

Fisiologia peniana e disfunção erétil: uma revisão de literatura

Penile Physiology and erectile dysfunction: a review of literature

MARIA ANGÉLICA SÁTYRO GOMES ALVES¹
THYAGO MOREIRA DE QUEIROZ²
ISAC ALMEIDA DE MEDEIROS³

RESUMO

O pênis é composto por um corpo esponjoso e dois corpos cavernosos, envolvidos pela túnica albugínea tendo inervação sensorial e motora. A inervação parassimpática é a principal responsável pela ereção e a inervação simpática responde pela ejaculação e pela detumescência. A ereção é um evento neurovascular reflexo em que o estímulo sexual leva à liberação de óxido nítrico, ativando a via NO-GMPc, causando relaxamento vascular e intumescimento dos corpos cavernosos. O aumento do fluxo sanguíneo peniano culmina com a ereção. Diversos fatores como doenças cardiovasculares e iatrogenias podem levar ao desenvolvimento da disfunção erétil, que traz problemas psicológicos e de autoconfiança. A disfunção erétil é definida como a incapacidade do homem de alcançar e manter a ereção do pênis o suficiente para permitir a relação sexual satisfatória. Estima-se que até 2025 cerca de 300 milhões de homens sofrerão com este problema. Várias terapias têm sido empregadas para o tratamento da doença como a psicoterapia e o tratamento farmacológico, onde destacamos o uso dos inibidores de fosfodiesterases, que são o padrão-ouro no tratamento como monoterapia da disfunção erétil. Entretanto, as diferentes terapias não são eficazes em todos os pacientes, necessitando-se de investigação de novas alternativas terapêuticas.

DESCRIPTORIOS

Ereção Peniana. Óxido Nítrico. Disfunção Erétil.

SUMMARY

The penis is composed by one corpus spongiosum and two corpora cavernosa and is surrounded by the tunica albuginea with sensory and motor innervation. Parasympathetic innervation is primarily responsible for the erection and sympathetic nerves are responsible for ejaculation and the detumescence. Erection is a reflex neurovascular event in which sexual stimulation leads to release of nitric oxide, activating the NO-cGMP pathway and causing vascular relaxation and engorgement of the corpora cavernosa. The increase in penile blood flow culminates with an erection. Several factors such as cardiovascular disease and iatrogenic complications can lead to the development of erectile dysfunction, which brings psychological problems and self-confidence. Erectile dysfunction (ED) is defined as the inability of the man in attaining and maintaining penis erection sufficiently to permit satisfactory sexual intercourse. It is estimated that by 2025 about 300 million men will suffer from this problem. Various therapies have been used for the treatment of this disease such as psychotherapy and pharmacological treatment. In this respect, we highlight the use of phosphodiesterase inhibitors, which are the gold-standard in the treatment of erectile dysfunction as monotherapy. However, the different therapies have not been effective in all patients, requiring further investigation of new therapies.

DESCRIPTORS

Penile Erection. Nitric Oxide. Erectile Dysfunction.

1 Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa/PB, Brasil e Professora Assistente do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande (UFGC), Patos/PB, Brasil.

2 Doutorando do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa/PB, Brasil

3 Professor Doutor Orientador do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa/PB, Brasil.

O pênis é composto por três estruturas cilíndricas sendo duas delas os corpos cavernosos e um corpo esponjoso, este último envolve a uretra e forma a glândula peniana na porção distal. A parte proximal do pênis encontra-se ancorada no osso pélvico, sendo esta região denominada crura dos corpos cavernosos, enquanto a parte proximal do corpo esponjoso forma o bulbo peniano. Tanto a crura quanto o bulbo estão conectados aos músculos estriados. O bulbo peniano está circundado pelo músculo bulbo cavernoso (ou bulbo esponjoso), ao passo que a crura peniana está circundada pelo músculo isquiocavernoso. A glândula peniana apresenta uma aparência de esponja devido a um vasto plexo venoso com um grande número de anastomoses (SATTAR, WESPES, SCHULMAN, 1994).

Os corpos cavernosos estão circundados por um tecido fibroso e compacto, a túnica albugínea, constituída por fibras de colágeno e elastina, que confere grande rigidez, flexibilidade e resistência ao tecido do pênis, sendo divididos por um septo perfurado, incompleto no humano, que os permite funcionar como uma unidade (AWAD *et al.*, 2011, BROCK *et al.*, 1997, SATTAR, WESPES, SCHULMAN, 1994).

O tecido erétil dos corpos cavernosos é composto de múltiplos espaços lacunares interconectados, revestidos por células endoteliais, além das trabéculas, que formam as paredes dos espaços sinusoidais, e consistem em bandas espessas de músculo liso e de uma estrutura fibroelástica formada por fibroblastos, colágeno e elastina (GOLDSTEIN *et al.*, 1982).

A ereção é um evento neurovascular reflexo, sujeito a modificações pelo sistema nervoso central e fatores endócrinos. A experiência sexual satisfatória é percebida pela mente, sendo subjetiva e modificada através de processos conscientes e inconscientes. As percepções do homem de suas necessidades de parceiros e expectativas também têm influência. Assim, a ereção é essencialmente um reflexo espinhal que pode ser iniciado por recrutamento de impulsos aferentes do pênis, mas também por estímulos visuais, olfativos e imaginários como resultado final de uma integração complexa de sinais (CIRINO *et al.*, 2006).

O pênis no estado flácido está sob contração moderada, sofrendo retração em temperaturas mais frias. A estimulação sexual causa a liberação de neurotransmissores dos terminais de nervos cavernosos, o que resulta no relaxamento do músculo liso com dilatação das arteríolas, causando assim o aumento do fluxo sanguíneo. Ocorre então o aprisionamento do sangue recebido através da expansão dos sinusóides e compressão dos plexos venulares subtunicais entre a túnica albugínea e os sinusóides, reduzindo o fluxo venoso. A túnica albugínea se alonga, aumentando a

compressão, levando à oclusão das veias emissárias entre a camada circular interna e a longitudinal, o que reduz o retorno venoso a um mínimo. Acontece um aumento da PO_2 (até cerca de 90 mmHg) e da pressão intracavernosa (cerca de 100 mmHg), que eleva o pênis para o estado ereto (fase de ereção total). Além disso, há um acréscimo dessa pressão ocasionado pela contração dos músculos isquiocavernosos (fase de ereção rígida) (DEAN, LUE, 2005).

O ângulo do pênis ereto é determinado pelo seu tamanho e ligação ao ramo puboisquial (a crura) e a superfície anterior do osso púbico (os ligamentos suspensórios e funiformes). Em homens que têm um pênis longo, pesado ou ligamentos suspensórios fracos, o ângulo geralmente não ultrapassa os 90 graus mesmo com rigidez completa (DEAN, LUE, 2005).

Inervação do pênis

A inervação do pênis é autonômica (simpática, responsável pela ejaculação e detumescência, e parassimpática, responsável pela ereção) e somática (sensorial e motora). A partir de neurônios da medula espinhal e dos gânglios periféricos, as inervações simpáticas e parassimpáticas se fundem para formar o nervo cavernoso, o qual penetra nos corpos cavernosos e esponjosos para promover os eventos neurovasculares durante a ereção e detumescência. Os nervos somáticos são primariamente responsáveis pelas sensações e pela contração dos músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso (DEAN, LUE, 2005).

A via simpática origina-se a partir do 11º segmento torácico e do 2º lombar, passando através do ramo ventral do nervo espinhal (ramo branco) para a cadeia ganglionar simpática. Algumas fibras trafegam através dos nervos esplênicos para os plexos hipogástrico superior e mesentérico inferior, através do nervo hipogástrico, em direção ao plexo pélvico. Em humanos os segmentos de T10 ao T12 frequentemente dão origem às fibras simpáticas e a cadeia de células ganglionares que se projetam para o pênis estão localizadas nos gânglios sacral e caudal (DE GROATH, BOOTH, 1993, DEAN, LUE, 2005).

A via parassimpática origina-se de neurônios da coluna de células intermediolateral do 2º, 3º e 4º segmentos sacrais. As fibras pré-ganglionares passam pelo plexo hipogástrico superior para o plexo pélvico. Os nervos cavernosos são ramificações do plexo pélvico em direção ao pênis. Outras ramificações do plexo pélvico inervam o reto, a bexiga, a próstata e esfíncteres. Os nervos cavernosos são facilmente danificados durante a excisão desses locais. A estimulação do plexo pélvico e do nervo cavernoso induz ereção, enquanto

que a estimulação do tronco simpático causa detumescência (DEAN, LUE, 2005, WALSH *et al*, 1990).

A via somatossensorial origina-se de receptores sensoriais localizados na pele do pênis, glândula, uretra e no interior do corpo cavernoso. Na glândula do pênis humano há inúmeras terminações aferentes (terminações nervosas livres e receptores corpusculares numa relação de 10:1) (HALATA, MUNGER, 1986). As fibras nervosas que partem dos receptores convergem para o nervo dorsal do pênis que se unem a outros nervos formando o nervo pudendo. Este último penetra na coluna espinhal via segmentos S2 a S4 para terminais nos neurônios espinhais e interneurônios na região cinzenta central do segmento lombo-sacral (DEAN, LUE, 2005, McKENNA, 1998). A ativação destes nervos sensoriais envia mensagens de dor, temperatura e toque pelas vias espinotalâmicas e espinoreticular para o tálamo e córtex sensorial desencadeando a percepção sensorial. O núcleo de Onuf, no 2º ao 4º segmento sacral, é o centro da inervação somatomotora do pênis. Estes nervos seguem através dos nervos sacrais para o nervo pudendo para inervar os músculos ísquio e bulbo cavernosos. A contração do músculo isquiocavernoso causa a fase rígida da ereção. Contrações rítmicas do músculo bulbocavernoso são necessárias para a ejaculação. Dependendo da intensidade e da natureza da estimulação genital, vários reflexos espinhais podem ser causados pela estimulação dos órgãos genitais (DEAN, LUE, 2005, MARSON, McKENNA, 1996, McKENNA, 1998).

Via NO-GMPc

A via NO-GMPc desempenha um importante papel na ereção peniana. A importância biológica da via óxido nítrico (NO) – monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) – proteína cinase dependente do GMPc (PKG) foi avaliada por promover o relaxamento do músculo liso vascular e pelo efeito antiagregante plaquetário. Além disso, os efeitos dessa via na diferenciação e proliferação celular em resposta a fatores de crescimento, peptídeos vasoativos, danos físicos e outros estímulos tem sido claramente demonstrados. No entanto, esses efeitos são pouco compreendidos e parecem variar conforme o tipo de vaso do qual a células se originam, de acordo com as condições como os estudos são conduzidos, estágio de diferenciação celular e estímulo/desafio utilizados (FRANCIS *et al*, 2010).

O NO é o primeiro mensageiro na via de sinalização NO/GMPc/PKG, iniciando a cascata de reações de fosforilação, na qual cada passo é enzimaticamente

amplificado, um processo que é crítico para que resultem efeitos fisiológicos. O NO é sintetizado a partir da L-arginina pela ação catalítica da sintase do NO (NOS). As isoformas da NOS incluem a endotelial (eNOS), a neuronal (nNOS) e a induzível (iNOS). A NOS transfere elétrons da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), via flavinas (flavina-adenina-dinucleotídeo e flavina-mononucleotídeo) do seu domínio carboxiterminal redutase para o grupo heme no domínio oxigenase aminoterminal. Essa reação requer ainda o cofator tetra-hidrobiopterina (BH₄) (FORSTERMANN, SESSA, 2012, FRANCIS *et al*, 2010, IGNARRO, NAPOLI, LOSCALZO, 2002). O NO formado interage diretamente com a enzima ciclase de guanilil solúvel (CGs) para ativá-la (FORSTERMANN, SESSA, 2012, FRANCIS *et al*, 2010).

Mesmo com níveis normais de NO gerado de células endoteliais e/ou neuronais, um desequilíbrio na relação de síntese e degradação do GMPc, pela disfunção ou redução dos níveis de proteínas que medeiam os passos na via de sinalização deste nucleotídeo, pode alterar a resposta fisiológica (FRANCIS *et al*, 2010).

Várias evidências clínicas e experimentais indicam que a redução da biodisponibilidade e/ou responsividade ao NO produzido contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pulmonares, renais, hepáticas, bem como a disfunção erétil (DE). Algumas dessas patologias são tratadas com nitratos orgânicos, como o trinitrato de glicerila e outros doadores de NO ou drogas nitrovasodilatadoras que liberam NO por decomposição espontânea ou bioconversão para ativar a CGs. Entretanto, o uso desses compostos é limitado por uma potencial perda de resposta devido ao biometabolismo insuficiente, desenvolvimento de tolerância, causada pela administração prolongada, e por interações não específicas do NO com outras moléculas biológicas, incluindo a nitração da tirosina mediada pelo peroxinitrito e reações com resíduos sulfidrilas (EVGENOV *et al*, 2006, GUR, KADOWITZ, HELLSTROM, 2009).

As reações tardias são difíceis de controlar devido à liberação espontânea do NO dos nitrovasodilatadores e sua livre difusão nos sistemas biológicos. Além disso, apesar da melhora sintomática dos pacientes com doenças cardiovasculares tratados com nitratos orgânicos, não há evidências de que o tratamento reduza a mortalidade. Portanto, compostos que ativem diretamente a CGs de maneira independente de NO ou que prolonguem a ativação de sua via metabólica podem oferecer vantagens consideráveis sobre as terapias atuais (EVGENOV *et al*, 2006, GUR, KADOWITZ, HELLSTROM, 2009).

A síntese de GMPc na maioria dos tecidos

musculares lisos ocorre, principalmente, pela ação da CGs. Entretanto, uma porção está associada com a fração particulada em certas células e geram primariamente, mas não exclusivamente, “pools” de GMPc (CASTRO *et al.*, 2006, FRANCIS *et al.*, 2010, PIGGOTT *et al.*, 2006, RUSSWURM, WITTAU, KOESLING, 2001). Os níveis de GMPc na célula isolada ou em “pools” intracelulares específicos são determinados primariamente pelo balanço entre CG e pela fosfodiesterases (PDEs), que hidrolisam o GMP_c (FRANCIS *et al.*, 2010).

Diante da importância dessa enzima duas novas classes de fármacos se destacam: os ativadores e os estimuladores da CGs. Essas últimas formas de compostos estimulam a CGs diretamente ou aumentam a sensibilidade da enzima reduzida para os baixos níveis de NO biodisponíveis. Por outro lado, ativadores da CGs ativam a enzima com o grupo heme livre ou oxidado não responsiva ao NO. Clinicamente a principal razão para esses novos princípios terapêuticos baseia-se tanto sinalização NO-CGs-GMPc insuficiente, frequentemente associada ao uso convencional de doadores de NO, e nas condições clínicas associadas ao estresse oxidativo (em que há redução da disponibilidade de NO) que necessitam de tratamento (EVGENOV *et al.*, 2006).

Proteínas celulares que são alvos diretos do GMPc e participam na via de sinalização incluem PKG, canais catiônicos dependentes de GMPc, PDEs que hidrolisam GMPc e PDEs que contêm sítios alostéricos para GMPc. As afinidades desses sítios pelo GMPc variam e, em muitos casos, são moduladas por fosforilação ou outras modificações (FRANCIS *et al.*, 2005).

Os sítios de ligação do GMPc nas PKGs e canais iônicos são homólogos aos sítios de ligação do AMPc nas proteínas ativadoras de genes de catabólitos (catabolite gene-activator protein - CAP), das proteínas cinases dependentes de AMPc (PKA) e proteínas trocadoras ativadas por AMPc (EPACs), enquanto que os sítios catalíticos e alostéricos de ligação do GMPc nas fosfodiesterases (PDE) não são evolutivamente relacionados aos CAP ou qualquer outro dos citados (FRANCIS *et al.*, 2005). Assim, ressaltando o contexto da terapêutica e farmacodinâmica, cada tipo de sítio molecular tem distintas topografias estruturais e afinidades ao GMPc, o que tem fomentado o desenvolvimento de ativadores e inibidores cada vez mais seletivos (FRANCIS *et al.*, 2010).

As PDE são uma família de enzimas que catalisa a hidrólise de AMPc e GMPc nos seus monofosfatos de nucleotídeos correspondentes. Onze diferentes PDEs (PDE 1-11) têm sido caracterizadas de acordo com suas diferentes seletividades para nucleotídeos cíclicos, sensibilidade para inibidores e ativadores, papéis fisiológicos e distribuição nos tecidos. Ao longo dos últimos

anos, moléculas que inibem seletivamente a atividade catalítica de PDEs têm sido desenvolvidas para o tratamento de diversas doenças, mas somente os inibidores de PDE-5 têm alcançado ampla aplicação clínica mundial, predominantemente para tratamento da DE e da hipertensão pulmonar. A PDE-5 é a principal fosfodiesterase específica para GMPc em humanos e é expressa em vários tecidos incluindo pâncreas, músculo esquelético, músculo liso e corpo cavernoso (ARMANI *et al.*, 2011). Os inibidores de PDEs também exercem vários efeitos na vasculatura incluindo vasodilatação, inibição da proliferação do músculo liso e prevenção da agregação plaquetária (BALIGA, McALLISTER, HOBBS, 2011).

Disfunção erétil

Em 1993, o National Institutes of Health Consensus Panel definiu a disfunção erétil como a incapacidade de um homem para alcançar e manter a ereção do pênis o suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória.

Os primeiros registros de DE foram descritos no Papiro de Eber em cerca 1600 aC no antigo Egito (SHOKEIR, HUSSEIN, 2004). Cerca de 150 milhões de homens em todo o mundo são afetados pela disfunção erétil em algum grau e esse valor pode dobrar em 2025 (AYTAC, McKINLAY, KRANE, 1999, SEFTTEL, 2003).

A DE é uma doença predominantemente vascular. Várias condições que envolvem anormalidades vasculares, como diabetes, envelhecimento, hipercolesterolemia, hipertensão, sedentarismo e fumo, estão associadas com o prejuízo da função vascular peniana, causando a chamada DE vasculogênica no homem e em modelos animais (MUSICKI, BURNETT, 2006). Além disso, a DE pode ter origem iatrogênica como em procedimentos de prostatectomia radical, sendo um efeito colateral comum nesse tipo caso (AXELSON, JOHANSON, BILL-AXELSON, 2012). Trabalhos mostram que a DE é um fator preditivo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, podendo ser um potente marcador para a triagem de doenças coronarianas silenciosas (PHE, ROUPRET, 2012).

No Brasil, um estudo publicado por Abdo e colaboradores, em 2006, realizado em 18 grandes cidades em que foram entrevistados homens com idade acima dos 18 anos, mostrou que a prevalência de DE na amostra foi de 45,1% (31,2% de DE mínima, 12,2% de DE moderada e 1,7% de DE completa). Esta prevalência aumentou com a idade e na presença concomitante de problemas como hipertensão arterial, diabetes e alterações na próstata, dentre outros critérios. Os homens com DE referiram com mais frequência repercussões

negativas em diversas situações, tais como baixa autoestima, problemas no relacionamento com a parceira, com os filhos e os amigos, no trabalho e no lazer, quando comparados a homens com outras disfunções sexuais, tais como ejaculação precoce, falta de desejo sexual e disfunção orgásmica.

Terapias para a disfunção erétil

Nas últimas quatro décadas, o tratamento da DE tem evoluído rapidamente e vem mudando de acordo com as novas descobertas. Antes da década de 1970, a psicoterapia foi a principal forma de tratamento, entretanto, seu sucesso foi indubitavelmente limitado. Durante os anos 1970, as próteses penianas combinadas com a psicoterapia mantiveram-se populares, mas pouco acessíveis. A década de 1980 foi dominada pela injeção intracavernosa e, em seguida, na década de 1990, veio a terapia intrauretral. Apesar da transição do tratamento para modalidades não cirúrgicas, as modalidades de tratamento não eram disponíveis para muitos pacientes (DHIR *et al*, 2011).

O primeiro fármaco utilizado por via oral para o tratamento da DE submetido a uma rígida avaliação clínica foi a ioimbina. A mesma é um alcaloide isolado do caule da *Corynanthe yohimbe*. Estudos mostraram que a ioimbina tem seu mecanismo de ação por inibição dos receptores α_2 adrenérgicos e tinha efeitos benéficos principalmente na disfunção erétil de causa psicogênica (MORALES *et al*, 1987). Estudos mostraram a eficácia da ioimbina no tratamento da DE associada ao uso de antidepressivos como fluoxetina e paroxetina (SEFTEL, ALTHOF, 2000). Atualmente a ioimbina tem sido estudada para o tratamento da DE causada pelo diabetes tipo 2 (TANWER, FATIMA, RAHIMNAJJAD, 2010).

Em 1997 a forskolina, um diterpeno isolado da raiz da erva *Coleus forskolin*, planta comum na Índia, foi utilizada com sucesso em testes pré clínicos e clínicos. A forskolina é um potente ativador da adenilato ciclase, atuando em seu domínio catalítico, aumentando os níveis de AMPc no corpo cavernoso humano. Os testes clínicos mostraram que o diterpeno aumentava a rigidez peniana e o tempo de ereção nos pacientes submetidos à injeção intracavernosa prévia de prostaglandina E_1 , fentolamina e papaverina (MULHALL *et al*, 1997).

A introdução da terapia oral com os inibidores de PDE-5, no final da década de 1990 e começo dos anos 2000, revolucionou o campo da medicina sexual.

Os inibidores de PDE-5 são atualmente a primeira linha de tratamento com monoterapia da DE. Entretanto, uma porção significativa dos pacientes com DE não tem uma resposta terapêutica com essa terapia (DHIR *et al*, 2011).

A eficácia dos inibidores de PDE-5 em homens diabéticos é de aproximadamente 65% quando comparada com a população em geral (BASU, RYDER, 2004). A eficácia é menor no diabético por vários fatores como a redução da formação e biodisponibilidade de NO (GUR, KADOWITZ, HELLSTROM, 2009).

Os inibidores de PDE-5 não têm efeitos relaxantes diretos no corpo cavernoso humano isolado. Quando o estímulo sexual causa a liberação local de NO, a inibição da PDE-5 causa o aumento dos níveis de GMPc no corpo cavernoso. Os níveis aumentados de GMPc ativam PKG causando vários efeitos, como a abertura de canais para potássio, hiperpolarização, sequestro do cálcio para o retículo endoplasmático e inibição do influxo de cálcio, culminando com a diminuição desse íon no meio intracelular e com o relaxamento do músculo liso (THORVE *et al*, 2011).

Sildenafil, vardenafila e tadalafila são os principais fármacos que obtiveram sucesso no tratamento da DE. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, rubor, dispepsia, congestão nasal, anormalidades da visão e diarreia. Os pacientes devem ingerir o medicamento entre 1-2 h antes da atividade sexual (THORVE *et al*, 2011).

Apesar dos avanços na terapia da DE, os diferentes tratamentos não eficazes em 100% dos pacientes. Deste modo, a investigação de novas alternativas terapêuticas é imprescindível, sendo uma área em expansão na atualidade.

CONCLUSÃO

A ereção é um evento neurovascular reflexo causado por diferentes estímulos, que ativam a via NO-GMPc e causam o intumescimento do pênis. A sexualidade contribui para a saúde e o bem-estar do ser humano. A DE é uma doença que afeta significativamente a autoestima do homem e a relação com seus parceiros, causando prejuízo na qualidade de vida sendo necessário o tratamento psicológico e farmacológico. Entretanto, as terapias disponíveis ainda não são eficazes em todos os pacientes devendo ser investigadas novas alternativas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. ABDO CH, OLIVEIRA WM, JR., SCANAVINO MDE T, MARTINS FG. Erectile dysfunction: results of the Brazilian Sexual Life Study. *Rev Assoc Med Bras*, 52(6):424-429, 2006.
2. ARMANI A, MARZOLLA V, ROSANO GM, FABBRI A, CAPRIO M. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) in the adipocyte: a novel player in fat metabolism? *Trends Endocrinol Metab*, 22(10):404-411, 2011.
3. AWAD A, ALSAID B, BESSEDE T, DROUPY S, BENOIT G. Evolution in the concept of erection anatomy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 33(4):301-312, 2011.
4. AXELSON HW, JOHANSSON E, BILL-AXELSON A. Intraoperative Cavernous Nerve Stimulation and Laser-Doppler Flowmetry during Radical Prostatectomy. *J Sex Med*, DOI 10.1111/j.1743-6109.2012.02892.x, 2012.
5. AYTAC IA, MCKINLAY JB, KRANE RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *Bju International* 84(1):50-56, 1999.
6. BALIGA RS, MACALLISTER RJ, HOBBS AJ. New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension. *Brit J Pharmacol*, 163(1):125-140, 2011.
7. BASU A, RYDER RE. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Drugs* 64(23):2667-2688, 2004.
8. BROCK G, HSU GL, NUNES L, VONHEYDEN B, LUE TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. *Journal of Urology*, 157(1):276-281, 1997.
9. CASTRO LR, VERDE I, COOPER DM, FISCHMEISTER R. Cyclic guanosine monophosphate compartmentation in rat cardiac myocytes. *Circulation*, 113(18):2221-2228, 2006.
10. CIRINO G, FUSCO F, IMBIRABO C, MIRONI V. Pharmacology of erectile dysfunction in man. *Pharmacol Therap*, 111(2):400-423, 2006.
11. De GROAT WC, BOOTH A. Neural Control of penile erection. London: Harwood, 1993.
12. DEAN RC, LUE TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin N Am*, 32(4):379-395, 2005.
13. DHIR RR, LIN HC, CANFIELD SE, WANG R. Combination therapy for erectile dysfunction: an update review. *Asian J Androl*, 13:382-390, 2011.
14. EVGENOV OV, PACHER P, SCHMIDT PM, HASKO G, SCHMIDT H, STASCH JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*, 5(9):755-768, 2006.
15. FORSTERMANN U, SESSA WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 33:829-837(37a-37d), 2012.
16. FRANCIS SH, BLOUNT MA, ZORAGHI R, CORBIN JD. Molecular properties of mammalian proteins that interact with cGMP: protein kinases, cation channels, phosphodiesterases, and multi-drug anion transporters. *Front Biosci*, 10:2097-2117, 2005.
17. FRANCIS SH, BUSCH JL, CORBIN JD, SIBLEY D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*, 62(3):525-563, 2010.
18. GOLDSTEIN AMB, MEEHAN JP, ZAKHARY R, BUCKLEY PA, ROGERS FA. New observations on microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. *Urol*, 20(3):259-266, 1982.
19. GUR S, KADOWITZ PJ, HELLSTROM WJG. A critical appraisal of erectile function in animal models of diabetes mellitus. *Int J Androl*, 32(2):93-114, 2009.
20. HALATA Z, MUNGER BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res*, 371(2):205-230, 1986.
21. IGNARRO LJ, NAPOLI C, LOSCALZO J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. *Circ Res*, 90(1):21-28, 2002.
22. MARSON L, MCKENNA KE. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J Comp Neurol* 374(2):161-179, 1996.
23. MCKENNA KE. Central control of penile erection. *Int J Impot Res*, 10(1):S25-34, 1998.
24. MORALES A, CONDRA M, OWEN JA, SURRIDGE DH, FENEMORE J, HARRIS C. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence - results of a controlled trial. *J Urol*, 137(6):1168-1172, 1987.
25. MULHALL JP, DALLER M, TRAISH AM, GUPTA S, PARK K, SALIMPOUR P. et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol*, 158(5):1752-1758, 1997.
26. MUSICKI B, BURNETT AL. eNOS function and dysfunction in the penis. *Exp Biol Med*, 231(2):154-165, 2006.
27. PHE V, ROUPRET M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab*, 38(1):1-13, 2012.
28. PIGGOTT LA, HASSELL KA, BERKOVA Z, MORRIS AP, SILBERBACH M, RICH TC. Natriuretic peptides and nitric oxide stimulate cGMP synthesis in different cellular compartments. *J Gen Physiol*, 128(1):3-14, 2006.
29. RUSSWURM M, WITTAU N, KOESLING D. Guanylyl cyclase/PSD-95 interaction: targeting of the nitric oxide-sensitive alpha2beta1 guanylyl cyclase to synaptic membranes. *J Biol Chem*, 276(48):44647-44652, 2001.
30. SATTAR AA, WESPES E, SCHULMAN CC. Computerized measurement of penile elastic fibers potent and impotent men. *Eur Urol*, 25(2):142-144, 1994.
31. SEFTEL AD. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J Urol*, 169(6):1999-2007, 2003.
32. SEFTEL AD, ALTHOF SE. Rapid ejaculation. *Curr Urol Rep*, 1(4):302-306, 2000.
33. SHOKEIR AA, HUSSEIN MI. Sexual life in Pharaonic Egypt: towards a urological view. *Int J Impot Res*, 16(5):385-388, 2004.
34. TANWEER MS, FATIMA A, RAHIMNAJJAD MK. Yohimbine can be the new promising therapy for erectile dysfunction in type 2 diabetics. *J Pakistan Med Assoc*, 60(11):980-980, 2010.
35. THORVE VS, KSHIRSAGAR AD, VYAWAHARE NS, JOSHI VS, INGALE KG, MOHITE RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complicat*, 25(2):129-136, 2011.
36. WALSH PC, BRENDLER CB, CHANG T, MARSHALL FF, MOSTWIN JI, STUTZMAN R, et al. Preservation of sexual function in men during radical pelvic surgery. *Md Med J*, 39(4):389-393, 1990.

Correspondência

Maria Angélica Sátyro Gomes Alves
 Universidade Federal de Campina Grande, UACB.
 Centro de Saúde e Tecnologia Rural - Rodovia PB 110
 Jatobá - Patos – Patos – Paraíba - CEP. 58700-000