Felipe Carneiro

**Avaliação do efeito do estímulo manual e audiovisual
no estudo de ultrassonografia Doppler do pênis com
fármaco-indução em pacientes com disfunção erétil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia
Orientador: Dra. Maria Cristina Chammas

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carneiro, Felipe

Avaliação do efeito do estímulo manual e audiovisual no estudo de ultrassonografia Doppler do pênis com fármaco-indução em pacientes com disfunção erétil / Felipe Carneiro. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientadora: Maria Cristina Chammas.

Descritores: 1.Disfunção erétil 2.Estímulo sexual audiovisual 3.Pênis/diagnóstico por imagem 4.Ultrassonografia Doppler 5.Impotência vasculogênica

USP/FM/DBD-291/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha amada noiva e futura esposa Fernanda, pelo apoio incondicional e irrestrito. Sua presença extrai o melhor de mim e me faz querer melhorar a cada dia.

Aos meus pais, Rolando e Nanci, exemplos de trabalho e dedicação. Obrigado por me darem condições para minha formação profissional, pessoal e moral.

Ao meu irmão Franklin, pelos bons conselhos que sempre me motivaram a seguir e superar os obstáculos.

À minha cunhada Ana e meu sobrinho Daniel, por fazerem parte dessa família e por sempre estarem juntos nos momentos importantes.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Cristina Chammas, minha orientadora, minha maior referência, pelo seu importante exemplo pessoal e profissional que sempre me inspirou a buscar o melhor em mim e nas outras pessoas.

Ao Prof. Dr. Cristiano Mendes Gomes, por todos os conselhos na qualificação, que sem dúvida tornaram esse trabalho mais robusto e consistente.

Ao Dr. Eduardo de Paula Miranda, pelas orientações e conselhos, mas, sobretudo, pela amizade.

Ao Dr. José Cury, por todos os ensinamentos médicos e de vida. Pela atenção, paciência e simpatia comigo.

Ao Dr. Marcelo Bordalo Rodrigues, exemplo de radiologista. Obrigado por todo apoio e consideração. Você é uma referência para mim.

Ao Dr. Peter Célio Françolin, meu mestre do Doppler, por sempre me encorajar nesse caminho. Sempre gentil, educado e paciente, solucionou minhas dúvidas e angústias nessa trajetória do Doppler peniano.

À Ilustrações Médicas Rodrigo Tonan, pelas belíssimas ilustrações desta tese.

À Profa. Karin Elizabeth Rees Azevedo, pelas revisões ortográfica e gramatical

Um agradecimento especial a todos os pacientes que participaram deste estudo.

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (Decreto nº 6.583 de 29/9/2008).

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Anatomia e fisiologia da ereção.....	2
A. Controle pelo sistema nervoso autônomo.....	2
B. Fluxo sanguíneo e mecanismo veno-oclusivo.....	3
1.2 Disfunção erétil.....	7
A. Definição e epidemiologia.....	7
B. Fisiopatologia e fatores de risco.....	8
1.3 Ultrassonografia duplex-Doppler colorido do pênis.....	11
1.4 Estímulo manual e audiovisual.....	13
A. Histórico e revisão da literatura.....	13
1.5 Justificativa do estudo.....	17
2. OBJETIVO.....	19
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	21
3.1 Considerações éticas do estudo	22
3.2 Desenho do estudo	22
3.3 População do estudo	24
3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	24
3.5 Local do estudo.....	24
3.6 Indução farmacológica.....	25
3.7 Estímulo sexual manual e audiovisual.....	27
3.8 Técnica de exame.....	27
3.9 Protocolo de reversão.....	30
3.10 Análise estatística.....	31
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO.....	44
5.1 Limitações do estudo.....	53
6. CONCLUSÃO.....	55
7. REFERÊNCIAS	57

LISTA DE SIGLAS

DE	Disfunção erétil
DM	Diabetes mellitus
EHS	Escore de Rigidez Peniana (do inglês, <i>Erection Hardness Score</i>)
EMAV	Estímulo sexual manual e audiovisual
EPD	Ereção prolongada e dolorosa
IIC	Injeção intracavernosa
IIEF-5	Índice Internacional de Função Erétil-5 (do inglês, <i>International Index of Erectile Function-5</i>)
iPDE5	Inibidor da fosfodiesterase tipo 5
IR	Índice de resistividade
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PIC	Pressão intracavernosa
TPN	Tumescência peniana noturna
UDP	Ultrassonografia Doppler do pênis
VDF	Velocidade diastólica final
VPS	Velocidade de pico sistólico

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

cm/s	centímetro(s) por segundo
et al.	e outros
mcg	micrograma(s)
MHz	megahertz
ml	mililitro(s)
mm	milímetro(s)
mg/ml	miligrama(s) por mililitro
vs	<i>versus</i>
%	percentagem
<	menor que
>	maior que
=	igual
≤	menor ou igual que
±	mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenho esquemático da inervação peniana relacionada à ereção. Principais vias neuronais autonômicas e aferências sensoriais.....	2
Figura 2: Desenho esquemático do suprimento arterial peniano relacionado à ereção. Principais artérias e suas ramificações.....	4
Figura 3: Desenho esquemático da drenagem venosa peniana. Veias superficiais, profundas e plexo venoso subtunical relacionado ao mecanismo de veno-oclusão.....	4
Figura 4: Desenho esquemático das alterações anatômicas dos corpos cavernosos desencadeadas pelo fenômeno da ereção. Enchimento dos sinusoides e compressão das veias subtunicais.....	6
Figura 5: Desenho esquemático do mecanismo de veno-oclusão. Expansão do músculo liso trabecular dos corpos cavernosos gerando compressão das veias subtunicais e redução da drenagem sanguínea.....	6
Figura 6: Comportamento das ondas do Doppler espectral relacionado às alterações da pressão intracavernosa.....	7
Figura 7: Pletismografia peniana. Enquanto o paciente assiste a filmes eróticos, a ereção é monitorizada e o pletismógrafo mede o pulso da artéria peniana dorsal.....	13
Figura 8: Sala de exame equipada com aparelho de ultrassom, maca e monitor de LED para realização do EMAV.....	25
Figura 9: Desenho esquemático da técnica de aplicação da droga vasoativa. Com uma das mãos estica-se o pênis e com a outra mão aplica-se a injeção na lateral da haste peniana.....	26
Figura 10: Desenho esquemático da técnica de aplicação da droga vasoativa. Aplicação da injeção na lateral da haste peniana, evitando-se a linha mediana, onde passam as estruturas vasculonervosas.....	26
Figura 11: Desenho esquemático do paciente em decúbito dorsal horizontal. Probe posicionado na junção penoescrotal para escaneamento ultrassonográfico.....	27
Figura 12: Artérias cavernosas medidas antes e depois da indução farmacológica.....	28
Figura 13: Exame normal. VPS acima de 30 cm/s e VDF abaixo de 5 cm/s.....	29
Figura 14: Insuficiência arteriogênica. VPS abaixo de 30 cm/s.....	30
Figura 15: Insuficiência do mecanismo de veno-oclusão. VPS acima de 30 cm/s e VDF acima de 5 cm/s.....	30
Figura 16: Mudança de diagnóstico com EMAV. Primeira imagem sem EMAV evidencia diástole alta (>5 cm/s), ou seja, diagnóstico de disfunção veno-oclusiva ao Doppler. Segunda imagem do mesmo paciente com EMAV evidenciando diástole zero, ou seja, diagnóstico de hemodinâmica normal ao Doppler.....	39

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Caracterização geral da amostra e segundo os grupos.....	35
Tabela 2. Diâmetro das artérias cavernosas antes e após a intervenção (mm).....	35
Tabela 3. Parâmetros do ultrassom Doppler peniano.....	36
Tabela 4. Variáveis associadas ao diagnóstico final ao Doppler de alteração hemodinâmica.....	40
Tabela 5. Diástole zero ou negativa entre os pacientes com diagnóstico final normal ao Doppler.....	41
Tabela 6. Diástole zero ou negativa entre os pacientes com diagnóstico final normal ao Doppler.....	41
Tabela 7. Preditores de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano.....	43
Gráfico 1. Valores de VPS máximo segundo o grupo e sessão.....	37
Gráfico 2. Valores de VDF mínimo segundo o grupo e sessão.....	37
Gráfico 3. Valores de IR máximo segundo o grupo e sessão.....	38
Gráfico 4. Acurácia do International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) para discriminação do diagnóstico de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano.....	42
Gráfico 5. Modelo multivariado de acurácia para discriminação de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano.....	43
Gráfico 6. Valores de VPS máximo segundo o grupo e sessão. Destacam-se os valores de VPS maiores na segunda sessão, independentemente do EMAN indicando efeito da acomodação.....	48
Gráfico 7. Valores de VDF mínimo segundo o grupo e sessão. Destacam-se os valores de VDF menores na segunda sessão com EMAN indicando efeito da acomodação somado ao efeito do EMAN.....	48
Gráfico 8. Valores de IR máximo segundo o grupo e sessão. Destacam-se os valores de IR maiores na segunda sessão com EMAN indicando efeito da acomodação somado ao efeito do EMAN.....	48

RESUMO

Carneiro F. *Avaliação do efeito do estímulo manual e audiovisual no estudo de ultrassonografia Doppler do pênis com fármaco-indução em pacientes com disfunção erétil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO: A disfunção erétil (DE) vasculogênica pode ser avaliada pela ultrassonografia Doppler do pênis (UDP) com injeção intracavernosa (IIC). O relaxamento máximo da musculatura lisa dos corpos cavernosos é essencial para se obter um diagnóstico fidedigno. Contudo, inibições psicológicas, que cursam com liberação adrenérgica, podem dificultar esse processo. O objetivo deste estudo é avaliar o uso do estímulo sexual manual e audiovisual (EMAV) como ferramenta durante o UDP para reduzir o número de resultados falso positivos. **MÉTODOS:** Um total de 40 homens (média de idade $61,8 \pm 10,2$ anos) com DE foram envolvidos. O Índice Internacional de Função Erétil-5 (IIEF-5) foi aplicado antes do início da avaliação pelo UDP. Cada paciente realizou duas sessões de UDP com IIC de forma randômica com intervalo de 7 dias. A indução farmacológica foi feita com Alprostadil 20 mcg. A sessão A foi feita com IIC e a Sessão B com IIC e EMAV. A velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VDF) e o índice de resistividade (IR) foram aferidos nos momentos 5, 10, 15 e 20 minutos depois da IIC. O diâmetro das artérias cavernosas foi medido antes e após a IIC. **RESULTADOS:** 23 pacientes realizaram a primeira sessão sem EMAV e 17 com EMAV. Não houve diferenças quanto às características basais. O diâmetro das artérias cavernosas foi maior na sessão com EMAV, independentemente do número da sessão ou lateralidade. A VDF foi menor com EMAV ($p=0,022$); o IR foi maior ($p=0,019$) e a VPS não foi influenciada significativamente ($p = 0,77$). 4/40 pacientes tiveram o diagnóstico modificado devido ao EMAV (10,0%, 95% IC 2,8 – 23,7%). Entre aqueles com DE veno-oclusiva 3/12 (25,0%, 95% IC 5,5 – 57,2%) e entre aqueles com DE arterial 1/4 (25,0%, 95% IC 0,6 – 80,6%). Doze pacientes tiveram diagnóstico final de DE vasculogênica. Nestes, houve maior tendência a serem mais velhos ($66,3 \pm 5,8$ vs $59,9 \pm 11,2$ anos, $p=0,070$), maior prevalência de diabetes (75,0 vs 25,0%, $p=0,005$) e maior propensão a dislipidemia (58,3 vs 25,0%, $p=0,071$) e sedentarismo (91,7 vs 60,7%, $p=0,067$). O resultado do IIEF foi menor nos pacientes com DE ($6,3 \pm 3,3$ vs $12,0 \pm 5,8$, $p=0,003$) com uma boa acurácia avaliada pela área da curva ROC (AUC-ROC 0,80, 95% IC 0,66 – 0,94). O melhor ponto de corte foi ≤ 9 (sensibilidade 83,3%, especificidade 71,4%). **CONCLUSÃO:** O EMAV adicionado ao UDP com IIC melhora os parâmetros do exame, inclusive mudando o diagnóstico, reduzindo o número de exames falso positivos.

Descritores: Disfunção erétil; Estímulo sexual audiovisual; Pênis/diagnóstico por imagem; Ultrassonografia Doppler; Impotência vasculogênica.

SUMMARY

Carneiro F. *Evaluation of the audiovisual sexual stimulation effect in the drug-induced penile Doppler ultrasound parameters in patients with erectile dysfunction* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo"; 2019.

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Vascular erectile dysfunction (ED) can be assessed by drug-induced Penile Doppler Ultrasound (PDU). To obtain an accurate diagnosis using this method, maximal relaxation of the cavernous arteries and smooth muscle is mandatory. However, adrenergic discharge by psychological inhibitions may hinder the optimal response of the erectile tissue to intracavernous injection (ICI). The goal of this study was to evaluate the use of Audiovisual Sexual Stimulation (AVSS) as a tool to assist PDU in order to avoid false-positive results. **METHODS:** A total of 40 men (mean age 61.8 ± 10.2 years) with ED were enrolled. The International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEF-5) score was applied before starting the evaluation. Patients were randomized to PDU sessions with and without AVSS in different regimens. ICI was done with 20 mcg of Alprostadil. Session A was performed under ICI alone. Session B was performed under ICI and AVSS. The interval between sessions was 7 days. Penile vascular parameters including peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), and resistive index (RI) were measured 5, 10, 15 and 20 minutes after ICI. Cavernous arteries diameters were measured before and after pharmacological induction. **RESULTS:** 23 patients performed the first session without AVSS and 17 performed the first session with AVSS. There were no differences on baseline characteristics. The cavernous arteries diameters were greater in the session with AVSS regardless of session sequence and laterality. EDV was always lower ($p = 0.022$) and the RI was always higher ($p = 0.019$) in the AVSS session. PSV was not influenced by AVSS ($p=0.768$). The proportion of patients whose diagnosis was changed due to the AVSS intervention was 4/40 (10.0%, 95% CI by the binomial exact method: 2.8 – 23.7%). Out of 12 patients with venous ED on the PDU without AVSS, 3 had their diagnosis changed to normal following AVSS (25.0%, 95% CI 5.5 – 57.2%). Out of 4 men with arterial ED on the PDU on ICI alone, 1 had normal hemodynamics after AVSS (25.0%, 95% CI 0.6 – 80.6%). Twelve patients had a final diagnosis of ED on the Doppler evaluation. These had a higher tendency to be older (66.3 ± 5.8 vs 59.9 ± 11.2 years, $p=0.070$), had a higher prevalence of diabetes (75.0 vs 25.0%, $p=0.005$) and a higher propensity for dyslipidemia (58.3 vs 25.0%, $p=0.071$) and sedentarism (91.7 vs 60.7%, $p=0.067$). The IIEF score was lower on the ED group (6.3 ± 3.3 vs 12.0 ± 5.8 , $p=0.003$) and had a good accuracy as evaluated by the area under the ROC curve (AUC-ROC 0.80, 95% CI 0.66 – 0.94). The best cut-off score was ≤ 9 (sensitivity 83.3% and specificity 71.4%). **CONCLUSIONS:** Adding AVSS during PDU improves ICI response and may help the physician more accurately evaluate penile hemodynamics.

Descriptors: Erectile dysfunction; Audiovisual sexual stimulation; Penis/diagnostic imaging; Ultrasonography, Doppler; Impotence, vasculogenic.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia e fisiologia da ereção

A. Controle pelo sistema nervoso autônomo

Estímulos ao córtex cerebral através das vias do olfato, visual, audição e tato promovem estímulo das vias parassimpáticas promotoras da ereção. As vias autonômicas descendem pela medula espinhal até os nervos periféricos autonômicos através dos plexos hipogástricos e dos feixes do nervo cavernoso até o tecido erétil. O estímulo parassimpático promove a liberação de óxido nítrico pelos sistemas não adrenérgicos não colinérgicos das terminações nervosas que chegam até o pênis. O óxido nítrico é considerado o principal neurotransmissor responsável pelo relaxamento do tecido erétil. A aferência sensorial é realizada quase que exclusivamente pelo nervo pudendo, o qual integra o arco reflexo peniano que também auxilia no processo de relaxamento muscular liso do tecido cavernoso⁽¹⁾ (Figura 1).

Figura 1. Desenho esquemático da inervação peniana relacionada à ereção. Principais vias neuronais autonômicas e aferências sensoriais

B. Centros e vias supraespinhais da função sexual

Estudos em animais identificaram a área pré-óptica medial e o núcleo paraventricular do hipotálamo e do hipocampo, como importantes centros de integração da função sexual e ereção peniana⁽²⁾. Grande entendimento da ativação cerebral durante o estímulo sexual humano foi permitido por meio de estudos com ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons (PET). Esses exames foram realizados enquanto o paciente assistia a filmes eróticos e evidenciaram a ativação de vários centros cerebrais, como o córtex temporal inferior bilateral, área responsável pela associação visual; a ínsula direita, que processa informações somatossensoriais com o estado de motivação; o córtex frontal inferior direito, que processa informações sensoriais; o giro do cíngulo anterior esquerdo, o qual exerce controle autonômico da função neuroendócrina; o lobo occipital direito, que realiza o processamento da visão; o hipotálamo direito, que está relacionado ao comportamento sexual masculino e o lobo caudado esquerdo, o qual processa a atenção e a resposta a novos estímulos ambientais⁽³⁾.

C. Fluxo sanguíneo e mecanismo veno-oclusivo

O tecido erétil é composto essencialmente por músculo liso, fibras elásticas e endotélio, que compõem os sinusoides dos corpos cavernosos. O suprimento arterial é feito através da artéria pudenda interna que ramifica, originando a artéria cavernosa (artéria profunda do pênis) e depois as artérias helicíneas que penetram no tecido cavernoso ou formam *shunts* arteriovenosos que perpassam o leito vascular. A drenagem venosa do leito cavernoso é feita por um sistema de veias superficial e profundo, no entanto, no que concerne à

ereção são as vênulas subtunicais que promovem a saída de sangue do espaço intracavernoso (Figuras 2 e 3).

Figura 2: Desenho esquemático do suprimento arterial peniano relacionado à ereção. Principais artérias e suas ramificações

Figura 3: Desenho esquemático da drenagem venosa peniana. Veias superficiais, profundas e plexo venoso subtunical relacionado ao mecanismo de veno-oclusão.

Durante o estímulo sexual há aumento do fluxo sanguíneo da ordem de 5-6 vezes sem alteração da pressão arterial sistêmica. O músculo liso relaxa e vai se expandindo na medida em que os sinusoides se enchem de sangue. Essa expansão gera redução relativa da drenagem venosa, principalmente devido à venoconstrição passiva das veias subtunicais, gerando o mecanismo venooclusivo (Figuras 4 e 5). No momento em que a compressão das vênulas subtunicais é completa, a rigidez axial (capacidade do pênis ereto em resistir a força aplicada no seu eixo longo) começa a aumentar exponencialmente. Nesse momento a pressão intracavernosa (PIC) começa a aumentar significativamente. Quando a PIC se iguala a pressão arterial diastólica (PAD), há fluxo sanguíneo na sístole, mas não na diástole (diástole zero). De maneira progressiva, quando a PIC é superior à PAD, ocorre o fenômeno da diástole reversa, em que há influxo de sangue na sístole e efluxo na diástole. Em alguns casos, geralmente causados por indução farmacológica, a PIC pode ser superior à pressão arterial sistólica, fazendo com que o influxo na sístole seja mínimo ou ausente (Figura 6).

Figura 4: Desenho esquemático das alterações anatômicas dos corpos cavernosos desencadeadas pelo fenômeno da ereção. Enchimento dos sinusoides e compressão das veias subcutâneas.

Figura 5: Desenho esquemático do mecanismo de veno-oclusão. Expansão do músculo liso trabecular dos corpos cavernosos gerando compressão das veias subcutâneas e redução da drenagem sanguínea.

Legenda: PIC = pressão intracavernosa; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica

Figura 6: Comportamento das ondas do Doppler espectral relacionado às alterações da pressão intracavernosa

1.2 Disfunção erétil

A. Definição e epidemiologia

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade persistente de obtenção e manutenção de ereção suficiente para uma função sexual satisfatória⁽⁴⁾. Atualmente mais de 25 milhões de homens entre 40 a 70 anos de idade são acometidos por essa condição nos Estados Unidos e cerca de 150 milhões de homens no mundo têm DE⁽⁵⁾. Estima-se ainda que, até o ano 2025, o número mundial de homens com DE ultrapasse 300 milhões⁽⁶⁻⁸⁾.

No estudo populacional *Massachusetts Male Aging Study*, com 1.290 homens entre 40 e 70 anos de idade, a prevalência de DE foi de 52%⁽⁸⁾.

Do ponto de vista epidemiológico, o número total de casos de DE no Brasil é semelhante ao encontrado em outras nacionalidades, como foi visto no estudo de Abdo et al.⁽⁹⁾, publicado em 2002, onde a prevalência de DE entre os brasileiros foi de 46,2%.

A incidência mundial de DE é de 25,9 casos por 1.000 homens-ano, e a taxa anual cresce a cada década de vida, atingindo a incidência de 46,4 casos-ano por 1.000 homens entre 60 e 69 anos⁽¹⁰⁾, corroborando o que Kinsey et al.⁽¹¹⁾ haviam apontado em 1948, isto é, de que a DE é um fenômeno fortemente relacionado com o envelhecimento.

B. Fisiopatologia e fatores de risco

A DE pode ser dividida em orgânica e psicogênica. Dentre as causas orgânicas, as mais importantes são a insuficiência arteriogênica e a disfunção do mecanismo de veno-oclusão^(12,13).

Em relação à disfunção do mecanismo de veno-oclusão, sabe-se que apesar de ser considerada historicamente uma causa vascular de DE^(14,15), ela parece estar mais relacionada à doença do corpo cavernoso, que cursa com perda da complacência e elasticidade e consequente prejuízo na compressão do plexo venoso superficial, resultando em escape venoso⁽¹⁶⁾.

A disfunção endotelial vascular tem sido implicada no mecanismo fisiopatogênico da DE orgânica de etiologia arteriogênica, sugerindo que o controle dos fatores de risco cardiovascular seja uma abordagem de prevenção

primária para tal disfunção^(17,18). Estima-se que 60% dos casos com DE em homens acima de 50 anos estão associados com doença vascular⁽¹⁹⁾.

Acredita-se que a presença de radicais livres decorrentes dos fatores de risco associados à doença vascular e seu estresse oxidativo possam danificar diretamente o endotélio e determinar menor disponibilidade de óxido nítrico⁽²⁰⁾.

Sabe-se que a produção e a atividade do óxido nítrico no leito endotelial vascular são prejudicadas na presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia (DLP)⁽²¹⁾. Estudos em coelhos e em humanos demonstram que hipercolesterolemia causa diminuição do fluxo arterial, deficiência do relaxamento da musculatura lisa dependente do óxido nítrico, fibrose e degeneração da musculatura cavernosa, podendo resultar em DE⁽²²⁻²⁵⁾.

Concluindo, afecções que impactem negativamente a função normal do endotélio vascular podem determinar prejuízo da liberação e ação do óxido nítrico nos sinusoides capilares cavernosos, determinando menor vasodilatação arteriolar e, por conseguinte, DE⁽²⁶⁾.

A DE psicogênica é outra causa importante de disfunção sexual e é definida como a incapacidade persistente em atingir ou manter uma ereção satisfatória para a performance sexual devido predominantemente ou exclusivamente a fatores psicológicos ou interpessoais⁽²⁷⁾. Sua fisiopatologia está relacionada com aumento do estímulo simpático cursando com liberação de adrenalina, substância vasoconstritora e, por conseguinte, predominância do tono simpático em relação ao tono parassimpático, acarretando em prejuízo no relaxamento da musculatura lisa do tecido erétil⁽²⁸⁾. Os determinantes psicossociais das disfunções sexuais, incluindo DE, tradicionalmente são

divididos em causas imediatas e remotas⁽²⁹⁾. Das causas imediatas, inclui-se a ansiedade de performance ou medo de falhar, falta de estimulação adequada e conflitos de relacionamento, em que a ansiedade de performance tem sido descrita como a principal causa de DE psicogênica⁽³⁰⁾. Entre as causas remotas, vários pesquisadores têm enfatizado o papel do trauma sexual na infância, questões de identidade e orientação sexual, parceiro mal resolvido ou apego aos pais, além de tabus culturais e religiosos⁽²⁹⁻³¹⁾.

Outras causas orgânicas de DE são as neurogênicas, que são causadas pelo dano neurológico central e/ou periférico, muito prevalente em pacientes com epilepsia, esclerose múltipla, lesões da medula espinhal, AVC, doença de Parkinson e neuropatia periférica e a DE medicamentosa, que conta com até 25% dos casos, sobretudo, devido aos anti-hipertensivos e medicamentos psiquiátricos^(32, 33).

Vale a pena ressaltar que mesmo os pacientes com DE orgânica não estão isentos de apresentar DE psicogênica concomitante, visto que a performance sexual abaixo da expectativa acarretará constrangimento e ansiedade, que são gatilhos para estimulação das vias simpáticas inibitórias de ereção⁽²⁸⁾.

A DE compartilha fatores de risco comuns à doença cardiovascular, incluindo DM, HAS, sedentarismo, obesidade, tabagismo, DLP, e síndrome metabólica⁽²⁶⁾. Cirurgias radicais pélvicas, como a prostatectomia por qualquer técnica cirúrgica (aberta, laparoscópica e robótica) e a radioterapia pélvica, também representam fatores de risco para DE, a primeira pelo risco de lesão do nervo cavernoso e insuficiência vascular e a segunda pelas alterações actínicas causadas no corpo cavernoso que cursam com perda da complacência do tecido

erétil⁽¹⁷⁾. Mais recentemente os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) têm sido considerados fatores de risco para DE, existindo relação direta entre a gravidade dos LUTS e a gravidade da DE⁽³⁴⁾.

1.3 Ultrassonografia Doppler do pênis

Apesar da revolução promovida pela alta eficácia do uso dos inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (iPDE5) como tratamento para DE, a ultrassonografia Doppler do pênis (UDP), primeiramente descrita por Lue et al.⁽³⁵⁾, continua sendo uma ferramenta importante e cada vez mais disponível para avaliação dos pacientes com DE⁽³⁶⁾.

A avaliação hemodinâmica objetiva por meio da UDP, por fornecer um diagnóstico fisiopatológico, tem importância prognóstica e na definição da melhor estratégia de tratamento^(37,38).

Muitos pacientes não apresentam uma resposta adequada à terapia oral para DE, e as razões para essa falha medicamentosa nem sempre são claras, visto que a avaliação da função sexual é complexa e a história clínica associada à aplicação de questionários padronizados podem gerar informações conflitantes⁽³⁹⁾. Possíveis indicações do UDP incluem pacientes jovens com DE primária, história de trauma pélvico, abuso de drogas, avaliação pré-operatória da doença de Peyronie, investigação de DE psicogênica e em casos médico-legais⁽⁴⁰⁾. A DE pode ser o primeiro sintoma presente na disfunção endotelial multissistêmica⁽⁴¹⁾, outro fator que reforça a importância do UDP, sobretudo, em pacientes na faixa etária de doença cardiovascular oculta com queixa de DE⁽²⁶⁾.

A UDP envolve a injeção local de uma substância vaso-estimuladora, que atua no processo de vasodilatação das artérias cavernosas e no relaxamento da musculatura lisa trabecular dos corpos cavernosos. O fluxo sanguíneo é avaliado pelo estudo ultrassonográfico com Doppler. Contudo, para obter um diagnóstico fidedigno e acurado usando esse método, o estado de relaxamento máximo das artérias cavernosas e da musculatura lisa cavernosa são fundamentais durante o procedimento^(42,43).

Uma das grandes vantagens do UDP com injeção intracavernosa (IIC) é que não existe diagnóstico falso negativo, ou seja, a normalidade dos parâmetros ao Doppler indica hemodinâmica adequada⁽³⁶⁾.

Uma limitação do método é a avaliação da DE neurogênica, pois o uso e a aplicação da IIC independem das vias nervosas promotoras da ereção, assim a integridade destas não pode ser avaliada pelo UDP⁽¹⁾.

A avaliação da DE é muito complexa, porque boa parte das disfunções são mistas (orgânicas com componente psicogênico associado) e a ansiedade, bem como outras inibições psicológicas, que cursam com liberação adrenérgica, frequentemente, impedem uma resposta ótima de relaxamento das artérias penianas e da musculatura lisa do tecido erétil após a IIC⁽⁴⁴⁾. Esse fato é de extrema importância pela potencialidade de gerar diagnósticos falso positivos, tanto de etiologia arteriogênica quanto do mecanismo de veno-oclusão.

Alguns métodos para o UDP com IIC têm sido sugeridos a fim de evitar resultados falso positivos, são eles a redosagem da droga intracavernosa⁽⁴⁵⁾, em que as doses seriadas de substância vasoativa são aplicadas no corpo cavernoso com o intuito de promover melhor resposta de ereção e o estímulo sexual manual e audiovisual (EMAV)^(46,47).

1.4 Estímulo manual e audiovisual

A. Histórico e revisão da literatura

Mesmo antes de se utilizar o UDP com IIC na avaliação da DE, o EMAV já era usado. A tumescência peniana noturna (TPN), que mede, por meio de dispositivos específicos, o número e qualidade das ereções durante o sono, e que era o padrão ouro para avaliação da DE, começou a ser substituída pela pletismografia peniana (que mede o pulso da artéria dorsal do pênis), realizada no indivíduo acordado durante o estímulo sexual com filmes eróticos (Figura 7)⁽⁴⁸⁾.

Figura 7: Pletismografia peniana⁽⁴⁸⁾. Enquanto o paciente assiste a filmes eróticos, a ereção é monitorizada e o pletismógrafo mede o pulso da artéria peniana dorsal

Um dos primeiros relatos utilizando pornografia data de 1980, quando Kockott et al.⁽⁴⁹⁾ estudaram a resposta peniana por meio de filmes eróticos comparativamente em pacientes com e sem queixa de DE. Foram avaliadas prospectivamente a variação da pressão sistólica sanguínea, latência, amplitude e a duração das ereções em 42 pacientes, sendo encontrado prejuízo nos parâmetros mensurados no grupo disfuncional. Zuckerman et al.⁽⁵⁰⁾ e Wincze et al.⁽⁵¹⁾ estudaram a função erétil em diabéticos e não diabéticos utilizando o EMAV e a tumescência peniana noturna. No estudo de Zuckerman et al.⁽⁵⁰⁾ foram avaliados 45 indivíduos diabéticos e 35 não diabéticos com queixa de DE, além de 21 controles. Ambos os grupos disfuncionais apresentaram menor resposta de ereção ao filme erótico comparado ao grupo controle. Bancroft et al.^(52,53) também estudaram pacientes com queixa de DE e homens hígidos pela medida do diâmetro do pênis e pela monitorização do pulso arterial peniano (pletismografia), enquanto assistiam a filmes eróticos. Entre os pacientes com queixa de DE, 26 eram diabéticos e 25 não diabéticos. O grupo controle era de 22 indivíduos. Foram verificadas reduções significativas na amplitude do pulso arterial peniano e no diâmetro do pênis nos pacientes disfuncionais em relação aos do grupo controle.

Embora o novo método fosse superior à TPN⁽⁴⁸⁾, a capacidade eretogênica do EMAV sem injeção intracavernosa (IIC) foi questionada por alguns autores, dentre eles, Earls et al.⁽⁵⁴⁾ e Opsomer et al.⁽⁴⁸⁾, que mesmo em indivíduos normais sem queixas, obtiveram uma taxa de 73% e 80% de ereção suficiente para penetração, respectivamente. Para Cahill et al.⁽⁵⁵⁾ e Fouda et al.⁽⁵⁶⁾, o resultado foi ainda pior. O primeiro autor avaliou 25 pacientes com queixa de DE e, utilizando somente o EMAV, não foi capaz de obter ereções suficientes

para penetração em 100% deles. O segundo autor, ao estudar preditores de priapismo após IIC, avaliou 226 pacientes em um primeiro momento apenas com EMAV e encontrou apenas 12% de resposta positiva do filme erótico sem IIC.

Em 1990, Mellinger et al.⁽⁵⁷⁾ realizaram um estudo com UDP e EMAV sem IIC para avaliar as mudanças hemodinâmicas do pênis em estado flácido e ereto em indivíduos normais. Tal estudo sugeriu que o EMAV promove uma ereção mais fisiológica que a induzida por droga intracavernosa, porém alguns indivíduos perdiam a ereção durante o escaneamento dos parâmetros e tinham que se estimular novamente.

Alguns autores avaliaram o EMAV por meio do UDP com IIC e verificaram resultados superiores aos encontrados sem injeção^(44,58,59). No estudo prospectivo de Katlowitz et al.⁽⁴⁴⁾, em 25 pacientes com suspeita de DE com etiologia vascular, a adição do EMAV ao UDP com IIC resultou na melhora da ereção em 52% dos pacientes, e de maneira mais significativa em 12% deles, que com EMAV atingiram ereção suficiente para penetração. Postularam que as mudanças notadas eram, em sua maioria, devido ao EMAV ser capaz de diminuir o tono adrenérgico e aumentar a resposta parassimpática, resultando em maior dilatação arterial, bem como maior relaxamento da musculatura lisa dos sinusoides. Esses efeitos somados levariam ao aumento da pressão intracavernosa, maior influxo sanguíneo com preenchimento dos sinusoides e melhora no mecanismo de veno-oclusão, conseqüentemente melhorando a qualidade da ereção. Isso foi evidenciado pelo aumento do fluxo de pico sistólico medido após o EMAV. Também postularam que o EMAV melhora a rigidez por aumentar a tensão muscular da pélvis, comprimindo os corpos cavernosos intrapélvicos. Concluíram que o paciente que falha em obter ereção após IIC não

deve ser imediatamente excluído de um programa de IIC (um dos tratamentos para DE), porque uma ereção adequada pode ser alcançada com IIC seguida de EMAV.

Montorsi et al.⁽⁵⁹⁾, em 1995, estudaram 135 homens com queixa de DE por meio do UDP com IIC e EMAV. Os parâmetros do UDP foram medidos após a IIC e novamente aferidos após o EMAV. A resposta de ereção após o EMAV foi superior em 36% dos pacientes, em que 7% deles tiveram o diagnóstico modificado de escape venoso para hemodinâmica normal. Concluíram que a adição do EMAV durante a execução do UDP com IIC aumenta significativamente a acurácia do exame. Um ano depois, o mesmo autor, estudando 50 pacientes com DE, observou melhora da ereção em 82% deles após o EMAV, concluindo que o estudo UDP com IIC deve ser acompanhado do EMAV⁽⁴⁷⁾. Pescatori et al. e Park et al.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ utilizaram óculos virtuais com filmes eróticos durante a realização do UDP com IIC e demonstraram melhora significativa na acurácia do exame, tanto para a avaliação do leito arterial como do mecanismo de veno-oclusão. O primeiro autor estudou prospectivamente 37 indivíduos divididos em dois grupos, um que realizou IIC e EMAV e outro somente IIC. 84% dos pacientes com IIC e EMAV obtiveram relaxamento completo da musculatura lisa cavernosa *versus* 50% só com IIC. O relaxamento da musculatura lisa cavernosa foi medido pela mensuração da pressão intracavernosa. O segundo autor, avaliando 64 homens com queixa de DE, aplicou o EMAV naqueles que tinham velocidade de pico sistólico (VPS) < 35 cm/s e/ou velocidade diastólica final (VDF) > 5 cm/s com IIC. Obteve melhora dos parâmetros em 65% dos pacientes, inclusive com mudança de diagnóstico

em cerca de 38% que passaram de hemodinâmica alterada para normal com EMAV.

Dois estudos^(58,63) compararam o UDP com IIC sem EMAV e com EMAV no mesmo paciente. O primeiro envolveu 60 indivíduos com história de DE, que foram submetidos a 3 sessões de UDP em diferentes dias, sendo uma sessão com EMAV apenas, outra com IIC e outra com IIC e EMAV. O diagnóstico de Doppler alterado foi modificado para normal em 18% dos pacientes com EMAV e IIC. O segundo estudo envolveu 200 pacientes, os quais foram submetidos a duas sessões de UDP com IIC em semanas diferentes, com e sem EMAV. Os valores de VPS e VDF encontrados foram melhores no grupo que realizou IIC e EMAV. A conclusão de ambos os trabalhos foi que a adição do EMAV durante o UDP com IIC melhora os parâmetros fisiológicos da ereção ao Doppler, contribuindo para uma melhor avaliação e conduta nos pacientes com DE.

1.5 Justificativa do estudo

Embora a literatura ratifique que o uso do EMAV em conjunto com a IIC promova a melhora da tumescência e rigidez peniana, são poucos os estudos que fazem isso se utilizando o UDP como ferramenta objetiva para a avaliação hemodinâmica (7 estudos)^(26,37-42). Dentre eles, apenas dois estudos utilizaram como grupo controle o mesmo paciente, comparando o exame com EMAV e sem EMAV^(58,63). Só há um trabalho na literatura que avalia o efeito do EMAV isolado, randomizando seu emprego ora na primeira sessão, ora em um segundo momento⁽⁵⁸⁾. Também não existe nenhum estudo brasileiro até o presente momento que relaciona o uso da EMAV durante a execução do UDP com IIC.

Por conta da relevância de um diagnóstico fidedigno e da escassez na literatura internacional e nacional, houve a motivação de realizar esta pesquisa avaliando o efeito do EMAV durante o UDP com IIC, no mesmo paciente em dois tempos diferentes.

2. OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa é avaliar o efeito do estímulo sexual manual e audiovisual nos parâmetros hemodinâmicos avaliados por meio do UDP com IIC, em pacientes com DE.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Considerações éticas do estudo

Este estudo segue as recomendações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde que regulamenta a pesquisa científica em humanos no Brasil. O mesmo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número do parecer: 1.482.172), previamente ao início da coleta de dados.

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo realizado no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2015 a 2018.

3.3 População do estudo

Estudo realizado em pacientes adultos, do sexo masculino, heterossexuais, com queixa de disfunção erétil, sem resposta ao uso de iPDE5, encaminhados após consulta com urologista do ambulatório de Medicina Sexual do Departamento de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a realização do UDP com IIC. Definiu-se sem resposta ao uso de iPDE5 quando o paciente usou pelo menos 3 vezes em dias diferentes, sem conseguir rigidez suficiente para penetração.

Os sujeitos da pesquisa foram informados detalhadamente a respeito do protocolo do estudo e do objetivo de utilização dos dados coletados para fins

científicos. O baixo risco de possíveis complicações e desconfortos também foram informados e, após esclarecidas todas as dúvidas, a totalidade dos indivíduos concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os participantes selecionados foram submetidos à história clínica direcionada, buscando fatores de risco para DE, tais como tabagismo, sedentarismo, cirurgia pélvica prévia, DM, HAS e DLP. Os níveis séricos de testosterona solicitados pelo urologista também foram checados. Essas informações foram anotadas e tabeladas. Aos pacientes também foi aplicado o questionário internacional de função erétil resumido IIEF-5 (International Index of Erectile Function-5) em forma de entrevista estruturada pelo pesquisador executante. Foi considerado a função erétil com uso de medicação oral. A classificação do grau da DE pelo IIEF-5 foi a seguinte: 5-11 pontos, severa; 12-16 pontos, moderada; 17-21 pontos, leve; e 22-25 pontos, sem DE.

Cada paciente foi submetido a duas sessões de UDP com IIC. Uma das sessões foi realizada sem estímulo sexual manual e audiovisual (Sessão A) e a outra sessão foi realizada com estímulo sexual manual e audiovisual (Sessão B). O intervalo entre as sessões foi de 7 dias. Com o intuito de minimizar o viés sequencial (*“sequential bias”*), os pacientes foram randomizados em dois grupos com a sequência das sessões seguindo esta ordem:

Grupo 1: Sessão A ➡ Sessão B;

Grupo 2: Sessão B ➡ Sessão A.

Após cada sessão, os pacientes foram encaminhados para um local reservado, reavaliados a cada 20 minutos e só foram liberados após detumescência peniana. A rigidez peniana foi avaliada pelo Escore de Rigidez de Ereção (do inglês, Erection Hardness Score – EHS) (64). Na aplicação dessa

escala, o paciente é solicitado a avaliar a rigidez da sua ereção por meio de uma nota, que vai de 0 até 4, sendo 0: pênis não fica túrgido; 1: pênis túrgido mas não rígido; 2: pênis rígido mas não o suficiente para penetração; 3: pênis rígido suficiente para penetração mas não completamente rígido; 4: pênis completamente rígido. Se após 1 hora da indução farmacológica ainda apresentassem rigidez 3 ou 4, os pacientes eram encaminhados para o protocolo de reversão.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Homens acima de 18 anos, heterossexuais, com atividade sexual (masturbatória ou com parceira), com diagnóstico de DE há pelo menos 6 meses, não responsiva a iPDE5, encaminhados pelo urologista do ambulatório de Medicina Sexual do Departamento de Urologia do HCFMUSP para realização do UDP com IIC foram incluídos no estudo. Pacientes homoafetivos não foram incluídos na pesquisa com o intuito de deixar a amostra mais homogênea.

3.5 Local do estudo

Todas as sessões foram realizadas no setor de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP pelo mesmo radiologista (pesquisador executante). Para tanto foi utilizada uma sala de ultrassom reservada, confortável, escura e com dimerização de luz, equipada com aparelho de ultrassom da marca Philips, modelo IU22, utilizando-se transdutor linear multifrequencial (frequência fundamental de 12 MHz). A sala também era

equipada com monitor de computador LED de 19 polegadas para a realização do estímulo visual (Figura 8).

Figura 8: Sala de exame equipada com aparelho de ultrassom, maca e monitor de LED para realização do EMAV

3.6 Indução farmacológica

A fármaco-indução foi feita com uma única injeção de 20 mcg de Alprostadil (prostaglandina), realizada pelo pesquisador executante diretamente em um dos corpos cavernosos do pênis, utilizando-se seringa de 3 ml e agulha de 12,7 x 3,3 mm (Figuras 9-11). Não foi realizado protocolo de redosagem da substância vasoativa.

Figura 9: Desenho esquemático da técnica de aplicação da droga vasoativa. Com uma das mãos estica-se o pênis e com a outra mão aplica-se a injeção na lateral da haste peniana

Figura 10: Desenho esquemático da técnica de aplicação da droga vasoativa. Aplicação da injeção na lateral da haste peniana, evitando-se a linha mediana, onde passam as estruturas vasculonervosas

3.7 Estímulo sexual manual e audiovisual

Durante a sessão B (com EMAB), os pacientes foram orientados a se estimularem sexualmente por meio da masturbação, enquanto assistiam a um filme erótico com 4 minutos de duração, sozinhos na sala de exame. Todos foram orientados a não ejacular e a cessarem a estimulação caso houvesse sensação pré-orgásmica. O filme utilizado era de sexo explícito, heterossexual com 2 participantes de etnia branca e que iniciava com preliminares seguidas de penetração vaginal com alternância de posições. Foram evitadas cenas de violência, submissão e sadismo.

3.8 Técnica de exame

Com o paciente deitado em decúbito dorsal horizontal e o transdutor na junção penoescrotal foi realizada a análise ultrassonográfica (Figura 11).

Figura 11: Desenho esquemático do paciente em decúbito dorsal horizontal. Probe posicionado na junção penoescrotal para escaneamento ultrassonográfico

Ultrassonografia Modo-B: foi feita uma varredura completa da anatomia dos corpos cavernosos desde a base do pênis até seu terço mais distal. As artérias cavernosas de ambos os corpos cavernosos foram localizadas em seu aspecto mais proximal e os diâmetros foram medidos antes da injeção e 5 minutos após. As medidas foram feitas com o vaso na longitudinal aferindo-se a distância entre as paredes internas em milímetros. Foi considerado normal um aumento de pelo menos 75% do diâmetro após a injeção⁽⁶⁵⁾ (Figura 12).

Figura 12: Artérias cavernosas medidas antes e depois da indução farmacológica

Estudo Doppler: Foi medida a velocidade de pico sistólico (VPS) das artérias cavernosas antes da indução farmacológica. A VPS, a velocidade diastólica final (VDF) e o índice de resistividade (IR) foram aferidos após a indução farmacológica nos momentos 5, 10, 15 e 20 minutos. A VPS foi considerada normal quando acima de 30 cm/s; a VDF foi considerada normal quando abaixo de 5 cm/s e o IR acima de 0,90. Foi considerado diagnóstico de normalidade, quando pelo menos uma das artérias cavernosas teve VPS > 30 cm/s; VDF < 5 cm/s e IR > 0,9. Foi considerado o diagnóstico de insuficiência arteriogênica, quando a VPS de ambas as artérias foi < 30 cm/s, independentemente dos valores de VDF e IR. Foi considerado diagnóstico de insuficiência do mecanismo de veno-oclusão, quando ambas as artérias tiveram VPS > 30 cm/s; VDF > 5 cm/s e IR < 0,75⁽⁶⁵⁾ (Figuras 13-15).

Figura 13: Exame normal. VPS acima de 30 cm/s e VDF abaixo de 5 cm/s

Figura 14: Insuficiência arteriogênica. VPS abaixo de 30 cm/s

Figura 15: Insuficiência do mecanismo de veno-oclusão. VPS acima de 30 cm/s e VDF acima de 5 cm/s

3.9 Protocolo de REVERSÃO

Os pacientes que apresentaram ereção prolongada e dolorosa (EPD) (1 hora de duração) foram monitorizados (PA, pulso e saturação) e receberam injeção de lidocaína + adrenalina (20 mg/ml 2% + 0,005 mg/ml) diluída (2 ml da solução decimal a cada 5 minutos) até a detumescência peniana (nota 0 ou 1 pelo EHS). No caso de resposta insatisfatória com essa medida, os pacientes

seriam encaminhados para o pronto socorro de urologia do HCFMUSP para a aspiração dos corpos cavernosos.

3.10 Análise estatística

Cálculo amostral

Para o cálculo amostral, foi utilizado o teste T de Student para amostras pareadas. Para detecção de um tamanho de efeito (d de Cohen) de pelo menos 0,5, com alfa de 0,05 e poder de 80%, seriam necessários 34 pacientes. Considerando a possibilidade de perdas de até 10%, buscou-se a inclusão de pelo menos 38 pacientes.

Análise das variáveis

As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas e comparadas no teste de qui-quadrado ou no teste exato de Fisher, conforme aplicabilidade. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio de métodos gráficos e dos valores de assimetria (*skewness*) e curtose (*kurtosis*). Todas apresentaram distribuição normal e foram descritas por médias e desvios-padrão. Para a comparação basal entre os grupos e segundo o diagnóstico final ao Doppler, estas foram comparadas com o teste T de Student para amostras independentes. A variação no diâmetro das artérias cavernosas antes e após cada intervenção também foi analisada através com o teste T de Student para amostras independentes.

Para avaliação dos efeitos independentes da intervenção e da ordem das sessões, foi utilizado o método *two-way repeated measures* ANOVA. As

variáveis dependentes foram a maior Velocidade de Pico Sistólico em cm/s (VPS), a menor Velocidade Diastólica Final em cm/s (VDF) e o maior Índice de Resistividade (IR), em uma das artérias cavernosas.

Os preditores de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano foram avaliados por meio de regressão logística multivariada. As variáveis significativas ao nível 0,10 foram elegíveis para inclusão no modelo multivariado, bem como a idade, independentemente de significância estatística, devido à plausibilidade biológica. A área sob a curva ROC foi utilizada para comparar a performance do modelo multivariado com aquela do IIEF isoladamente.

Todos os testes foram bicaudados e foram considerados significativos valores finais de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do *software* SPSS (IBM Corp. SPSS Statistics para Windows, versão 24.0. Armonk, NY).

4. RESULTADOS

40 pacientes foram convidados e aceitaram participar da pesquisa, sendo 23 para o grupo que realizou a primeira sessão sem EMAN (Grupo 1) e 17 para o grupo que realizou a primeira sessão com EMAN (Grupo 2). Todos compareceram às duas sessões. Não houve diferenças quanto às características basais. A média de idade foi de 61,8 ($\pm$ 10,2) anos. 37,5% apresentavam HAS, 40% DM e 35% DLP (os critérios para esses diagnósticos foram baseados na história clínica e análise dos prontuários). Não havia obesos (IMC > 30), 70% eram sedentários (ou seja, praticavam menos de 30 minutos de exercício diário 3x / semana) e 20% eram tabagistas. Oito (20%) pacientes já haviam realizado cirurgia ou radioterapia pélvica prévias. Doença de Peyronie foi reportada em 5 casos (12,5%) e todos eles vieram ao estudo já com o diagnóstico de curvatura feito pelo urologista solicitante. A pontuação média pelo IIEF-5 era semelhante entre os grupos, sem diferença também quanto à classificação por categorias ($p=0,69$). Houve uma tendência a maior proporção de tabagismo no grupo que fez a primeira sessão com EMAN (35,3% vs 8,7%, $p=0,05$) (Tabela 1).

Houve aumento significativo do diâmetro das artérias cavernosas após as intervenções, sendo este aumento mais pronunciado nas intervenções com uso da EMAN, independentemente do número da sessão e lateralidade (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização geral da amostra e segundo os grupos

Variáveis	Geral (40)	Grupo		Valor p
		Sem Com EMAV (23)	Com Sem EMAV (17)	
Idade	61,8 ± 10,2	61,3 ± 10,2	62,4 ± 10,6	0,74
Comorbidades				
Hipertensão	15 (37,5)	8 (34,8)	7 (41,2)	0,68
Diabetes mellitus	16 (40,0)	7 (30,4)	9 (52,9)	0,15
Dislipidemia	14 (35,0)	9 (39,1)	5 (29,4)	0,52
Obesidade	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Hábitos de vida				
Tabagismo	8 (20,0)	2 (8,7)	6 (35,3)	0,05
Sedentarismo	28 (70,0)	17 (73,9)	11 (64,7)	0,53
Cirurgia ou radioterapia prévia	8 (20,0)	4 (17,4)	4 (23,5)	0,70
Peyronie	5 (12,5)	3 (13,0)	2 (11,8)	1,00
Testosterona	397,0 ± 104,7	381,5 ± 118,3	417,8 ± 81,8	0,28
IIEF-5	10,3 ± 5,8	9,8 ± 5,4	10,9 ± 6,4	0,55
Diagnóstico(IIEF-5)				0,69
Normal	3 (7,5)	1 (4,3)	2 (11,8)	
Leve	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (5,9)	
Leve a moderada	14 (35,0)	9 (39,1)	5 (29,4)	
Moderada	4 (10,0)	2 (8,7)	2 (11,8)	
Grave	16 (40,0)	10 (43,5)	6 (35,3)	
Sexualmente inativo	2 (5,0)	1 (4,3)	1 (5,9)	

Variáveis categóricas apresentadas como n(%). Variáveis contínuas apresentadas como média ± desvio padrão.

IIEF-5: International Index of Erectile Function-5.

Tabela 2. Diâmetro das artérias cavernosas antes e após a intervenção (mm)

Sessão	Lado	Intervenção	Momento		Variação	Valor p
			Antes	Após		
1ª	Direito	Sem EMAV	6,4 ± 1,9	9,2 ± 1,4	2,8 ± 1,6	0,016
		Com EMAV	6,1 ± 1,6	10,4 ± 1,5	4,3 ± 2,1	
	Esquerdo	Sem EMAV	6,0 ± 1,4	9,4 ± 1,2	3,3 ± 1,5	0,010
		Com EMAV	5,8 ± 1,7	10,8 ± 1,6	5,0 ± 2,4	
2ª	Direito	Sem EMAV	6,5 ± 1,6	10,1 ± 1,7	3,6 ± 2,2	0,001
		Com EMAV	6,3 ± 1,9	12,0 ± 1,9	5,8 ± 1,9	
	Esquerdo	Sem EMAV	6,4 ± 1,3	9,9 ± 2,0	3,5 ± 2,3	0,021
		Com EMAV	6,3 ± 1,9	11,3 ± 2,1	5,0 ± 1,8	

Dados apresentados como média ± desvio padrão.

A Tabela 3 apresenta os valores de VPS, VDF e IR estratificados por intervenção e por sessão. O número da sessão não teve efeito independente sobre os valores de qualquer dos parâmetros (VPS, $p^*=0,21$; VDF, $p^*=0,30$; IR, $p^*=0,62$). Ou seja, não foi observada diferença entre a primeira e a segunda sessão. Para a VPS, não foi observada diferença com ou sem a EMAV ($p=0,77$). A EMAV apresentou efeito independente para a VDF, com menores valores para esta em ambos os grupos ($p=0,022$). Efeito independente análogo foi observado para o IR, porém com maiores valores deste nas intervenções com EMAV ($p=0,019$). Não houve interação entre a ordem das sessões e o tipo de intervenção, seja para o VPS ($p=0,07$), VDF ($p=0,19$) ou IR ($p=0,44$), ou seja, o efeito da EMAV não foi maior ou menor se realizada na primeira ou segunda sessão (Gráficos 1 a 3).

Tabela 3. Parâmetros do ultrassom Doppler peniano

Parâmetro	Intervenção	Sessão		Valor p
		1 ^a	2 ^a	
Velocidade de pico sistólico	Sem EMAV	71,5 ± 21,7	65,7 ± 22,2	0,77
	Com EMAV	59,0 ± 16,3	80,8 ± 40,8	
Valor p*		0,21		
Velocidade diastólica final	Sem EMAV	-2,6 ± 7,0	-0,6 ± 8,9	0,022
	Com EMAV	-2,7 ± 8,6	-9,6 ± 15,3	
Valor p*		0,30		
Índice de resistividade	Sem EMAV	1,04 ± 0,14	1,00 ± 0,17	0,019
	Com EMAV	1,04 ± 0,20	1,13 ± 0,25	
Valor p		0,62		

Dados apresentados como média ± desvio padrão.

Gráfico 1. Valores de VPS máximo segundo o grupo e sessão **Gráfico 2.** Valores de VDF mínimo segundo o grupo e sessão

Gráfico 3. Valores de IR máximo segundo o grupo e sessão

O diagnóstico ao Doppler foi modificado para hemodinâmica peniana normal em um total de 4/40 pacientes (10,0%, IC 95% 2,8–23,7%) com o uso da EMAV. Entre os 12 pacientes com diagnóstico de disfunção cavernosa veno-oclusiva ao Doppler sem EMAV, 3 tiveram diagnóstico de hemodinâmica normal na avaliação com EMAV (25,0%, IC 95% 5,5–57,2%). Entre os 4 pacientes com diagnóstico de DE arteriogênica ao Doppler sem EMAV, 1 teve seu diagnóstico modificado para hemodinâmica normal pela EMAV (25,0%, IC 95% 0,6–80,6%) (Figura 16).

Figura 16: Mudança de diagnóstico com EMAV. Primeira imagem sem EMAV evidencia diástole alta (>5 cm/s), ou seja, diagnóstico de disfunção veno-oclusiva ao Doppler. Segunda imagem do mesmo paciente com EMAV evidenciando diástole zero, ou seja, diagnóstico de hemodinâmica normal ao Doppler

Doze pacientes apresentaram diagnóstico final de DE com alterações hemodinâmicas, com maior tendência a maior idade ($66,3 \pm 5,8$ vs $59,9 \pm 11,2$ anos, $p=0,07$), prevalência de DM (75,0 vs 25,0%, $p=0,005$ - **OR 9,0** (IC 95%

1,89 - 42,9)), DLP (58,3 vs 25,0%, $p=0,07$ – **OR 4,2** (IC 95% 1,0 – 17,6)) e sedentarismo (91,7 vs 60,7%, $p=0,07$ – **OR 7,1** (IC 95% 0,8 – 63,2)) (Tabela 4).

Tabela 4. Variáveis associadas ao diagnóstico final ao Doppler de hemodinâmica alterada

Variáveis	Diagnóstico final ao Doppler		Valor p
	Hemodinâmica normal (28)	Hemodinâmica alterada (12)	
Idade	59,9 ± 11,2	66,3 ± 5,8	0,07
Comorbidades			
Hipertensão	10 (35,7)	5 (41,7)	0,74
Diabetes mellitus	7 (25,0)	9 (75,0)	0,005
Dislipidemia	7 (25,0)	7 (58,3)	0,07
Obesidade	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Hábitos de vida			
Tabagismo	6 (21,4)	2 (16,7)	1,00
Sedentarismo	17 (60,7)	11 (91,7)	0,07
Cirurgia ou radioterapia prévia	4 (14,3)	4 (33,3)	0,21
Peyronie	4 (14,3)	1 (8,3)	1,00
Testosterona	390,1 ± 96,3	412,9 ± 125,2	0,53
IIEF-5	12,0 ± 5,8	6,3 ± 3,3	0,003
Diagnóstico (IIEF-5)			0,02
Normal	3 (10,7)	0 (0,0)	
Leve	1 (3,6)	0 (0,0)	
Leve a moderada	12 (42,9)	2 (16,7)	
Moderada	4 (14,3)	0 (0,0)	
Grave	7 (25,0)	9 (75,0)	
Sexualmente inativo	1 (3,6)	1 (8,3)	

Variáveis categóricas apresentadas como n(%). Variáveis contínuas apresentadas como média ± desvio padrão.

IIEF-5: International Index of Erectile Function-5.

Entre os pacientes com diagnóstico final normal pelo Doppler, não houve diferença significativa na proporção de diástole zero ou negativa entre as intervenções com ou sem EMAV ou entre a primeira e a segunda sessão. (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Diástole zero ou negativa entre os pacientes com diagnóstico final normal ao Doppler

Parâmetro	Sem EMAV	Com EMAV	Valor p
Diástole zero ou negativa	24/28 (85,7%)	24/28 (85,7%)	-
Diástole negativa	14/28 (50,0%)	19/28 (67,9%)	0,276

Tabela 6. Diástole zero ou negativa entre os pacientes com diagnóstico final normal ao Doppler

Parâmetro	Primeira sessão	Segunda sessão	Valor p
Sem EMAV			
Diástole zero ou negativa	16/17 (94,1%)	8/11 (72,7%)	0,269
Diástole negativa	10/17 (58,8%)	4/11 (36,4%)	0,246
Com EMAV			
Diástole zero ou negativa	9/11 (81,8%)	15/17 (88,2%)	1,000
Diástole negativa	6/11 (54,5%)	13/17 (76,5%)	0,409

A pontuação no IIEF-5 foi menor no grupo com disfunção erétil ($6,3 \pm 3,3$ vs $12,0 \pm 5,8$, $p=0,003$), com boa acurácia para discriminação entre os grupos (área sob a curva ROC de 0,80, IC 95% 0,66–0,94). O melhor ponto de corte foi ≤ 9 (sensibilidade 83,3% e especificidade 71,4%) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Acurácia do *International Index of Erectile Function-5* (IIEF-5) para discriminação do diagnóstico de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano

Os preditores de alteração hemodinâmica ao Doppler foram avaliados com a regressão logística multivariada e revelaram que DM e o *score* do IIEF-5 foram preditores independentes de alteração hemodinâmica ao UDP. Aqueles com DM tiveram uma chance de ter o resultado do UDP alterado mais de sete vezes maior (OR 7,44, IC 95% 1,17 - 47,42, $p = 0,03$) que os não diabéticos. Cada ponto adicional no IIEF-5 foi associado a uma chance 25% menor (OR 0,75, IC 95% 0,58 - 0,97, $p = 0,03$) de alteração do UDP. Os sedentários apresentaram uma maior tendência a ter UDP alterado (OR 11,53, IC 95% 0,84 - 158,18, $p = 0,06$) (Tabela 7). A área sob a curva ROC para o modelo multivariado apresentou valor absoluto maior que o do IIEF-5 isolado ($0,89 \pm 0,05$ vs $0,80 \pm 0,07$), porém, não alcançou significância estatística (diferença $0,094 \pm 0,088$, $p = 0,28$) (Gráfico 5).

Tabela 7. Preditores de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano

Variável	Beta	EP	Wald	OR	IC 95%	Valor p
Diabetes	2,01	0,95	4,51	7,44	1,17 – 47,42	0,034
Sedentarismo	2,45	1,34	3,35	11,53	0,84 – 158,18	0,067
IIEF-5 (cada unidade)	- 0,29	0,13	4,72	0,75	0,58 – 0,97	0,030

* Ajustado para idade e dislipidemia, além das variáveis apresentadas na tabela.

Teste de Hosmer-lemeshow: $\chi^2 = 3,78$, $p=0,805$.

EP: Erro padrão; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; IIEF-5: International index of erectile function-5.

Gráfico 5. Modelo multivariado de acurácia para discriminação de alteração hemodinâmica ao Doppler peniano

Dois pacientes (5%) apresentaram EPD com EMAN (nota 4 pelo EHS após 1 hora da IIC). Ambos foram monitorizados e revertidos com uma dose de 2 ml de solução decimal de lidocaína + adrenalina.

EPD com EMAN: 2/40 vs EPD sem EMAN 0/40: RR 5,0 (0,25 -100,97), $p= 0,3$.

5. DISCUSSÃO

A avaliação hemodinâmica peniana por meio do UDP e IIC é uma ferramenta muito útil na propedêutica especializada da DE⁽³⁶⁾. As principais indicações para o seu uso são pacientes não responsivos à terapia oral, indivíduos jovens com DE primária, história de trauma pélvico, abuso de drogas, avaliação pré-operatória em doença de Peyronie, documentação de DE psicogênica e em casos médico-legais⁽⁴⁰⁾.

A insuficiência arteriogênica e a disfunção do mecanismo de veno-oclusão são as principais causas de DE orgânica e seu reconhecimento durante a investigação diagnóstica tem um valor essencial para a escolha do melhor tratamento^(12,13). Em 1985, Lue et al.⁽³⁵⁾ foram os primeiros que combinaram o uso da IIC de agente vasoativo com o UDP na avaliação da DE vasculogênica. A partir desse estudo, essa técnica começou a ser amplamente utilizada na investigação da integridade vascular peniana. Para se obter uma avaliação precisa do UDP com IIC, o relaxamento adequado da musculatura lisa do tecido erétil é condição essencial. Contudo, descargas adrenérgicas induzidas por ansiedade ou outros fatores psicológicos podem inibir uma resposta adequada de relaxamento durante o exame⁽⁴⁴⁾. A redosagem do agente vasodilatador intracavernoso e a estimulação sexual manual e audiovisual foram introduzidas na técnica do exame no intuito de alcançar a melhor resposta de relaxamento⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Em relação à redosagem medicamentosa, contudo, Meyer et al.⁽⁶⁶⁾, em um estudo prospectivo com 48 pacientes, avaliando o efeito da redosagem da droga vasoativa na variação da pressão intracavernosa, concluíram que ela é incapaz de promover o relaxamento completo da musculatura lisa dos corpos cavernosos. Em outro trabalho, Montorsi et al.⁽⁴⁷⁾, comparando a técnica de redosagem *versus* IIC com EMAN, reportaram 87% de rigidez máxima com IIC

combinada a EMAV, contra 47% com redosagem da substância. A partir desses resultados, concluíram que o uso combinado da IIC com EMAV produzia uma resposta de ereção melhor do que a redosagem.

Acredita-se que o EMAV, por inibição do tono simpático, leve a uma dominância do tono parassimpático, resultando em melhor resposta de ereção em comparação com o uso do agente vasodilatador intracavernoso sozinho^(44,47).

Neste estudo, avaliou-se o efeito do EMAV de forma isolada, randomizando seu emprego ora na primeira sessão ora na segunda sessão, de forma a não incorrer no viés sequencial (*sequential bias*). Existe apenas um trabalho na literatura até o presente momento que randomiza as sessões⁽⁵⁸⁾. Os demais estudos realizaram EMAV na segunda sessão ou mesmo estudaram o efeito do EMAV tendo outros pacientes como grupo controle. O paciente com queixa de DE já é de base um indivíduo ansioso e constrangido com a sua situação. Normalmente ele chega para o estudo com uma alta expectativa e apreensivo com o exame, tanto pela angústia de receber uma injeção no pênis, quanto pelo diagnóstico do exame. Tais fatos dificultam o relaxamento satisfatório da musculatura lisa do tecido erétil e podem trazer resultados falso positivos, tanto de etiologia arterial quanto veno-oclusiva. Em um segundo exame, o paciente está mais relaxado por saber o que vai acontecer durante a avaliação, e, por esse motivo, crê-se que randomizar o uso do EMAV nas diferentes sessões seja de suma importância para que seu efeito não seja somado ao efeito do relaxamento proporcionado pelo conhecimento do exame. Logo, isso foi um diferencial deste estudo.

Nesta pesquisa, observou-se que os valores do IR e da VDF no estudo com EMAV foram significativamente melhores do que no exame sem EMAV

($p=0,022$ e $p=0,019$, respectivamente), independentemente do número da sessão, ou seja, o EMAV realmente melhora o relaxamento da musculatura lisa do pênis. Resultados similares foram reportados por Pescatori et al.⁽⁶²⁾, que demonstraram 84% de sucesso na resposta vasodilatadora com EMAV vs 50% sem EMAV. O mesmo estudo também sugeriu que o EMAV pode reduzir a necessidade de redosagem da droga intracavernosa e alguns não respondedores ao protocolo de redosagem podem atingir o relaxamento completo da musculatura lisa quando é adicionado o EMAV.

Em se tratando da VPS, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao uso do EMAV. No trabalho de Tang et al.⁽⁶³⁾, no qual foram avaliados 200 pacientes, foram vistos melhores valores de VPS e de VDF no estudo com EMAV, corroborando mais uma vez que o EMAV é uma ferramenta capaz de melhorar os parâmetros do exame. Nesse estudo, porém, o EMAV foi aplicado sempre na segunda sessão, fazendo com que o efeito da acomodação do paciente se somasse ao efeito do estímulo. Esse fato talvez justifique o porquê deste trabalho não ter demonstrado valores superiores de VPS estatisticamente significativos no estudo com EMAV. Contudo, observou-se uma tendência dos valores de VPS serem maiores na segunda sessão, independentemente do EMAV. Se se tomarem os valores isolados da VPS, a segunda sessão sem EMAV foi melhor que a primeira sessão com EMAV, indicando importante papel da acomodação do paciente. Quando se avaliam os valores de VPS na segunda sessão com EMAV, encontram-se valores ainda melhores, pois somou-se o efeito do EMAV com a acomodação do paciente (Gráfico 6).

Gráfico 6. Valores de VPS máximo segundo o grupo e sessão. Destacam-se os valores de VPS maiores na segunda sessão, independentemente do EMAV indicando efeito da acomodação do paciente

Analisando ainda o fator da acomodação do paciente, foram obtidos valores significativamente maiores para o IR e a VDF na segunda sessão com EMAV, reforçando o poder da acomodação (Gráficos 7 e 8).

Gráfico 7. Valores de VDF mínimo segundo o grupo e sessão. Destacam-se os valores de VDF menores na segunda sessão com EMAV, indicando efeito da acomodação somado ao efeito do EMAV

Gráfico 8. Valores de IR máximo segundo o grupo e sessão. Destacam-se os valores de IR maiores na segunda sessão com EMAV, indicando efeito da acomodação somado ao efeito do EMAV

Pode-se dizer que a VPS, a VDF e o IR são parâmetros confiáveis e sensíveis para avaliar a resposta de relaxamento do tecido erétil⁽³⁶⁾. Enquanto a VPS é um parâmetro que parece estar mais relacionado com a resposta arterial e influxo sanguíneo, o IR e a VDF são parâmetros que indicam indiretamente como está o funcionamento do mecanismo de veno-oclusão⁽⁵⁸⁾.

Também se observou um aumento significativo do diâmetro das artérias cavernosas no estudo com EMAV independente da sessão e lateralidade. Embora esse índice não seja o mais específico para comprovar uma melhora dos parâmetros clínicos, ao menos, ele indica que houve melhor vasodilatação arterial com EMAV⁽³⁶⁾.

Os pacientes também preencheram o IIEF-5 e a pontuação que obtiveram foi menor nos pacientes com Doppler alterado com boa acurácia para discriminação entre os grupos (área sob a curva ROC de 0,80, IC 95% 0,66–0,94). O melhor ponto de corte foi ≤ 9 (sensibilidade 83,3% e especificidade 71,4%). Tais dados indicam a gravidade da DE na amostra estudada e mostra que quanto mais baixa a nota do IIEF-5 maior a chance de o paciente apresentar hemodinâmica alterada ao Doppler. Obteve-se o valor de 12 pontos no IIEF-5 para os pacientes com hemodinâmica normal e cerca de 40% dos pacientes com UDP normal tiveram diagnóstico de DE moderada e severa pelo questionário. Os dados desta pesquisa são consistentes com o trabalho publicado por Deveci et al.⁽⁶⁷⁾, o qual avaliou retrospectivamente 112 pacientes que realizaram UDP e responderam ao IIEF-15 e evidenciou, dentre os indivíduos com UDP normal, 30% de DE moderada e severa pelo questionário. Outro trabalho com resultados consistentes com este estudo foi realizado por Blander et al.⁽⁶⁸⁾, que avaliaram 89 pacientes prospectivamente por meio do IIEF-15, do teste de ereção

farmacológica (TEF) e do UDP com IIC. A média da pontuação do IIEF-15 nos pacientes com ereção nota 4 pelo EHS pós-TEF foi 10,9 e dos indivíduos com hemodinâmica normal pelo UDP foi 13,3. Tais dados indicam que o IIEF não é preciso para distinguir a causa específica de DE e, portanto, deve ser usado com cautela⁽⁶⁷⁾. Embora se defenda que o questionário não indique organicidade, crê-se que uma avaliação objetiva da hemodinâmica do pênis é essencial para que o manejo adequado do paciente possa ser realizado. Uma revisão sistemática com 40 estudos, recentemente publicada por Neijenhuijs et al.⁽⁶⁹⁾, avaliou as propriedades das mensurações tanto do IIEF-15 quanto do IIEF-5. Evidência para validade estrutural; validade do constructo; confiabilidade de teste e re-teste do IIEF-5 foram suficientes (qualidade moderada), mas indeterminados para consistência interna, erro de mensuração e receptividade.

DM e a nota do IIEF-5 foram preditores independentes de alteração hemodinâmica ao UDP. Aqueles com DM tiveram uma chance de DE com alteração hemodinâmica mais de sete vezes maior (OR 7,44, IC 95% 1,17 - 47,42, $p = 0,03$) que os não diabéticos. Cada ponto adicional no IIEF-5 foi associado a uma chance 25% menor (OR 0,75, IC 95% 0,58 - 0,97, $p = 0,03$) de DE com alteração do Doppler. Embora a área sob a curva ROC para o modelo multivariado tenha apresentado um valor absoluto maior que o do IIEF isolado ($0,89 \pm 0,05$ vs $0,80 \pm 0,07$), essa diferença não alcançou significância estatística (diferença $0,094 \pm 0,088$, $p = 0,28$). Nos pacientes com diagnóstico final de DE orgânica, encontrou-se maior tendência a serem mais velhos, dislipidêmicos e sedentários. Isso reforça que os fatores de risco clássicos para disfunção endotelial sistêmica são os mesmos fatores para DE com alteração hemodinâmica⁽¹⁰⁻¹³⁾.

A prevalência da doença de Peyronie neste estudo foi de 12,5%. Estima-se que esta condição esteja presente em 3,2% da população geral⁽⁷⁰⁾ e em certas subpopulações este número possa aumentar. Por exemplo, em pacientes submetidos à prostatectomia radical chega a 16%⁽⁷¹⁾ e em pacientes diabéticos com DE pode chegar a 20,3%⁽⁷²⁾. Tais dados corroborando com o resultado do questionário (IIEF-5) reforçam a gravidade dos pacientes desta amostra.

O resultado mais relevante neste trabalho foi a modificação do diagnóstico em 10% do total dos pacientes após o EMAV. Em três pacientes diagnosticados com disfunção do mecanismo de veno-oclusão e um paciente com etiologia arterial, o exame foi normal com EMAV. Se se levar em conta apenas os pacientes com Doppler alterado (16 pacientes), a mudança de diagnóstico foi de 25%. Um quarto dos pacientes era falso positivo. No estudo de Kuo et al.⁽⁵⁸⁾, que também randomiza os grupos, a taxa de mudança de diagnóstico para normalidade, utilizando-se o EMAV, foi cerca de 12% sobre o total de pacientes e 18% sobre os pacientes com Doppler alterado.

A mudança do diagnóstico é extremamente relevante porque as condutas terapêuticas em pacientes com hemodinâmica alterada são invasivas, indo desde terapia intracavernosa, com altas doses de droga vasoativa, até a colocação de prótese peniana. Já entre os pacientes com DE psicogênica, o ponto de partida é o tratamento conservador baseado em terapia sexual e tratamento medicamentoso adjuvante para restabelecimento da confiança. Um exame falso positivo, além de estigmatizar o paciente também traria um custo muito maior do que o tratamento conservador. Um diagnóstico errado levaria tanto a um dano psicológico como financeiro, para o paciente ou para o sistema de saúde que está tratando esse indivíduo.

Outro exemplo de estudo com mudança de diagnóstico foi realizado por Teloken et al.⁽¹⁵⁾, que revelou 19% de diagnósticos falso positivos para escape venoso, utilizando-se o UDP com IIC e EMAV. Vale ressaltar que antes da evolução do UDP com IIC, a arteriografia e a cavernosometria eram utilizadas para a avaliação da integridade do fluxo arterial cavernoso e do mecanismo de veno-oclusão, respectivamente. O UDP de boa qualidade, associado a IIC e ao EMAV, por ser menos invasivo, de mais rápida execução e mais disponível, tornou aqueles métodos obsoletos na maioria dos centros especializados em medicina sexual⁽¹⁵⁾.

Entre os pacientes com diagnóstico final normal pelo UDP, não houve diferença significativa na proporção de diástole zero ou negativa entre as intervenções com ou sem EMAV ou entre a primeira e a segunda sessão, porém, a proporção absoluta de diástole negativa foi maior nos exames com EMAV e as proporções absolutas de diástole zero ou negativa foram menores para a segunda sessão sem o EMAV e maiores para a segunda sessão com o EMAV. Apesar de não terem alcançado significância estatística, esses dados sinalizam que o EMAV melhora os parâmetros do UDP inclusive nos pacientes sem alteração hemodinâmica, ou seja, aumentam a acurácia do exame. É importante, sobretudo, em pacientes com achados *bordeline* para alteração hemodinâmica.

Houve uma taxa de 5% de ereções prolongadas que necessitaram de reversão farmacológica. No trabalho realizado pelo *European Alprostadil Study Group*, que avaliou a segurança em longo prazo do uso do Alprostadil, a taxa de ereção prolongada foi de 8%⁽⁷³⁾. Neste estudo, pela limitação do tamanho amostral, não se pôde concluir que o vídeo aumenta a chance de EPD. RR 5,0 (0,25 – 101), $p = 0,3$.

5.1 Limitações do estudo

Uma das limitações deste trabalho é que o estudo da hemodinâmica peniana foi avaliado apenas por meio do UDP, que é uma técnica operador dependente. Contudo, todos os exames foram conduzidos pelo mesmo operador.

Outra limitação está na aplicabilidade do EMAN na população do estudo. Muitos pacientes de faixa etária mais avançada e alguns pacientes com forte *background* religioso podiam não estar habituados ou não se sentirem muito confortáveis em assistir a filmes eróticos, e isso não foi questionado ativamente. O maior ou menor consumo de pornografia está muito relacionado aos aspectos culturais, religiosos e à faixa etária. Os pacientes mais jovens recebiam a utilização do vídeo erótico com mais naturalidade e pareciam ser mais responsivos ao EMAN. Talvez em outro estudo utilizando-se o EMAN, ou mesmo na prática clínica, alguma abordagem deva ser realizada para avaliar se o paciente se sente confortável em utilizar o método antes de aplicá-lo.

Outro ponto a ser considerado é o fato de o ambiente hospitalar e de a sala de exame serem sexualmente hostis, além da presença do médico avaliador, fazendo com que o paciente relaxe menos e, mesmo com EMAN, a resposta não seja a mais satisfatória que se poderia ter. O intuito durante o estudo foi de mimetizar uma situação sexual do cotidiano do paciente, fazendo com que o indivíduo obtenha na sala de exame ereção de qualidade semelhante à melhor ereção que o mesmo é capaz de obter em casa. A artificialidade do exame, porém, é explícita quando se observa a dificuldade do paciente em manter a ereção diante do examinador. Verificou-se isso também em alguns dos

pacientes, nos quais a qualidade da ereção melhorava já na sala de recuperação. A inibição simpática parece diminuir após o término do exame. Talvez um ambiente modificado em um centro especializado de medicina sexual, onde o aspecto arquitetônico fosse menos hospitalar e mais acolhedor, e mesmo a sala de avaliação fosse equipada de modo a deixar o paciente mais à vontade, esses fatores poderiam se somar à injeção e ao EMAN e proporcionar resultados ainda melhores, talvez, por que não, zerando o número de falso positivos. Essa seria uma condição ideal.

Mais pesquisas poderiam ser feitas em um ambiente mais adequado, mais acolhedor, tendo o paciente um momento de espera pré-exame, onde ele ficaria mais confortável, poderia escolher o filme erótico de uma coletânea de opções (neste estudo o mesmo filme foi exibido para todos os pacientes, talvez outra limitação) e chegar ao momento do exame mais preparado psicologicamente.

Talvez o uso de outros dispositivos como *virtual glasses*, onde o estímulo audiovisual é contínuo mesmo durante o UDP, ou a combinação de dispositivos como vídeo erótico somado a vibradores ou estímulo elétrico, *sex toys*, *masturbation sleeves*, etc., ajudariam a promover uma resposta de relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos mais efetiva.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a combinação do EMAV com a IIC durante o UDP é superior à injeção sozinha, por melhorar os parâmetros Doppler de resposta vasodilatadora bem como aqueles relacionados ao mecanismo de veno-oclusão, inclusive mudando diagnóstico. Desse modo, recomenda-se que esta ferramenta seja incluída durante a avaliação hemodinâmica do pênis por meio do UDP com IIC.

7. REFERÊNCIAS

1. Guan Y, Wendong S, Zhao S, Liu T, Liu Y, Zhang X, et al. The vascular and neurogenic factors associated with erectile dysfunction in patients after pelvic fractures. *Int Braz J Urol*. 2015;41(5):959-66.
2. Meisel RL, Sachs BD. The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Neill J, editors. *Physiology reproduction*. New York: Haven Press; 1994. Chap.2, p.3-105.
3. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin*. 2005;32(4):379-95.
4. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004;1(1):6-23.
5. Laumann EO, Glasser DB, Neves RC, Moreira ED Jr, Group GI. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *Int J Impot Res*. 2009;21(3):171-8.
6. Aytac IA, Araujo AB, Johannes CB, Kleinman KP, McKinlay JB. Socioeconomic factors and incidence of erectile dysfunction: findings of the longitudinal Massachusetts Male Aging Study. *Soc Sci Med*. 2000;51(5):771-8.
7. Mak R, De Backer G, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. *Eur Urol*. 2002;41(2):132-8.
8. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151(1):54-61.
9. Abdo CHN, Oliveira Jr WM, Moreira Junior ED, Fittipaldi JAS. Perfil sexual da população brasileira: resultados do Estudo do Comportamento Sexual (ECOS) do Brasileiro. *Rev Bras Med*. 2002;59:250-7.

10. Moreira ED, Jr., Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*. 2001;58(4):583-8.
11. Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. Sexual behavior in the human male. 1948. *Am J Public Health*. 2003;93(6):894-8.
12. Altinkilic B, Hauck EW, Weidner W. Evaluation of penile perfusion by color-coded duplex sonography in the management of erectile dysfunction. *World J Urol*. 2004;22(5):361-4.
13. Lue T, Mueller S, Jow Y, Hwang T. Functional evaluation of penile arteries with duplex ultrasound in vasodilator-induced erection. *Urol Clin North Am*. 1989;16(4):799-807.
14. Fürst G, Müller-Mattheis V, Cohnen M, Trautner C, Haastert B, Saleh A, et al. Venous incompetence in erectile dysfunction: evaluation with color-coded duplex sonography and cavernosometry/-graphy. *Eur Radiol*. 1999;9(1):35-41.
15. Teloken PE, Park K, Parker M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. The false diagnosis of venous leak: prevalence and predictors. *J Sex Med*. 2011;8(8):2344-9.
16. Papagiannopoulos D, Khare N, Nehra A. Evaluation of young men with organic erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2015;17(1):11.
17. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010;57(5):804-14.
18. Karabakan M, Bozkurt A, Saylam B, Kucuksu Z, Hirik E. A new proof for relationship between erectile dysfunction and atherosclerosis: fragmented QRS? *Eur Urol Suppl*. 2018;17(2):e1571-e2.
19. Muller A, Mulhall JP. Cardiovascular disease, metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2006;16(6):435-43.

20. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart*. 2003;89(3):251-3.
21. Caskurlu T, Tasci AI, Resim S, Sahinkanat T, Ergenekon E. The etiology of erectile dysfunction and contributing factors in different age groups in Turkey. *Int J Urol*. 2004;11(7):525-9.
22. Bookstein JJ, Vandeberg J, Machado T. The cavernosal acetylcholine/papaverine response. A practical in vivo method for quantification of endothelium-dependent relaxation. Rationale and experimental validation. *Invest Radiol*. 1990;25(11):1168-74.
23. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(6):543-59.
24. Clearfield M. Evolution of cholesterol management therapies: exploiting potential for further improvement. *Am J Ther*. 2003;10(4):275-81.
25. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *The Am J Cardiol*. 2001;88(3):291-3.
26. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al., editors. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):766-78.
27. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction: classification and management. *Urol Clin North Am*. 2001;28(2):269-78.
28. Zou Z, Lin H, Zhang Y, Wang R. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) monitoring in the diagnosis of psychogenic erectile dysfunction: a review. *Sex Med Rev*. 2019.
29. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537-44.
30. Celik O, Ipekci T, Akarken I, Ekin G, Koksai T. To evaluate the etiology of erectile dysfunction: What should we know currently? *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86(3):197-201.

31. Mohr DC. Erectile dysfunction: a review of diagnostic and treatment procedures. *Clin Psychol Rev.* 1990;10(1):123-50.
32. Keene L, Davies P. Drug-related erectile dysfunction. *Adv Drug React Toxicol Rev.* 1999;18(1):5-24.
33. S Calabro R, Polimeni G, Bramanti P. Recent advances in the treatment of neurogenic erectile dysfunction. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2014;9(1):41-53.
34. Lei W, Tongqing W, Jian L, Jizheng W. Correlation analysis of erectile dysfunction with lower urinary tract symptoms (LUTS) degree and clinical features in LUTS patients. *Iran J Public Health.* 2018;47(5):658.
35. Lue TF, Hricak H, Marich K, Tanagho E. Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. *Radiology.* 1985;155(3):777-81.
36. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sexl Med.* 2013;10(1):120-9.
37. Caretta N, Palego P, Roverato A, Selice R, Ferlin A, Foresta C. Age-matched cavernous peak systolic velocity: a highly sensitive parameter in the diagnosis of arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2006;18(3):306.
38. Meuleman EJ, Hatzichristou D, Rosen RC, Sadovsky R. Diagnostic tests for male erectile dysfunction revisited. *J Sexl Med.* 2010;7(7):2375-81.
39. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
40. Terris MK, Klaassen Z. Office-based ultrasound for the urologist. *Urol Clin.* 2013;40(4):637-47.
41. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(35):3700-14.

42. Hatzichristou DG, De Tejada IS, Kupferman S, Namburi S, Pescatori ES, Udelson D, et al. In vivo assessment of trabecular smooth muscle tone, its application in pharmaco-cavernosometry and analysis of intracavernous pressure determinants. *J Urol.* 1995;153(4):1126-35.
43. Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, Kim J, Goldstein I, Frohrib D. Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *Am J Physiol.* 1991;260(5):H1590-H5.
44. Katlowitz NM, Albano GJT, Morales P, Golimbu M. Potentiation of drug-induced erection with audiovisual sexual stimulation. *Urology.* 1993;41(5):431-4.
45. Mulhall JP, Abdel-Moneim A, Abobakr R, Goldstein I. Improving the accuracy of vascular testing in impotent men: correcting hemodynamic alterations using a vasoactive medication re-dosing schedule. *J Urol.* 2001;166(3):923-6.
46. Barrett D, Nehra A, King B. Hemodynamic interpretation following redosing during duplex Doppler ultrasonography; is there a change in diagnosis. *J Urol.* 1997;157(4).
47. Montorsi F, Guazzoni G, Barbieri L, Galli L, Rigatti P, Pizzini G, et al. The effect of intracorporeal injection plus genital and audiovisual sexual stimulation versus second injection on penile color Doppler sonography parameters. *J Urol.* 1996;155(2):536-40.
48. Opsomer R-J, Wese F-X, Van Cangh P. Visual sexual stimulation plethysmography: complementary test to nocturnal penile plethysmography. *Urology.* 1990;35(6):504-7.
49. Kockott G, Feil W, Ferstl R, Aldenhoff J, Besinger U. Psychophysiological aspects of male sexual inadequacy: results of an experimental study. *Arch Sex Behav.* 1980;9(6):477-93.
50. Zuckerman M, Neeb M, Ficher M, Fishkin RE, Goldman A, Fink PJ, et al. Nocturnal penile tumescence and penile responses in the waking state in diabetic and nondiabetic sexual dysfunctionals. *Arch Sex Behav.* 1985;14(2):109-29.

51. Wincze JP, Bansal S, Malhotra C, Balko A, Susset JG, Malamud M. A comparison of nocturnal penile tumescence and penile response to erotic stimulation during waking states in comprehensively diagnosed groups of males experiencing erectile difficulties. *Arch Sex Behav.* 1988;17(4):333-48
52. Bancroft J, Bell C. Simultaneous recording of penile diameter and penile arterial pulse during laboratory-based erotic stimulation in normal subjects. *J Psychosom Res.* 1985;29(3):303-13.
53. Bancroft J, Bell C, Ewing DJ, McCulloch DK, Warner P, Clarke BF. Assessment of erectile function in diabetic and non-diabetic impotence by simultaneous recording of penile diameter and penile arterial pulse. *J Psychosom Res.* 1985;29(3):315-24.
54. Earls CM, Morales A, Marshall WL. Penile sufficiency: an operational definition. *J Urol.* 1988;139(3):536-8.
55. Cahill BE, Ross EV, Piolet RW, Rice JC, Lewis RW, Kerstein MD. Measurement of impotence by laser Doppler flowmetry and conventional methodology. *J Urol.* 1988;140(4):749-50.
56. Fouda A, Hassouna M, Beddoe E, Kalogeropoulos D, Binik Y, Elhilali M. Priapism: an avoidable complication of pharmacologically induced erection. *J Urol.* 1989;142(4):995-7.
57. Mellinger BC, Vaughan Jr ED. Penile blood flow changes in the flaccid and erect state in potent young men measured by duplex scanning. *J Urol.* 1990;144(4):894-6.
58. Kuo YC, Liu SP, Chen JH, Chang HC, Tsai VF, Hsieh JT. Feasability of a novel audio - video sexual stimulation system: an adjunct to the use of penile duplex doppler ultrasonography for the investigation of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(12):3979-83.
59. Montorsi F, Guazzoni G, Bocciardi A, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, et al. Improved minimally-invasive assessment of penile haemodynamics: the combination of colour Doppler sonography and injection-stimulation test. *Int J Impot Res.* 1995;7(1):33-40.

60. Park K, Kwon D-D, Oh B-R, Ryu S-B, Park Y-I. Efficacy of virtual glasses in audio–visual sexual stimulation during penile color duplex Doppler ultrasonography. *Eur Urol*. 2002;41(1):62-5.
61. Pescatori E, Silingardi V, Galeazzi G, Artibani W. AVSS DICC through visual glasses: a pilot study. *Int J Impot Res*. 1998;10(Suppl 1):A40.
62. Pescatori E, Silingardi V, Galeazzi GM, Rigatelli M, Ranzi A, Artibani W. Audiovisual sexual stimulation by virtual glasses is effective in inducing complete cavernosal smooth muscle relaxation: a pharmacocavernosometric study. *Int J Impot Res*. 2000;12(2):83.
63. Tang J, Tang Y, Dai Y, Lu L, Jiang X. The use of intracavernous injection and audiovisual sexual stimulation during real-time pharmacopenile Doppler ultrasonography in vasculogenic erectile dysfunction. *Urol Int*. 2013;90(4):460-4.
64. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338(20):1397-404.
65. Fitzgerald SW, Erickson SJ, Foley WD, Lipchik EO, Lawson TL. Color Doppler sonography in the evaluation of erectile dysfunction. *Radiographics*. 1992;12(1):3-17.
66. de Meyer J-M, Thibo P. The effect of re-dosing of vasodilators on the intracavernosal pressure and on the penile rigidity. *Eur Urol*. 1998;33(3):293-7.
67. Deveci S, O'Brien K, Ahmed A, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. Can the International Index of Erectile Function distinguish between organic and psychogenic erectile function? *BJU int*. 2008;102(3):354-6.
68. Blander DS, Sáánchez-Ortiz RF, Broderick GA. Sex inventories: can questionnaires replace erectile dysfunction testing? *Urology*. 1999;54(4):719-23

69. Neijenhuijs KI, Holtmaat K, Aaronson NK, Holzner B, Terwee CB, Cuijpers P, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF) — a systematic review of measurement properties. *J Sex Med.* 2019.
70. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int.* 2001;88(7):727-30.
71. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Trans Androl Urol.* 2016;5(3):280.
72. Arafa M, Eid H, El-Badry A, Ezz-Eldine K, Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2007;19(2):213.
73. GROUP EAS. The long-term safety of alprostadil (prostaglandin-E1) in patients with erectile dysfunction. *Br J Urol.* 1998;82(4):538-4