



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Bruno Fernando dos Santos Reis

Modulação do endotélio no doente com disfunção erétil e risco cardiovascular

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Bruno Fernando dos Santos Reis

Modulação do endotélio no doente com disfunção erétil e risco cardiovascular

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Urologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor João Nuno Tomada Marques


março, 2012

FMUP

Eu, Bruno Fernando dos Santo Reis, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801198, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: _____ 

Nome: Bruno Fernando dos Santo Reis

Endereço electrónico: med06198@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 911102158

Número do Bilhete de Identidade: 13256402

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa):

Modulação do endotélio no doente com disfunção eréctil e risco cardiovascular.

Orientador:

Doutor João Nuno Tomada Marques

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Urologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor João Nuno Tomada Marques pela orientação e supervisão do meu trabalho e também por todo o apoio cedido aquando da elaboração do mesmo.

À Professora Doutora Amélia Ferreira pela preciosa intervenção na resolução dos problemas que surgiram no início da elaboração desta monografia e, também, pelos sempre bons conselhos transmitidos.

À minha família e aos meus amigos pelo constante apoio e suporte durante esta etapa que inicia o fim de um longo percurso académico que, com certeza, deixará saudade.

TÍTULO

Modulação do endotélio no doente com disfunção erétil e risco cardiovascular.

TITLE

Modulation of the endothelium in patients with erectile dysfunction and cardiovascular risk.

Bruno Fernando dos Santos Reis

Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

CONTACTOS

Rua Doutor José Domingues dos Santos, 2190

4455-007 Lavra

Matosinhos

med06198@med.up.pt

TÍTULO BREVE

Modulação endotelial na disfunção erétil

TÍTULO

Modulação do endotélio no doente com disfunção erétil e risco cardiovascular.

SUMÁRIO

O endotélio desempenha um papel crucial na homeostasia do sistema cardiovascular. A disfunção endotelial, processo patológico latente e progressivo do endotélio vascular, caracteriza-se principalmente pela disrupção das vias do óxido nítrico (NO) e está na base das doenças cardiovasculares e disfunção erétil. A disfunção erétil (DE) é uma doença cada vez mais frequente que afeta sobretudo indivíduos com múltiplos fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo. Sugere-se atualmente que a DE seja um sintoma precoce ou fator preditivo cardiovascular dada a proximidade etiológica e patofisiológica. Desta forma, a DE, a disfunção endotelial e doença cardiovascular deverão ser abordadas, avaliadas e tratadas conjuntamente. A redução do risco cardiovascular em doentes com DE quer através da modificação do estilo de vida quer pelo controlo das co-morbilidades poderá normalizar a função endotelial e, por conseguinte, melhorar o *outcome* do doente.

PALAVRAS-CHAVE: disfunção erétil; disfunção endotelial; risco cardiovascular; doença cardiovascular.

ABSTRACT

The endothelium plays a critical role on the cardiovascular system homeostasis. Endothelial dysfunction, a progressive and latent pathological process of the vascular endothelium, is characterized mainly by nitric oxide pathway disruption and it is central on the development of cardiovascular disease and erectile dysfunction. Erectile dysfunction is a common condition that affects especially individuals with multiple cardiovascular risk factors including obesity, sedentary lifestyle, diabetes, hypertension, dyslipidemia and smoking. Nowadays erectile dysfunction is considered an early symptom or harbinger of cardiovascular disease due to its etiological and pathophysiological relationship. Therefore, erectile dysfunction, endothelial dysfunction and cardiovascular disease should be managed, evaluated and treated together. The cardiovascular risk reduction in patients with erectile dysfunction both by lifestyle modification and by the control of co-morbidities may normalize the endothelial function and thus improve the patient outcome.

KEY WORDS: erectile dysfunction; endothelial dysfunction; cardiovascular risk; cardiovascular disease.

INTRODUÇÃO

O endotélio é essencial para a regulação do tónus vasomotor e equilíbrio dos processos inflamatórios, agregação plaquetária, adesão celular e proliferação do músculo liso (ML) vascular, afetando marcadamente a função global do sistema cardiovascular^{1,2}. O ML relaxa e dilata os vasos em resposta ao monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), processo regulado pela libertação de óxido nítrico (NO) e estimulado pelo aumento do fluxo sanguíneo - *shear stress*, e pelos neurónios não adrenérgicos não colinérgicos (NANC)³⁻⁵. A disrupção desta homeostasia, denominada disfunção endotelial, precede as alterações estruturais - aterosclerose⁶ e representa o fator etiológico central nas doenças vasculares sistémicas e periféricas⁷.

A ereção é um complexo e coordenado processo neuro-hemodinâmico (figura 1) onde intervêm conjuntamente fatores psicológicos, neurológicos, hormonais, endoteliais e arteriais, pelo que a etiologia da disfunção erétil (DE) é multifatorial^{2,8}. Atualmente é consensual que a DE resulta sobretudo da disfunção endotelial^{9,10}, fator etiológico central de doença cardiovascular (DCV) e denominador comum entre DE e DCV⁷. O tamanho reduzido das artérias cavernosas e o conteúdo elevado de endotélio e ML no corpo cavernoso tornam a circulação peniana particularmente suscetível a estas alterações que antecedem a instalação de uma doença vascular periférica clinicamente evidente⁶. A DE e DCV, além de epidemiologicamente associadas, partilham os mesmos fatores de risco (FR): obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e tabagismo^{11,12}. Além disso, vários estudos reconhecem a DE como fator preditivo de doença coronária arterial (CAD) e mortalidade cardiovascular associada^{13,14}. Deste modo, sugere-se que a DE possa representar não apenas a manifestação clínica de uma patologia arterial peniana, mas também um fenómeno precoce de doença vascular sistémica subclínica – “ponta do iceberg” e como tal um fator de risco para eventos cardiovasculares futuros^{12,15-18}.

O presente trabalho visa clarificar o papel da disfunção endotelial como fator etiopatogénico comum entre a DE e DCV e enunciar e reconhecer as intervenções terapêuticas e de estilo de vida moduladoras da função endotelial, as quais preconizam a melhoria da função erétil e risco cardiovascular. Através da *National Library of Medicine database (Pubmed)*, foram utilizadas combinações dos seguintes termos: *erectile dysfunction, endothelial dysfunction, cardiovascular risk, cardiovascular disease, obesity, diabetes, hypertension, hyperlipidemia/dyslipidemia, metabolic syndrome, phosphodiesterase inhibitors*. Foram incluídos apenas artigos publicados entre 2001 e janeiro de 2012 em inglês ou português, cuja escolha e revisão assentou sobretudo nos conceitos expostos e na qualidade e relevância dos estudos. Estudos anteriores a 2001 foram incluídos seletivamente se historicamente relevantes ou quando extensamente citados em publicações mais recentes.

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL-ERÉTIL

O NO é o principal mediador no relaxamento muscular dependente do endotélio e, igualmente, na indução e manutenção da ereção. É sintetizado através da biodegradação da L-arginina pela ação da sintetase do NO quer dos neurónios parassimpáticos NANC - nNOS, quer das células endoteliais vasculares e trabeculares – eNOS¹⁹. Embora a disfunção do endotélio possa englobar a disrupção de qualquer um dos processos que este desempenha, o ponto-chave é a redução da biodisponibilidade do NO endotelial. Estão descritos alguns mecanismos que poderão estar na sua origem: atividade e expressão reduzida de eNOS, falta de substrato e/ou cofatores, falha na sinalização intracelular ou excessiva degradação, *uncoupling* da eNOS e aumento do catabolismo oxidativo do NO pelos radicais livres de oxigénio (ROS) ou pelas lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (ox-LDL)^{2,3,20}. Sem NO, as plaquetas tendem a agregar, os leucócitos aderem mais facilmente e induzem um estado pró-inflamatório e proliferativo, aumenta a oxidação lipídica e ocorre vasoconstrição^{1,21}. Estes processos, aliados ao stress oxidativo, induzem a progressão da disfunção endotelial e formação da placa aterosclerótica⁶. O stress oxidativo é um dos fatores etiológicos reconhecidos de aterosclerose, disfunção endotelial e DE¹⁹. Os ROS reagem com o NO, inativam-no e reduzem a sua atividade fisiológica. Particularmente, os aniões superóxido reagem com o NO produzindo peroxinitrito, molécula muito reativa que reduz os níveis de NO, induz apoptose endotelial e contrai diretamente o ML. Como tal, parece estar na base da disfunção endotelial e da DE, relacionadas com a DM, HTA, aterosclerose e dislipidemia^{22,23}. Recentemente, o fenómeno de *uncoupling* da eNOS tem sido alvo de intensa investigação. A formação de peroxinitrito oxida um dos cofatores essenciais da eNOS, a tetrahydrobiopterina (BH₄), provocando o *uncoupling* da enzima. Consequentemente, a capacidade de produção de NO torna-se rapidamente comprometida e aumenta a produção de peroxinitrito, perpetuando um ciclo²⁰. (figura 1)

MODULAR O ENDOTÉLIO PARA TRATAR A DISFUNÇÃO ERÉTIL E REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR

O vínculo fisiopatológico entre a disfunção endotelial, DE e DCV tem implicações importantes na avaliação do doente com DE e no seu tratamento específico¹¹. Como tal, duas questões pertinentes surgem: Poderão as terapêuticas envolvidas na melhoria da função endotelial e redução do risco cardiovascular, tratar a DE? Poderão os agentes utilizados no tratamento da DE melhorar o outcome cardiovascular?²⁴. Os doentes com DE podem ser considerados doentes de risco cardiovascular, pelo que tratar os FR associados à DE pode cursar com a melhoria e/ou reversão da disfunção sexual, provavelmente através de efeitos benéficos na fisiologia endotelial²⁵.

1. Ação dos Inibidores da PDE-5

A introdução clínica dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (I-PDE5) revolucionou a abordagem terapêutica da DE, representando atualmente o tratamento de primeira linha²⁶. A PDE-5 está presente sobretudo no tecido cavernoso, ML vascular, músculo esquelético e plaquetas, hidrolisando e inativando especificamente o GMPc²⁷. Os I-PDE5 não aumentam os níveis de NO mas potenciam o seu efeito erectogénico, sendo necessário estímulo sexual para obter-se efeito terapêutico²⁸. A PDE-5 está presente quer nos vasos penianos quer nos sistémicos, logo estes fármacos têm potencial de impacto não só na DE mas também no sistema cardiovascular. Isto é especialmente importante em doentes com DE e FRCV associados²⁹. Os I-PDE5 são muito eficazes e apresentam poucos efeitos adversos mesmo em populações com DE de etiologia mista³⁰. Porém a interação dos I-PDE5 com os nitratos ou dadores de NO causa um efeito cumulativo no aumento do GMPc, gerando hipotensão marcada. Assim, a combinação destes fármacos está expressamente contraindicada. O sildenafil, primeiro fármaco ativo oralmente para o tratamento da DE, está aprovado para

toma *on-demand*. Porém, é em regime crónico que este potencia as respostas cavernosas dependentes do endotélio induzidas pela acetilcolina (Ach) e aumenta a função erétil, possivelmente pela melhoria continuada da função endotelial³¹. Este efeito é conhecido por reabilitação do tecido erétil³². Para além disso, a resposta aos I-PDE5 em doentes com FRCV pode ser limitada, nomeadamente em diabéticos. Todavia, a administração diária de sildenafil em doentes diabéticos induziu o aumento da vasodilatação periférica dependente do endotélio (FMD)³³ e da resposta hiperémica reativa medida por tonometria arterial periférica (traduzida pelo índice de hiperemia reativa – IRH) e diminuiu os níveis de marcadores inflamatórios (proteína C reativa – PCR; interleucina 6 - IL-6), de adesão celular (molécula intracelular de adesão 1 – ICAM-1; molécula de adesão vascular celular 1 – VCAM-1) e de endotelina 1 (ET-1). Os resultados mantiveram-se após descontinuação do fármaco³⁴. A toma continuada de tadalafil e vardenafil em doentes com DE e FRCV induziu resultados sobreponíveis aos do sildenafil³⁵⁻³⁷. A melhoria dos marcadores de função endotelial sugere um papel efetivo da terapêutica crónica com qualquer um dos I-PDE5 no restabelecimento da função erétil e endotelial^{31,33-35}. Estes efeitos ocorrem em homens com ou sem risco cardiovascular aumentado e persistem após descontinuação terapêutica, factos que demonstram as implicações importantes do potencial terapêutico dos I-PDE5 na prevenção e progressão das DCV's. Vários estudos sugerem atualmente algum grau de cardioproteção dos I-PDE5, nomeadamente em lesões de isquemia/reperfusão, e o seu uso potencial na HTA, hipertensão pulmonar, enfarte de miocárdio, remodelação ventricular e insuficiência cardíaca³⁰. Embora esta terapêutica seja segura na maioria dos homens, mesmo com co-morbilidades, e dado que com a terapia a atividade sexual aumenta, o estado cardiovascular destes indivíduos deverá ser previamente estratificado¹⁰. Contudo, serão precisos mais estudos para avaliar as possíveis implicações clínicas da administração crónica de I-PDE5 quer na cardioproteção quer na reabilitação endotelial em doentes com co-morbilidades³⁸.

2. Modificação do estilo de vida

A modificação do estilo de vida, através da correção dos FR associados à DE (tabagismo, obesidade e sedentarismo), é aconselhável a todos os doentes com DE e risco cardiovascular³⁹. O tabagismo está associado à disfunção endotelial: reduz a expressão de eNOS e aumenta os níveis de ET-1; aumenta a rigidez arterial e do espessamento da intima-média das artérias (IMT) e diminui o FMD^{40,41}. Para além disso, contribui ativamente para a trombogénese, inflamação e deposição lipídica que conjuntamente induzem aterosclerose - consequência vascular mais importante do tabagismo^{9,41,42}. O uso do tabaco não aumenta apenas o risco de DE mas também amplifica o risco de DE associado a FRCV⁴³, sendo considerado FR independente de DE⁴⁴. Dado que história de tabagismo e FRCV são bons preditores de DE vasculogénica, a cessação tabágica poderá ser uma medida redutora mas sobretudo preventiva de DE e DCV. Não obstante, são precisos mais estudos que correlacionem o tabagismo com a DE⁴².

A obesidade é um FR independente de morbidade e mortalidade para as DCV⁴⁵ e para a DE⁴⁶. Está associada a um estado pró-inflamatório e de stress oxidativo crónico que contribuem ativamente para a disfunção endotelial⁴⁵. E se por um lado o sedentarismo contribui para a obesidade, por outro, o exercício físico regular comprovadamente melhora a função endotelial através do aumento da biodisponibilidade do NO e diminuição dos marcadores de disfunção endotelial⁴⁷. Com efeito, vários estudos confirmam que a redução ponderal através da implementação de um programa de atividade física regular e de uma dieta equilibrada com restrição energética melhora a e/ou reverte a DE bem como a saúde cardiovascular global. Estes efeitos ocorrem paralelamente à melhoria dos parâmetros metabólicos, oxidativos e inflamatórios em doentes com disfunção endotelial de base, sendo, portanto, medidas seguras e comprovadas que reduzem a disfunção endotelial e também o risco cardiovascular⁴⁶⁻⁴⁸.

3. Redução do risco cardiovascular

Dada a importância do endotélio na saúde vascular e na eretogénese, tem havido grande interesse na utilização de fármacos para a modulação da disfunção endotelial no tratamento da DE⁴⁹. A redução do risco cardiovascular melhora a função erétil mesmo em homens refratários à terapia com I-PDE5 e providencia benefícios além daqueles conseguidos com o uso desses fármacos⁵⁰. Adicionalmente, agentes que aumentem a expressão de NO, quer diretamente quer pela modificação do estilo de vida, podem ter um efeito sinérgico na melhoria da função endotelial quando coadministrados com os I-PDE5. Os FR independentes para ambas a DE e a DCV estão bem estabelecidos e incluem a DM, HTA, dislipidemia, obesidade (estes 4 incluídos no termo síndrome metabólica), sugerindo etiologia e fisiopatologia semelhantes, sendo a disfunção endotelial o denominador comum⁷.

- Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SMet) engloba uma constelação de alterações metabólicas referentes a intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade visceral, dislipidemia e HTA. Cada uma destas condições representa, *per se*, um FRCV independente e portanto, a agregação destes determina um aumento significativo do risco para DCV⁵¹. Um estudo revelou que 91 % dos homens com DE têm um ou mais destes FRCV.⁵² Há uma maior prevalência de SMet em doentes com DE⁵³, facto correlacionado positivamente com a gravidade da mesma^{52,54}. Vários estudos em modelo animal de SMet revelaram função endotelial sistémica e/ou peniana marcadamente alterada com atenuação significativa da expressão de eNOS, nNOS e cínase dependente do GMPc, e níveis elevados de recetor A da ET-1 no corpo cavernoso⁵⁵. Também em doentes com SMet se observaram redução do número e funcionalidade das células progenitoras endoteliais (EPC) bem como valores de FMD e IRH significativamente diminuídos, valores esses progressivamente menores com o soma dos componentes do

SMet^{56,57}; e alteração da resposta hemodinâmica das artérias cavernosas à injeção de agentes vasoativos^{58,59}. Portanto, o SMet representa um fator de risco para disfunção endotelial e, ambos, estão envolvidos na patogênese da DE. Atualmente, não existe farmacoterapia direta para o SMet pelo que tratar os seus componentes individualmente associado a alterações da dieta e exercício físico regular são as pedras angulares da terapêutica^{51,60}.

- Hipertensão arterial (HTA)

A HTA está frequentemente associada à DE e contribui para a sua etiologia. É, muitas vezes, uma doença subdiagnosticada pelo que o rastreio mais cuidado nos homens ao nível dos cuidados de saúde primários poderá não apenas identificar casos de HTA mas também desmascarar casos de DE subjacentes⁶¹. É ainda controverso se será a HTA por si só ou a terapia específica anti-hipertensora a causa da DE. Os vários fármacos utilizados para controlo da pressão arterial, entre eles inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas do recetor da angiotensina (ARA), bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos recetores beta adrenérgicos e diuréticos, podem contribuir efetivamente para a DE erétil, sobretudo os dois últimos²⁶. Porém, devido à ação da angiotensina II (ATII) na patogênese da disfunção endotelial, o uso quer de IECAS's quer de ARA's em doentes hipertensos com DE parece ter efeitos benéficos independentes do seu efeito anti-hipertensor⁶². A ATII induz inflamação, stress oxidativo e redução da biodisponibilidade do NO nas áreas de lesão endotelial vascular. Os IECA previnem a degradação da bradicina o que, por sua vez, estimula o NO endotelial; os ARA poderão ter efeitos protetores pela inibição da ET-1 endotelial. Para além disso, estes fármacos parecem ter um efeito sinérgico quando associados ao I-PDE5⁴⁹. Num estudo animal, a administração combinada de losartan e sildenafil induziu respostas significativamente superiores à ação da Ach bem como maior expressão de eNOS, revelando benefícios extra da terapêutica combinada dos

ARA e I-PDE5, quando administrados continuamente⁶². Os ensaios em humanos com IECA e ARA são mais controversos, alguns sugerindo o agravamento e outros a melhoria da função erétil no homem com DE e HTA. Assim, serão precisos mais estudos nesta área, nomeadamente com novas terapêuticas anti-hipertensoras que revelem ter efeitos benéficos na função endotelial²⁴.

- Dislipidemia

A dislipidemia/hipercolesterolemia constitui um FRCV com impacto considerável na DE e ambas as patologias coexistem em muitos doentes⁶³. Vários estudos reportam níveis elevados de colesterol total e LDL em doentes com DE que se relacionam com a gravidade da doença⁶¹. A dislipidemia e subsequente aterosclerose são causas bem reconhecidas de DE vasculogénica, sobretudo por aumento do stress oxidativo e alteração da função endotelial peniana. A disfunção endotelial induzida pela hipercolesterolemia é multifatorial e geralmente agravada por outros FRCV². Em modelos animais, a dislipidemia reduz a vasorreatividade do corpo cavernoso com diminuição marcada da expressão de GMPC, da atividade local da eNOS e da biodisponibilidade de NO, sobretudo devido ao aumento do metabolismo oxidativo⁶⁴. De facto, os corpos cavernosos de animais com hipercolesterolemia apresentam uma produção significativamente aumentada de aniões superóxido⁶⁵. A oxidase da nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) é uma das principais enzimas vasculares geradoras de ROS e é ativada por estímulos pró-ateroscleróticos tais como ATII, estiramento mecânico e citoquinas pró-inflamatórias. Um estudo comprovou que a oxidase da NADPH, no pénis, é a fonte inicial de stress oxidativo cursando com função erétil alterada e *uncoupling* do eNOS, efeitos revertidos pela administração de apocinina, inibidor seletivo da oxidase da NADPH⁶⁶. Assim, a ativação da oxidase da NADPH e consequente *uncoupling* da eNOS constituem um ciclo de regulação positiva, onde a produção contínua de ROS contribui

ativamente para a disfunção endotelial peniana e para a DE. Por outro lado, o intenso stress oxidativo em ambiente hiperlipidémico conduz à oxidação das LDL, processo que contribui igualmente para o desenvolvimento de disfunção endotelial, lesão estrutural e doença aterosclerótica^{2,67}.

A terapia convencional da dislipidemia, associada ou não a DCV, consiste em inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), genericamente denominados estatinas. O uso benéfico destes fármacos como redutores do risco cardiovascular está comprovado em grandes estudos clínicos⁶⁸. As estatinas, ao regularem o colesterol LDL, exercem efeitos benéficos no endotélio vascular que aparentemente são mediados por mecanismos além do poder hipolipidemiante, denominados efeitos pleiotrópicos. Entre eles surge a *up-regulation* da expressão de eNOS, redução do stress oxidativo, inibição da síntese de ET-1, redução da expressão de moléculas pró-inflamatórias^{11,69,70}. Um estudo em animais demonstrou que a rosuvastatina induziu a atenuação significativa do *rolling*, adesão e transmigração leucocitárias assim como dos níveis de selectina-P induzidos pela infusão de trombina, além de potenciar a libertação de NO. Esse efeito anti-inflamatório não ocorre na ausência do gene da eNOS, demonstrando o papel essencial da eNOS na mediação do efeito benéfico da rosuvastatina no processo inflamatório⁷¹. Vários estudos demonstraram uma melhoria da função endotelial com a utilização de outras estatinas (sinvastatina e/ou atorvastatina)^{72,73}. Para além disso, o uso de estatinas aumenta a eficácia dos I-PDE5 nomeadamente em doentes com DE e dislipidemia e que não respondem à monoterapia, presumivelmente por efeito sinérgico na função endotelial⁷⁴⁻⁷⁶. Porém, segundo alguns autores, alguns fármacos da classe das estatinas poderão ser a causa da DE⁷⁶, pelo que outros fármacos ou terapêuticas têm sido investigados. Um estudo em animais revelou que o resveratrol (polifenol natural) tem efeitos protetores diretos no endotélio já que atua independentemente da redução dos níveis de colesterol plasmático. Acredita-se que poderá ser

um tratamento eficaz na prevenção quer das alterações fisiopatológicas nas artérias e na DE, quer nas alterações clínicas, que ocorrem ao longo do desenvolvimento aterosclerótico⁷⁷. Em suma, a dislipidemia por si só é parte importante do perfil global de risco cardiometabólico e, quando presente em doentes com DE, deve ser prontamente avaliada e corrigida com dieta e exercício físico assim como farmacoterapia apropriada⁶³.

- Diabetes Mellitus (DM)

Dos doentes com DE, os diabéticos são aqueles que demonstram ter respostas vasodilatadoras dependentes do endotélio mais reduzidas e também respostas parciais à terapia com I-PDE5, ou seja, um grau de disfunção endotelial notoriamente mais grave⁷⁸. De facto, a DE é uma complicação comum da DM e ocorre mais precocemente nestes doentes e, com o aumento dos números de diabéticos, prevê-se um aumento paralelo de doentes com DE, pelo que o controlo rigoroso destes doentes é particularmente importante⁶¹. Em doentes diabéticos, a etiologia da DE é multifatorial e inclui co-morbilidades cardiovasculares (dislipidemia, obesidade, HTA), disfunção endotelial e complicações específicas da DM (mau controlo glicémico, neuropatia autonómica, doença micro- e macrovascular)^{45,79}. A DM é caracterizada por alterações metabólicas tais como hiperglicemia, excesso de libertação de ácidos gordos livres, resistência à insulina e hipersinsulinemia. Hipoteticamente, um estado prédiabético pode já estar associado a disfunção endotelial devido a estas alterações, dado que atenuam a atividade vasomotora dependente do endotélio, aumentam a apoptose endotelial e estimulam a proliferação e adesão endotelial, promovendo uma resposta aterogénica⁸⁰. A hiperglicemia crónica provoca o aumento dos metabolitos tóxicos como ROS, produtos finais de glicosilação avançada (AGE), sorbitol e, também, a proteína cínase C (PKC). Estas substâncias acumulam-se nos tecidos e, igualmente, no corpo cavernoso peniano, promovendo a disfunção endotelial e a disrupção estrutural local característicos da DE²⁰.

Particularmente, provocam aumento da permeabilidade vascular, expressão endotelial de substâncias pró-coagulantes e moléculas de adesão que aceleram e perpetuam o stress oxidativo vascular, inflamação, apoptose, disfunção endotelial e aterogênese⁸¹. Num estudo em doentes diabéticos, as concentrações de ICAM-1 e VCAM-1 e a suscetibilidade para a oxidação de LDL correlacionaram-se significativamente com os níveis de hemoglobina A1c (HbA1c), salientando a importância do controlo glicémico para a melhoria da função endotelial⁸². Num outro estudo, doentes diabéticos com DE e mau controlo glicémico apresentavam respostas hipotensoras e anti-plaquetárias significativamente menores à infusão de L-arginina, concentrações mais elevadas de trombomodulina (marcador de lesão endotelial), selectina-P e ICAM-1, índices de ativação da coagulação aumentados e reduzida fibrinólise, comparativamente aos doentes diabéticos sem DE⁸³. Estes estudos sugerem que a hiperglicemia poderá ser o elo de ligação entre a DE e disfunção endotelial em doentes diabéticos uma vez que provoca alterações na função e biodisponibilidade de NO⁸⁴.

O papel da PKC na fisiopatologia da disfunção endotelial em doentes com DM tem sido recentemente investigado, embora os mecanismos ainda não sejam totalmente conhecidos. A hiperglicemia e stress oxidativo nos tecidos vasculares aumentam os valores diacilglicerol (DAG) – produto da glicólise, que por sua vez ativa a PKC. Esta inibe a NOS e também estimula a produção de ROS, particularmente o anião superóxido⁸⁵. Na DE associada à DM, a produção de NO endotelial também é afetado pela via de sinalização RhoA/Rho-cínase (ROCK). A ROCK desempenha um papel importante na sensibilização do cálcio e contração tónica do ML e o aumento da sua atividade está relacionada com DCV e FR associados^{5,86}. É ativada quer por agonistas (NA e ET-1) quer por estados patológicos (DM, HTA) e provoca a *downregulation* da expressão de eNOS e aumenta a produção de ROS^{87,88}. Participa ativamente na adesão, migração, proliferação e citogénese das células do ML vascular, marcos da aterogénese⁸⁹. Têm sido encontrados níveis e atividade elevados da cínase Rho no

corpo cavernoso, sugerindo que a via ROCK desempenhe um papel importante na disfunção endotelial peniana relacionada com a DM^{88,90}. Vários estudos demonstraram que a utilização de inibidor seletivo da ROCK (fasudil) induz melhorias na função endotelial sistêmica e peniana e reduz a progressão do processo aterosclerótico⁸⁷⁻⁹². Porém, sugere-se que seja por um mecanismo independente da via NO/GMPc pelo que a utilização destes fármacos pode representar uma ajuda complementar em casos de DE resistentes à terapêutica usual, nomeadamente os diabéticos. Para além disso, outros estudos demonstraram que as estatinas afetam igualmente a via ROCK – efeito pleiotrópico, sobretudo na presença de FRCV, melhorando a função endotelial e reduzindo o risco cardiovascular^{72,91}.

Dos antidiabéticos orais (ADO) usados no controlo da DM, as tiazolidinedionas e biguanidas são as duas classes de fármacos investigadas quanto aos seus efeitos na função erétil. As tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona), agonistas dos recetores ativados pelo proliferador peroxissómico gama (PPAR γ), demonstraram reduzir a peroxidação lipídica, inibir a atividade da oxidase da NADPH, diminuir os níveis da dimetilarginina assimétrica (ADMA - análogo endógeno da L-arginina e inibidor competitivo da eNOS), PCR e ICAM-1⁴⁹. A metformina induz o aumento do FMD a par da melhoria da resistência à insulina em doentes com DM tipo 2⁹³. Um estudo sobre o tratamento intensivo durante 6 meses em doentes diabéticos mal controlados, comparou a terapêutica com insulina e com agentes orais (pioglitazona, metformina e glipizide). Embora, o controlo glicémico fosse comparável, apenas a terapêutica oral aumentou a sensibilidade à insulina e a função endotelial e reduziu o IMT carotídeo⁹⁴.

Em suma, o controlo precoce e intensivo da glicemia capilar e das co-morbilidades é essencial para a redução dos efeitos deletérios na função endotelial global em doentes com DM e, igualmente, em doentes com DE concomitante. Várias intervenções terapêuticas foram testadas em doentes com DM, DE e DCV: ADO, estatinas, IECAs, ARAs, e suplementos de

arginina. Embora estas terapêuticas tenham demonstrado ser promissoras em restaurar função endotelial em doentes com DM, é provável que uma terapêutica mais dirigida para os mecanismos específicos que contribuem para disfunção endotelial na DM preconizem melhores resultados⁹⁵.

4. Novas terapias e perspectivas futuras

Não obstante a eficácia das terapêuticas atuais, ainda existem limitações associadas ao crescente envelhecimento populacional e às variadas co-morbilidades subjacentes. As novas terapêuticas visam a prevenção da fibrose cavernosa, promoção da revascularização endotelial, modulação da via neurohormonal com fatores de crescimento e angiogénicos e utilização da terapia génica e celular⁹⁶.

Estudos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que alguns fatores de crescimento angiogénicos podem aumentar a resistência endotelial a lesões⁹⁶. A administração intracavernosa do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) parece proteger o endotélio cavernoso das lesões induzidas pela hipercolesterolemia, preservando assim o relaxamento cavernoso dependente do endotélio em animais dislipidémicos⁹⁷. Porém, o seu potencial terapêutico tem sido limitado pelos seus efeitos sistémicos deletérios: inflamação excessiva, edema, destruição tecidual e tumorigénese. Outras terapias têm sido sugeridas: estimuladores/agonistas da guanilil ciclase solúvel (sGC), injeção intracavernosa de dadores de NO²⁶; neuromodulação, terapia génica, terapia celular e engenharia tecidual.

Dado a papel ativo do stress oxidativo na fisiopatologia da disfunção endotelial, DE e DCV, a terapia antioxidante poderá ter um papel cada vez mais importante na abordagem destas patologias, sobretudo quando coexistentes. Vários estudos demonstraram que a administração de substâncias com poder antioxidante (dietéticas e/ou farmacológicas) em doentes com DE vasculogénica com ou sem FRCV associados, induziram melhorias significativas na função

endotelial, na função erétil, na remodelação do tecido vascular e nos níveis de marcadores de stress oxidativo e de inflamação^{98,99}, *inclusive* em doentes tratados previamente com I-PDE¹⁰⁰. Todas estas terapias ainda estão em desenvolvimento e, caso sejam provadas como seguras e efetivas, poderão ser transformadoras e capazes de reverter, regenerar e substituir as células musculares lisas cavernosas, neuronais e endoteliais. De facto, assiste-se a um ótimo período de investigação na área sexual masculina do qual tem resultado uma multiplicidade de novas opções terapêuticas, todas essas objetivando a cura da DE⁹⁶.

CONCLUSÃO

Há uma íntima relação entre disfunção endotelial, DE e DCV, sendo comum a coexistência destas no mesmo doente. Dado o caráter etiopatogénico central da disfunção endotelial, a sua correção permite a redução do risco cardiovascular e a melhoria da função erétil. Por outro lado, dado o caráter preditivo de risco cardiovascular da DE vasculogénica, a sua identificação poderá alertar para a existência de uma doença vascular sistémica subclínica e permitir uma intervenção terapéutica mais precoce. Assim, quer as intervenções no estilo de vida, quer a terapia farmacológica dirigida aos FRCV permitem atualmente reverter a disfunção endotelial e DE, e ter efeitos benéficos na saúde cardiovascular global do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy. *Int J Impot Res.* 2010; 22: 77-90.
2. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl.* 2003; 24: S17-37.
3. Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8: 53-62.
4. Andersson KE, Stief CG. Neurotransmission and the contraction and relaxation of penile erectile tissues. *World J Urol.* 1997; 15: 14-20.
5. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, *et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7: 445-75.
6. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, *et al.* Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med.* 2010; 7: 1608-26.
7. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart.* 2003; 89: 251-3.
8. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. *Int J Impot Res.* 2001; 13 Suppl 3: S8-S17.
9. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36: 453-63.
10. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1802-13.
11. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: erectile dysfunction--endothelial dysfunction--cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 3700-14.

12. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003; 44: 352-4.
13. Jackson G, Boon N, Eardley I, *et al.* Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010; 64: 848-57.
14. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, *et al.* Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003; 44: 360-4; discussion 4-5.
15. Schwartz BG, Kloner RA. Cardiology patient page: cardiovascular implications of erectile dysfunction. *Circulation.* 2011; 123: e609-11.
16. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med.* 2005; 2: 40-50; discussion -2.
17. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 179-84.
18. Uslu N, Gorgulu S, Alper AT, *et al.* Erectile dysfunction as a generalized vascular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19: 341-6.
19. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Boger RH. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med.* 2002; 7: 213-25.
20. Musicki B, Burnett AL. eNOS function and dysfunction in the penis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006; 231: 154-65.

21. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res.* 2006; 18: 55-60.
22. De Young L, Yu D, Bateman RM, Brock GB. Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl.* 2004; 25: 830-6.
23. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK, Zippe CD, Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl.* 2006; 27: 335-47.
24. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4: 263-73.
25. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, *et al.* The Triad of Endothelial Dysfunction, Cardiovascular Disease, and Erectile Dysfunction: Clinical Implications. *European Urology Supplements.* 2009; 8: 58-66.
26. Lasker GF, Maley JH, Kadowitz PJ. A Review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. *Adv Pharmacol Sci.* 2010; 2010.
27. Reffelmann T, Kloner RA. Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 3485-94.
28. Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, *et al.* Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004; 1: 128-40.
29. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation.* 2004; 110: 3149-55.
30. Kukreja RC. Cardiovascular protection with sildenafil following chronic inhibition of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 2007; 150: 538-40.
31. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, *et al.* Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol.* 2005; 47: 87-91.

32. Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors. *World J Urol.* 2005; 23: 385-92.
33. Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, Akers D, Fonseca VA. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1336-9.
34. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, *et al.* Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25: 37-44.
35. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, Pili M, Rosano G, Spera G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res.* 2007; 19: 200-7.
36. Bocchio M, Pelliccione F, Passaquale G, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase type 5 with tadalafil is associated to an improved activity of circulating angiogenic cells in men with cardiovascular risk factors and erectile dysfunction. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 313-9.
37. Mazo E, Gamidov S, Iremashvili V. The effect of vardenafil on endothelial function of brachial and cavernous arteries. *Int J Impot Res.* 2006; 18: 464-9.
38. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Lenzi A. Endothelial Function and Erectile Dysfunction. *European Urological Review.* 2009; 4: 78-82
39. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med.* 2006; 3: 28-36; discussion
40. Vlachopoulos C, Tsekoura D, Alexopoulos N, Panagiotakos D, Aznaouridis K, Stefanadis C. Type 5 phosphodiesterase inhibition by sildenafil abrogates acute smoking-induced endothelial dysfunction. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 1040-4.

41. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007; 5: 276-92.
42. McVary KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol.* 2001; 166: 1624-32.
43. Tostes RC, Carneiro FS, Lee AJ, *et al.* Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation. *J Sex Med.* 2008; 5: 1284-95.
44. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, *et al.* Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7: 1598-607.
45. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev.* 2004; 25: 153-75.
46. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med.* 2009; 6 Suppl 3: 254-61.
47. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol.* 2010; 141: 214-21.
48. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, *et al.* Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 2978-84.
49. Shindel AW, Kishore S, Lue TF. Drugs designed to improve endothelial function: effects on erectile dysfunction. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 3758-67.
50. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1797-803.

51. Burnett AL. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and erectile dysfunction: association and management. *Curr Urol Rep.* 2005; 6: 470-5.
52. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005; 2: 96-103.
53. Esposito K, Giugliano F, Martedi E, *et al.* High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1201-3.
54. Zambon JP, Mendonca RR, Wroclawski ML, *et al.* Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128: 137-40.
55. Chiou WF, Liu HK, Juan CW. Abnormal protein expression in the corpus cavernosum impairs erectile function in type 2 diabetes. *BJU Int.* 2010; 105: 674-80.
56. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, *et al.* Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 82-8.
57. Jialal I, Devaraj S, Singh U, Huet BA. Decreased number and impaired functionality of endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome: implications for increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2010; 211: 297-302.
58. Demir O, Demir T, Kefi A, *et al.* Penile vascular impairment in erectile dysfunction patients with metabolic syndrome: penile Doppler ultrasound findings. *Urol Int.* 2009; 82: 175-8.
59. Tomada N, Tomada I, Botelho F, Cruz F, Vendeira P. Are all metabolic syndrome components responsible for penile hemodynamics impairment in patients with erectile dysfunction? The role of body fat mass assessment. *J Sex Med.* 2011; 8: 831-9.

60. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, *et al.* Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2006; 18: 405-10.
61. Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with both conditions. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 139-48.
62. Toblli JE, Cao G, Lombrana A, Rivero M. Functional and morphological improvement in erectile tissue of hypertensive rats by long-term combined therapy with phosphodiesterase type 5 inhibitor and losartan. *J Sex Med.* 2007; 4: 1291-303.
63. Miner M, Billups KL. Erectile dysfunction and dyslipidemia: relevance and role of phosphodiesterase type-5 inhibitors and statins. *J Sex Med.* 2008; 5: 1066-78.
64. Xie D, Odrionic SI, Wu F, Phippen AM, Donatucci CF, Annex BH. A mouse model of hypercholesterolemia-induced erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2007; 4: 898-907.
65. Kim SC, Kim IK, Seo KK, Baek KJ, Lee MY. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res.* 1997; 25: 341-6.
66. Musicki B, Liu T, Lagoda GA, *et al.* Hypercholesterolemia-induced erectile dysfunction: endothelial nitric oxide synthase (eNOS) uncoupling in the mouse penis by NAD(P)H oxidase. *J Sex Med.* 2010; 7: 3023-32.
67. Devaraj S, Jialal I. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Int J Clin Lab Res.* 1996; 26: 178-84.
68. Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267-78.
69. Vrentzos GE, Paraskevas KI, Mikhailidis DP. Dyslipidemia as a risk factor for erectile dysfunction. *Curr Med Chem.* 2007; 14: 1765-70.

70. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*. 2004; 35: 2708-11.
71. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol*. 2001; 133: 406-12.
72. Zhang Z, Wang M, Xue SJ, Liu DH, Tang YB. Simvastatin Ameliorates Angiotensin II-Induced Endothelial Dysfunction Through Restoration of Rho-BH4-eNOS-NO Pathway. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011.
73. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1998; 137: 197-203.
74. Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J, Jr., *et al*. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med*. 2006; 3: 303-8.
75. Gokkaya SC, Ozden C, Levent Ozdal O, Hakan Koyuncu H, Guzel O, Memis A. Effect of correcting serum cholesterol levels on erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42: 437-40.
76. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Calogero AE. Statins and Erectile Dysfunction: A Critical Summary of Current Evidences. *J Androl*. 2011.
77. Soner BC, Murat N, Demir O, Guven H, Esen A, Gidener S. Evaluation of vascular smooth muscle and corpus cavernosum on hypercholesterolemia. Is resveratrol promising on erectile dysfunction? *Int J Impot Res*. 2010; 22: 227-33.
78. Angulo J, Gonzalez-Corrochano R, Cuevas P, *et al*. Diabetes exacerbates the functional deficiency of NO/cGMP pathway associated with erectile dysfunction in human corpus cavernosum and penile arteries. *J Sex Med*. 2010; 7: 758-68.

79. Fonseca V, Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? *Am J Cardiol.* 2005; 96: 13M-8M.
80. Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol.* 2012; 107: 1-11.
81. 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.* 2011.
82. Wen Y, Skidmore JC, Porter-Turner MM, Rea CA, Khokher MA, Singh BM. Relationship of glycation, antioxidant status and oxidative stress to vascular endothelial damage in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4: 305-8.
83. De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, *et al.* Erectile and endothelial dysfunction in Type II diabetes: a possible link. *Diabetologia.* 2001; 44: 1155-60.
84. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, *et al.* Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 658-65.
85. Hink U, Li H, Mollnau H, *et al.* Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2001; 88: E14-22.
86. Nunes KP, Rigsby CS, Webb RC. RhoA/Rho-kinase and vascular diseases: what is the link? *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67: 3823-36.
87. Shah DI, Singh M. Involvement of Rho-kinase in experimental vascular endothelial dysfunction. *Mol Cell Biochem.* 2006; 283: 191-9.
88. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, *et al.* Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 8467-77.

89. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med.* 2006; 3: 996-1003.
90. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, *et al.* RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 9121-6.
91. Morelli A, Chavalmane AK, Filippi S, *et al.* Atorvastatin ameliorates sildenafil-induced penile erections in experimental diabetes by inhibiting diabetes-induced RhoA/Rho-kinase signaling hyperactivation. *J Sex Med.* 2009; 6: 91-106.
92. Hirooka Y, Shimokawa H. Therapeutic potential of rho-kinase inhibitors in cardiovascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5: 31-9.
93. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1344-50.
94. Joya-Galeana J, Fernandez M, Cervera A, *et al.* Effects of insulin and oral anti-diabetic agents on glucose metabolism, vascular dysfunction and skeletal muscle inflammation in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 373-82.
95. Sharma A, Bernatchez PN, de Haan JB. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int J Vasc Med.* 2012; 2012: 750126.
96. Chung E, Brock GB. Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2011; 12: 432-43.
97. Henry GD, Byrne R, Hunyh TT, *et al.* Intracavernosal injections of vascular endothelial growth factor protects endothelial dependent corpora cavernosal smooth muscle relaxation in the hypercholesterolemic rabbit: a preliminary study. *Int J Impot Res.* 2000; 12: 334-9.

98. Zhang Q, Radisavljevic ZM, Siroky MB, Azadzo KM. Dietary antioxidants improve arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2011; 34: 225-35.
99. Zhang W, Wang Y, Yang Z, *et al.* Antioxidant treatment with quercetin ameliorates erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biosci Bioeng.* 2011; 112: 215-8.
100. Vicari E, La Vignera S, Condorelli R, Calogero AE. Endothelial antioxidant administration ameliorates the erectile response to PDE5 regardless of the extension of the atherosclerotic process. *J Sex Med.* 2010; 7: 1247-53.

ANEXOS

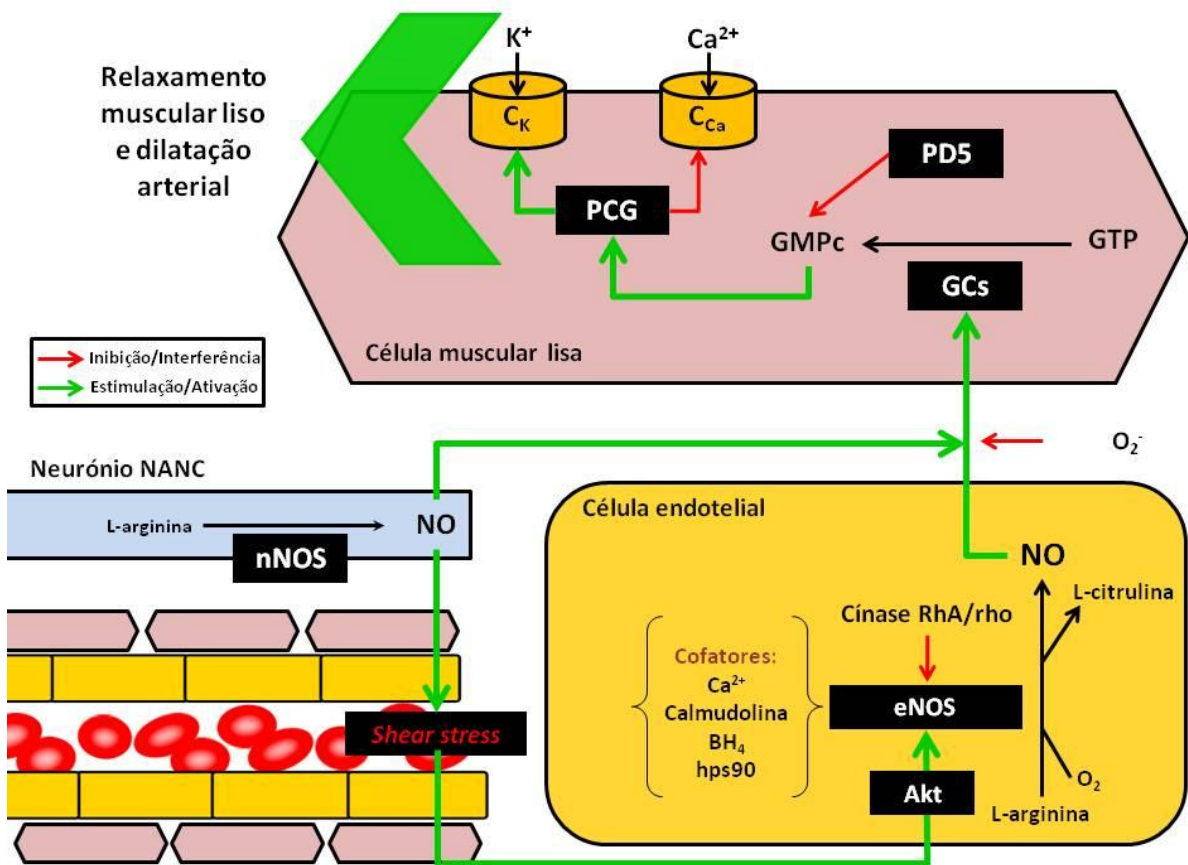


Figura 1

Vias biomoleculares de interferência da normal fisiologia da ereção. O óxido nítrico (NO) dos neurónios não adrenérgicos não colinérgicos (NANC) é produzido pela sintetase do NO neuronal (nNOS). Este ativa a guanilil ciclase solúvel (GCs), aumenta o guanilil monofosfato cíclico (GMPc). O aumento do GMPc ativa a proteína cínase G (PCG), bloqueando os canais de cálcio (C_{Ca}) e ativando canais de potássio (C_K), induzindo o relaxamento do músculo liso e dilatação arterial. A consequente ativação da cínase fosfoinositídeo3/Akt, estimula a libertação de NO pela NOS endotelial (eNOS). Esta, na presença de oxigénio e de tetrahydrobiopterina (BH₄), *heat shock protein 90* (hsp90) e complexo cálcio-calmodulina, completa o ciclo de regulação positivo responsável pela manutenção da ereção. Vários fatores podem interferir neste mecanismo e são assim possíveis alvos terapêuticos: fosfodiesterase tipo 5 (PDE5); o ião superóxido (O₂⁻) e a cínase RhoA/rho.

Normas de Publicação de Artigos para a Acta Urológica

A Acta Urológica Portuguesa publica artigos originais sobre todos os temas relacionados com Urologia. São também publicados artigos de revisão, casos clínicos, imagens, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista.

A Acta Urológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org.

A política editorial da Acta Urológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês no entanto têm obrigatoriamente que apresentar um resumo em inglês.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Urológica Portuguesa.

Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada a avaliação pelos consultores editoriais.

Nesta avaliação os artigos poderão ser:

1. Aceite sem alterações.
2. Aceite após alterações minor indicadas nos comentários para o(s) autor(es).
3. Condicional após alterações major indicadas nos comentários para o(s) autor(es).
4. Não aceite e motivo:
 - a) Falta de relevância científica:
 - b) Falta de originalidade:
 - c) Metodologia incorrecta com consequentes conclusões erróneas:
 - d) Outra (registada nos comentários para o autor/editor):

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 10 dias, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos revisores.

Todos os autores devem ter contribuído para o trabalho realizado.

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: actaurologica@gmail.com. Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores, conforme minuta publicada em anexo.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail), a dois espaços, com letra tamanho 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF. Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

- a) Título em português e inglês
- b) Nome dos autores e respectiva afiliação
- c) Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- d) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- e) Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- f) Título breve para rodapé

Página 2

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma:

Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve

exceder as 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.

- c) Palavras-chave em português e em inglês (Keywords) Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

Página 3 e seguintes

Artigos originais: O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.

Caso clínico: os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 4.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

Referências: As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto, em superscript e não entre parêntesis. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus.

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 3 primeiros seguidos de *et al.* Título do artigo. Revista (abreviatura de acordo com o Index Medicus) ano; número do volume: páginas.

Exemplo: 1. Firlit CF, King LR. Congenital urethral diverticula on male patient. J UroI

1972; 97: 93-5.

Capítulo de um livro:

Apelidos e iniciais dos autores do capítulo. Título do capítulo. In: nomes dos editores. Título do livro. Edição. Cidade: nome da casa editora; ano de publicação, páginas.

Exemplo: Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 7ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 89-128.

A exactidão e o rigor das referências são da responsabilidade do autor.

Tabelas: As tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana e cumprir o limite descrito acima. Cada tabela deverá ser apresentada em folha separada, dactilografada a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior da tabela deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nas tabelas devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e cumprir o limite definido acima. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia.

As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF.

Editoriais: Os editoriais serão solicitados por convite do Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

Artigos de revisão: Estes artigos serão preferencialmente solicitados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em apresentar um artigo de revisão podem contactar o Editor para discussão dos tópicos a apresentar.

O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas/figuras e 100 referências.

Cartas ao Editor: As cartas ao editor devem constituir um comentário crítico a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, uma figura ou um quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Imagens em urologia: Podem ser submetidas imagens de particular interesse. As figuras, no máximo de 4, devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF de boa resolução. O texto acompanhante não deve ultrapassar as 500 palavras.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de 1 mês.

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas. De verá ainda submeter uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

As provas tipográficas serão, sempre que possível, enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista. Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, por e-mail:

Enviar este documento com o manuscrito para: actaurologica@gmail.com
