
FISIOLOGIA DA EREÇÃO PENIANA: UMA BREVE REVISÃO

PHYSIOLOGY OF PENILE ERECTION: A BRIEF REVIEW

Andrey Biff SARRIS¹, Maki Caroline NAKAMURA¹, Rodrigo Luiz STAICHAK¹, Luiz Gustavo Rachid FERNANDES¹, Alisson Ferreira PUPULIM¹, Bernardo Passos SOBREIRO²

1: Acadêmicos de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) (Ponta Grossa, PR, Brasil).

2: Médico Urologista, Doutor em Clínica Cirúrgica e Professor Adjunto de Urologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) (Ponta Grossa, PR, Brasil).

Autor para correspondência: email: andreybiff@hotmail.com.

RESUMO:

A ereção peniana é um processo neurovascular complexo que se inicia pela estimulação sexual através de fenômenos físicos e/ou psicológicos, mediado por substâncias que atuam no endotélio vascular para garantir um ato sexual satisfatório. O objetivo do artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os processos de ereção e detumescência peniana. Foi realizada pesquisa nas bases de dados "PUBMED", "SCIELO" e "LILACS" e selecionados os artigos adequados à temática. Três são os fenômenos responsáveis pela ereção peniana: relaxamento dos músculos lisos, aumento do influxo sanguíneo arterial do pênis e restrição do fluxo sanguíneo venoso do pênis. Esses eventos levam à progressiva distensão dos espaços sinusoidais e à compressão do plexo venoso subtúnico contra a túnica albugínea. Já a detumescência ocorre com o relaxamento do músculo isquiocavernoso em consequência da contração do músculo liso cavernoso. Todos esses processos são controlados por inervação autônoma e somática. O sistema somatossensorial se origina em receptores na pele, corpo e glândula do pênis e uretra e dão origem ao nervo pudendo. As estruturas nervosas são responsáveis por três tipos de ereção: psicogênica, ativada por estimulação audiovisual e fantasias; reflexogênica ativada por estimulação física da área genital; noturna com fisiopatologia ainda incompreendida. O principal neurotransmissor da ereção peniana é a acetilcolina, que estimula o endotélio a liberar óxido nítrico, responsável pelo relaxamento dos vasos sanguíneos; enquanto que o principal neurotransmissor da detumescência é a noradrenalina, responsável por vasoconstrição. Concluiu-se que a fisiologia da ereção é a base para o desenvolvimento de terapias a doenças prejudiciais à função sexual.

Palavras-chave: Ereção Peniana; Pênis; Fenômenos Fisiológicos Reprodutivos e Urinários; Fisiologia.

ABSTRACT:

Penile erection is a complex neurovascular process that begins with sexual stimulation through physical and / or psychological phenomena, mediated by substances that act on the vascular endothelium to guarantee a satisfactory sexual act. The aim of this article was perform a bibliographic review about erection processes and penile detumescence. The databases "PUBMED", "SCIELO" and "LILACS" were used and the articles within the subject. Were selected are three phenomena responsible for penile erection: relaxation smooth muscles, increase of the arterial blood into the penis and restriction venous blood of

the penis. These events lead to the progressive distension of the sinusoidal spaces and the compression of the subtunic venous plexus against the tunica albuginea. Detumescence occurs with the relaxation of the ischiocavernosus muscle as a consequence of the cavernous contraction smooth muscle. All these processes are controlled by autonomous and somatic innervation. The somatosensory system originates in the skin receptors on the skin, penis body and glans and urethra and gives rise to the pudendal nerve. Nerve structures kind are responsible for three of erection: psychogenic, activated by audiovisual stimulation and fantasies, reflex activated by genital area physical stimulation. With still unknown physiopathology. The main neurotransmitter of penile erection is acetylcholine, which stimulates the endothelium to release nitric oxide, responsible for the blood vessels relaxation blood vessels. While the main neurotransmitter of detumescence is noradrenaline, responsible for vasoconstriction. Through this review it was concluded that the erection physiology is the basis for the development of sexual function therapies.

Key-words: Penile Erection; Penis; Reproductive and Urinary Physiological Phenomena; Physiology.

1. INTRODUÇÃO

A ereção peniana é um processo neurovascular complexo, sujeito a alterações por envolvimento dos sistemas nervoso central e endócrino (ALVES et al, 2012). A ereção pode ser iniciada por recrutamento de impulsos aferentes do pênis, mas também por estímulos visuais, olfativos e imaginários, como resultado final de uma integração complexa de sinais neuro-hormonais (ALVES et al, 2012; CIRINO et al, 2006). Uma série de fatores interferem negativamente no mecanismo de produção da ereção peniana, levando à disfunção erétil. Tais fatores, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, doenças neurológicas, distúrbios hormonais, uso crônico de alguns medicamentos e distúrbios psicológicos trazem prejuízos importantes à saúde do homem, com repercussão em praticamente todas as áreas de relação inter-pessoal. (CODEVILLA et al, 2013; SARRIS et al, 2016).

2. METODOLOGIA

Foi realizada consulta à literatura científica através das pesquisas nas bases de dados eletrônicas “PUBMED”, “SCIELO” e “LILACS” durante os meses de julho e agosto de 2017 e também livros com grande arcabouço teórico e de grande impacto na prática de pesquisa. Nas bases, foram utilizadas os descritores “função erétil” e “ereção peniana”, assim como suas traduções para a língua inglesa. Foram lidos os primeiros títulos de cada base, sendo lidos os resumos dos títulos considerados adequados à temática. Foram selecionados os artigos e revisões que produziram os conhecimentos com maior número

de evidências quanto à temática, no sentido de produzir um texto com as informações mais consolidadas na área.

3. FISILOGIA DA EREÇÃO

A ereção peniana é um processo neurovascular complexo que envolve três fenômenos: relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso, aumento do fluxo arterial peniano e restrição do fluxo venoso de saída (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; VIARO et al, 2000). O corpo do pênis é envolvido, basicamente, por uma camada superficial de fáscia – a túnica dartos – e uma profunda – a fáscia de Buck. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012).

As artérias penianas são ramos indiretos da artéria pudenda interna, ramo da artéria ilíaca interna (hipogástrica). A artéria pudenda interna se trifurca na artéria do corpo esponjoso (do bulbo do pênis), artéria do corpo cavernoso (profunda do pênis) e artéria dorsal do pênis, as quais irrigam o corpo esponjoso, os corpos cavernosos e a glândula, respectivamente. As artérias do corpo cavernoso cursam por cada corpo cavernoso longitudinalmente e formam artérias helicoidais, que são responsáveis pelo fluxo nos espaços vasculares do corpo cavernoso, levando à ereção. A artéria dorsal do pênis viaja abaixo da fáscia de Buck dando ramos circunflexos para os corpos cavernoso e esponjoso. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; NEHRA et al, 2008).

A drenagem venosa peniana pode ser dividida em profunda e superficial. O sistema superficial drena todo o tecido acima da fáscia de Buck para a veia safena magna. Já o sistema venoso profundo, o qual drena o tecido abaixo da fáscia de Buck, drena para o plexo da veia pudenda interna. A veia dorsal profunda drena o sangue dos corpos cavernosos e esponjoso e da glândula. Especialmente, a drenagem venosa do corpo cavernoso ocorre através das veias subtúnicas, as quais são comprimidas e ocluídas pela expansão dos espaços sinusoidais durante a ereção. A compressão das veias subtúnicas é condição essencial para uma ereção adequada e esse fenômeno é chamado de “mecanismo oclusivo venoso”. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; NEHRA et al, 2008).

O relaxamento do músculo liso das arteríolas que suprem os espaços sinusoidais resulta em um aumento do fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso, desencadeando a ereção peniana. A detumescência (o oposto da ereção) é também um processo ativo, que necessita da contração do músculo liso do corpo cavernoso sob estimulação simpática. Todas essas alterações no tônus do músculo liso cavernoso se traduzem em modificações no fluxo arterial peniano, as quais podem ser notadas através de ultrassonografia com

doppler. A ultrassonografia com doppler é o método ideal para investigação das velocidades sistólica e diastólica e para mudanças do espectro ondulatório antes e após a ereção devido a possibilidade de visualização de pequenos vasos com baixo fluxo. A variação das velocidades sistólica e diastólica e a consequente modificação do espectro ondulatório permitem a subdivisão da ereção em 5 fases. (CHIOU et al, 1998; CHUNG et al, 1997; GARAFFA et al, 2010; RALPH, 2005; SCHWARTZ et al, 1989).

3.1 Fases da Ereção

Fase 1

Essa fase é caracterizada pelo progressivo relaxamento do músculo liso arterial resultando em um rápido influxo de sangue no corpo cavernoso. O influxo é contínuo devido ao ciclo cardíaco e leva inicialmente a um enchimento isométrico – fase 1A. Então, ocorre um progressivo aumento da pressão intracorporal peniana de 11mmHg, valor normal para o estado flácido, para aproximadamente 25mmHg – fase 1B. Durante a fase 1, há apenas uma leve alongação e um leve enchimento peniano.

Fase 2

Conforme o fluxo sanguíneo continua, associa-se com aumento da pressão cavernosa, que passa de 25mmHg para 40mmHg. O começo dessa fase se apresenta pela progressiva diminuição na velocidade final diastólica, devido ao aumento da pressão intracorporal. Por fim, a velocidade final diastólica se torna zero quando a pressão intracavernosa se iguala à pressão diastólica. Há também uma queda nos picos da velocidade sistólica.

Fase 3

Essa fase é identificada quando o fim do fluxo diastólico alcança zero. O contínuo influxo de sangue e a progressiva distensão dos espaços sinusoidais comprimem o plexo venoso subtúnico contra a túnica albugínea. Esse mecanismo, chamado de “mecanismo oclusivo venoso”, impede a saída de sangue através das veias, levando a um aumento da pressão intracavernosa. Isso leva a uma progressiva redução na duração do influxo sistólico

e picos da velocidade sistólica, que se traduzem em ondas mais baixas, mais curtas e em forma de picos no doppler.

Fase 4

Essa fase é caracterizada pelo fluxo diastólico reverso que inicialmente se desenvolve no fim da diástole enquanto a pressão intracavernosa se torna maior que a diastólica. Conforme a pressão intracorporal aumenta, o fluxo reverso se torna totalmente evidente na diástole.

Fase 5

Essa última fase tem como característica a progressiva perda de sinais dos fluxos diastólico e sistólico. A perda se torna completa quando a pressão intracavernosa alcança a pressão sistólica. A primeira metade dessa fase é definida pela perda do fluxo sistólico adiante e do fluxo diastólico reverso. A perda do fluxo reverso é inicialmente notada durante o fim da diástole, enquanto a velocidade e duração do componente sistólico decrescem continuamente. A segunda metade é o estágio final do ciclo de fluxo e é caracterizado pela perda dos fluxos diastólico e sistólico e por um aumento da pressão intracavernosa que leva a contração do músculo isquiocavernoso. Durante essa metade, os corpos cavernoso se tornam espaços funcionalmente inativos, praticamente sem fluxo sanguíneo. (CHIOU et al, 1998; CHUNG et al, 1997; DEAN et al, 2005; GARAFFA et al, 2010; GRATZKE et al, 2010; MELDRUM et al, 2014; SCHWARTZ et al, 1989).

3.2 Fases da Detumescência

A detumescência é iniciada pelo relaxamento do músculo isquiocavernoso e é consequência da ativa contração do músculo liso cavernoso sob estimulação nervosa simpática. A detumescência pode ser dividida em três fases:

Fase 1

Caracterizada por um aumento transitório da pressão intracavernosa, devido a contração do músculo liso contra o sistema venoso fechado.

Fase 2

Caracterizada pela progressiva e lenta diminuição da pressão levando a uma lenta reabertura dos canais venosos com reconstituição nos níveis basais de influxo arterial.

Fase 3

Caracterizada pela rápida redução da pressão intracavernosa devido a um restabelecimento total da capacidade venosa de efluxo. (CHIOU et al, 1998; CHUNG et al, 1997; DEAN et al, 2005; GARAFFA et al, 2010; GRATZKE et al, 2010; MELDRUM et al, 2014; RALPH, 2005; SCHWARTZ et al, 1989).

3.3 Neurofisiologia e neurotransmissores associados à ereção

O pênis recebe uma complexa inervação autônoma e somática. Os nervos autônomos formam os nervos cavernosos, os quais entram nos corpos cavernosos e esponjoso para iniciar os eventos neurovasculares que levam à ereção e à detumescência. Já a inervação somática consiste em fibras sensoriais que percebem, como o próprio nome já sugere, estimulação sensorial da genitália e fibras motoras que induzem a contração dos músculos isquiocavernoso e bulboesponjoso. (GARAFFA et al, 2010; SATO et al, 2000).

O caminho simpático para o pênis se origina do décimo primeiro segmento espinal torácico (T11) até o segundo segmento espinal lombar (L2) e suas fibras alcançam a cadeia de gânglios. Algumas dessas fibras seguem via nervos esplâncnico-pélvicos para os plexos hipogástricos superior e inferior. Na maioria dos casos, os segmentos T10-T12 são a origem das fibras simpáticas e a cadeia de gânglios que se projeta ao pênis está localizada nos gânglios caudal e sacral. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012).

O caminho parassimpático se origina de neurônios localizados no segundo ao quarto segmentos da medula espinal sacral (S2-S4). As fibras pré-ganglionares originárias dos nervos pélvicos alcançam o plexo pélvico, onde se unem às fibras simpáticas originárias do plexo hipogástrico superior. Do plexo pélvico, surgem os nervos cavernosos, que inervam os corpos cavernosos e esponjoso. Esses nervos estão localizados muito próximos à cápsula prostática e podem ser facilmente lesados em caso de radical excisão radical de reto, bexiga e próstata. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; SATO et al, 2000).

Portanto, a estimulação do plexo pélvico e dos nervos cavernosos induz a ereção,

enquanto que a estimulação do tronco simpático induz a detumescência. Da mesma forma, infere-se que as fibras parassimpáticas sacrais levam à ereção e que as fibras simpáticas toracolombares levam à detumescência. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012).

Em estudos com animais, o “desligamento” da medula espinal a níveis abaixo de L4 ou L5 eliminaram o reflexo da tumescência. Nestas mesmas amostras, conseguiu-se desenvolver ereção estimulando a Área Pré-Óptica Medial (MPOA – “Medial Pre-Optic Area”) do encéfalo. Especialmente na MPOA, a ereção relacionou-se principalmente a neurônios dopaminérgicos. Neurônios colinérgicos centrais, em grande quantidade na MPOA, também parecem ter um papel importante na regulação da ereção. Neurônios serotoninérgicos, por sua vez, presentes na MPOA e nas áreas paraventriculares do hipotálamo, têm um papel principalmente inibitório na ereção (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; SATO et al, 2000; VIARO et al, 2000). Os neurotransmissores envolvidos na ereção e sua ação estão indicados na TABELA 1.

Impulsos cerebrais caminham por vias simpática, parassimpática e somática para atuar no processo de ereção. O caminho somato-sensorial se origina em receptores localizados na pele, corpo e glândula do pênis e uretra. As fibras se originam de receptores dos nervos dorsais do pênis que se tornam parte do nervo pudendo. A estimulação desses receptores pode desencadear mensagens de dor, temperatura e contato que, via nervo pudendo, alcançam a medula espinal, o trato espinotalâmico e chegam ao tálamo e ao córtex sensorial (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012).

O núcleo de Onuf (grupo de neurônios da parte anterior do corno anterior da medula espinal sacral), que é localizado do 2º ao 4º segmento espinal sacral (S2-S4), o centro da inervação somato-motora peniana. Desse núcleo, derivam as fibras nervosas que viajam via nervo sacral e nervo pudendo para alcançar os músculos isquiocavernoso e bulboesponjoso. A contração do músculo isquiocavernoso é responsável pelo início da fase 5 da ereção enquanto a contração rítmica do músculo bulboesponjoso faz parte do mecanismo ejaculatório (GARAFFA et al, 2010; GEORGIADIS et al, 2005; MINHAS et al, 2001).

As estruturas nervosas descritas anteriormente são responsáveis por três tipos de ereção: psicogênica, reflexogênica e noturna. A ereção psicogênica é consequência de estimulação audiovisual e fantasia e é oriunda da ativação direta no núcleo cerebral que modula os centros da ereção na medula espinal. Já a ereção reflexogênica é consequência da estimulação de contato à genitália, alcançando os centros de ereção espinais via nervos dorsais do pênis e pudendo, os quais ativam o núcleo autônomo. A ativação do núcleo

autônomo induz a liberação de óxido nítrico (NO) e acetilcolina pelas terminações nervosas cavernosas e conseqüente relaxamento do músculo liso cavernoso. Já a ereção noturna ocorre durante a fase REM (“Rapid Eye Movement”) do sono e seu mecanismo ainda é obscuro (DEAN et al, 2005; GARAFFA et al, 2010; MINHAS et al, 2001).

A detumescência e a flacidez são mediadas principalmente pela liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas adrenérgicas do tecido corporal. O efeito de vasoconstrição da noradrenalina é mediado pela interação desta com receptores adrenérgicos que estão em uma grande quantidade nas paredes das artérias cavernosas assim como na trabécula cavernosa. Dentre os receptores, o subtipo α -adrenérgico parece ser o principal responsável pela contração do músculo liso, já que sua concentração é dez vezes maior que o subtipo β -adrenérgico no corpo cavernoso. Além da noradrenalina, outros neurotransmissores também desempenham papel na detumescência (TABELA 1). Além desses, endotelina, tromboxano A₂, prostaglandina I₂ e leucotrienos são potentes vasoconstritores produzidos pelo revestimento endotelial e que podem ter um papel importante na indução da contração do músculo liso do corpo cavernoso (SILVA et al, 2013; ISIDORI et al, 2014; LUE, 2012; SATO et al, 2000).

Tabela 1. Neurotransmissores envolvidos na ereção peniana

NEUROTRANSMISSOR	EFEITO SOBRE A EREÇÃO
Dopamina	Excitatório
Serotonina	Principalmente Inibitório
Noradrenalina	Excitatório
GABA (Ácido Gama-Aminobutírico)	Inibitório
Oxitocina	Inibitório
Óxido Nítrico	Excitatório

Como já mencionado, a ereção peniana é um complexo processo neurovascular que envolve o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso. Os nervos, o endotélio dos sinusoides, os vasos sanguíneos e as células musculares lisas do pênis produzem transmissores e moduladores que controlam os estados ereto e flácido penianos. A acetilcolina

e o óxido nítrico (também chamado de monóxido de nitrogênio) são de importância crítica para a fisiologia da indução e manutenção da ereção. O papel chave desempenhado pela acetilcolina é confirmado pelo fato das terminações nervosas colinérgicas estarem bem representadas no músculo liso cavernoso e em outras áreas circundantes do pênis. A acetilcolina, após interação com os receptores nicotínicos, induz uma cascata de mensageiros intracelulares secundários que desencadeiam o processo de relaxamento do músculo liso. Além disso, a acetilcolina age indiretamente estimulando o endotélio a liberar óxido nítrico. (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; MUSICKI et al, 2006; TEJADA et al, 2004).

O óxido nítrico também desempenha um papel chave na indução do relaxamento do músculo liso corporal. Há uma síntese endotelial de monóxido de nitrogênio via enzima endotelial NO-sintetase (eNOS) e uma síntese neuronal, mediada pela enzima neuronal NO-sintetase (nNOS), nas terminações nervosas do sistema noradrenérgico. A produção de NO também pode ser induzida por estímulos de variação que ativam outra forma de enzima NOS, a NOS induzível (iNOS). As duas primeiras enzimas (eNOS e nNOS) produzem níveis relevantes de NO nas células endoteliais e nas terminações nervosas penianas, tendo papel importante no mecanismo erétil (DALAKLIOGU et al, 2012; LUE, 2012; MUSICKI et al, 2006; SENBEL et al, 2012; VIARO et al, 2000).

Duas classes de agonistas são responsáveis por desencadear a cascata de reações para a síntese NOS. A classe “agonista dependente de receptores” ativa a via de transdução de sinal, através da interação de receptores de membrana com, por exemplo, serotonina, acetilcolina, adenosina difosfato (ADP) norepinefrina e histamina. Já a classe de “agonistas independentes de receptores” estimula alguns componentes da via de transdução, como o fluoreto de sódio (NaF), que ativa a proteína-G e o ionóforo de cálcio, que ativa a liberação de íons cálcio (Ca^{+2}) pelo retículo endoplasmático (DALAKLIOGU et al, 2012; LUE, 2012; MELDRUM et al, 2014; SENBEL et al, 2012; VIARO et al, 2000).

A via de transdução que leva à ativação da eNOS, inicia-se a partir da estimulação de um receptor de membrana, ativando uma proteína-G acoplada à fosfolipase C. A partir de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂), a fosfolipase C produz inositoltrifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ é responsável por liberar o cálcio do retículo endoplasmático para o citoplasma, enquanto que o DAG propicia a entrada de cálcio extracelular. O cálcio intracelular é responsável pela formação do complexo cálcio-calmodulina que ativa a enzima eNOS, agindo diretamente na produção de NO, a partir da L-arginina. (DALAKLIOGU et al, 2012; SENBEL et al, 2012; VIARO et al, 2000).

O NO causa relaxamento do músculo liso corporal via produção de GMP-Cíclico. O GMP-

Cíclico é um mensageiro secundário o qual ativa proteínas quinases GMP-dependentes, desencadeando abertura de canais de potássio, sequestro do cálcio intracelular para o retículo endoplasmático e inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes. Todos esses processos hiperpolarizam a célula e diminuem a concentração de íons cálcio intracelulares, provocando o relaxamento do músculo liso. A função do GMP-Cíclico se encerra pela sua conversão em GMP, o qual é catalisado por enzimas fosfodiesterases (PDE – *Phosphodiesterases enzymes*). Uma larga variedade de isoenzimas PDE foi identificada em tecidos humanos, no entanto, o tipo 5 aparenta ser o de maior importância para o pênis (GARAFFA et al, 2010; LUE, 2012; LIN et al, 2009; SENBEL et al, 2012). Essas enzimas são um dos principais focos de drogas para disfunção erétil – os chamados inibidores da PDE-5. Sildenafil, vardenafil e tadalafil são os principais fármacos representantes dessa classe. Já que o GMP-Cíclico não é degradado devido à inibição da PDE-5, ocorre um aumento de sua concentração, permitindo a desfosforilação das cadeias leves miosínicas e conseqüentemente, relaxamento do músculo liso, levando à ereção. (SARRIS et al, 2016).

Outro neurotransmissor que tem um papel no relaxamento do músculo liso é o peptídeo vasoativo intestinal (VIP). Fibras reativas ao VIP foram identificadas na trabécula do corpo cavernoso e em regiões periarteriais penianas. Além disso, a administração de VIP antagonistas provaram promover o relaxamento do músculo liso. (GARAFFA et al, 2010; DEAN et al, 2005; YETIK-ANACK et al, 2015).

Todo o processo da ereção peniana, através das fases da ereção e de detumescência, envolve o sistema neurovascular íntegro. O sistema somatossensorial é responsável por identificar estímulos físicos sexuais na pele, corpo ou glândula, bem como por originar a ereção psicogênica ativada por estimulação audiovisual. Identificando-se o estímulo necessário para a ereção, ocorre a ativação de neurotransmissores que atuarão no endotélio e estimularão a liberação de óxido nítrico (vasodilatação) e noradrenalina (vasoconstrição), na ereção e detumescência, respectivamente. Entender o mecanismo de ereção e detumescência é a base para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças que prejudiquem a função sexual.

4. CONCLUSÃO

Como pode ser observado, os processos de ereção e detumescência peniana são complexos e base importante para o desenvolvimento de terapias para doenças

acometendo o campo sexual. Dessa forma, é importante conhecer bem o que se sabe até agora e a partir disso desenvolver novos estudos para a compreensão desse intrincado processo fisiológico, e assim desenvolver novos tratamento para paciente que apresentam algum distúrbio sexual, como a disfunção erétil.

5. REFERÊNCIAS

ALVES, M.A.S.G.; QUEIROZ, T.M.; MEDEIROS, I.A. Fisiologia peniana e disfunção erétil: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 16(3):439-444, 2012. doi: 10.4034/RBCS.2012.16.03.23

AZADZOI, K.M.; KIM, N.; BROWN, M.L.; et al. Endothelium derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *Journal of Urology* 1992; 147(1): 220–225.

BOSH, R.J.; BERNARD, F.; ABOSEIF, S.R.; et al. Penile detumescence: characterization of the three phases. *Journal of Urology* 1991; 146:867–871.

BURNETT, A.L.; LOWENSTEIN, C.J.; BREDET, D.S.; CHANG, T.S.; SNYDER, S.H. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401–403.

BURNETT, A.L.; TILLMAN, S.L.; CHANG, T.S.; et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *Journal of Urology* 1993; 150: 73–76.

CHIOU, R.K.; POMEROY, B.D.; CHEN, W.S.; et al. Hemodynamic patterns of pharmacologically induced erection: evaluation by color Doppler sonography. *Journal of Urology* 1998; 59:109-112.

CHUNG, W.S.; PARK, Y.Y.; KWON, S.W. The impact of aging on penile hemodynamics in normal responders to pharmacological injection: a Doppler sonographic study. *Journal of Urology* 1997; 157: 2129–2131.

CIRINO, G.; FUSCO, F.; IMBIRABO, C.; MIRONE, V. Pharmacology of erectile dysfunction

in man. *Pharmacology & Therapeutics*, 111(2):400-423, 2006.

CODEVILLA, C.F.; CASTILHOS, T.S.; BERGOLD, A.M. A review of analytical methods for the determination of four new phosphodiesterase type 5 inhibitors in biological samples and pharmaceutical preparations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 49, nº 1, jan./mar. 2013.

DEAN, R.C.; LUE, T.F. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, 32(4):379-403, nov. 2005.

GARAFFA, G.; MINHAS, S.; RALPH, D. Male Sexual Function. In: MUNDY, A.R.; FITZPATRICK, J.M.; NEAL, D.E.; et al. *The Scientific Basis of Urology*. 3ª ed. Londres: Informa Healthcare, 2010. p.300-315.

GEORGIADIS, J.R.; HOLSTEGE, G. Human brain activation during sexual stimulation of the penis. *Journal of Comparative Neurology* 2005;493-33.

GRATZKE, C.; ÂNGULO, J.; CHITALEY, K.; DAI, Y.T.; KIM, N.N.; PAICK, J.S.; ET AL. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x.

HEDLUND, H.; ANDERSSON, K. Comparison of responders to drug acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *Journal of Autonomic Pharmacology* 1985; 5:81.

ISIDORI, A.M.; BUVAT, J.; CORONA, G.; GOLDSTEIN, I.; JANNINI, E.A.; LENZI, A.; et al. Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment - A Systematic Review. *European Urology* 2014 Jan;65(1):99-112. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.

LIN, G.; BANIE, L.; NING, H.; BELLA, A.J.; LIN, C.S.; LUE, T.F.; et al. Potential of adipose-derived stem cells for treatment of erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* 2009;6(Suppl 3):320–327.

LUE, T.F. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. In: WEIN, A.J.; KAVOUSSI, L.R.; CAMPBELL, M.F.; et al. Campbell-Walsh Urology. 10^a ed, v.1. Philadelphia: Elsevier, 2012. p.688-720.

MELDRUM, D.R.; BURNETT, A.L.; DOREY, G.; ESPOSITO, K.; IGNARRO, L.J. Erectile Hydraulics: Maximizing Inflow While Minimizing Outflow. *The Journal of Sexual Medicine* 2014 May;11(5):1208-20. doi: 10.1111/jsm.12457.

MINHAS, S.; CARTLEDGE, J.J.; EARDLEY, I.; et al. The interaction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium-contracting factor. *BJU International* 2001; 87(9):882-8

MUSICKI, B.; BURNETT, A.L. eNOS function and dysfunction in the penis. *Exp Biol Med* 2006; 231(2):154–165.

NEHRA, A.; KUMAR, R.; RAMAKUMAR, S.; MYERS, R.P.; BLUTE, M.L.; MCKUSICK, M.A. Pharmacoangiographic evidence of the presence and anatomical dominance of accessory pudendal artery(s). *Journal of Urology* 2008;179:2317–2320.

SARRIS, A.B.; NAKAMURA, M.C.; FERNANDES, L.G.R.; STAICHAK, R.L.; PUPULIM, A.F.; SOBREIRO, B.P. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão/ Pathophysiology, evaluation and treatment of erectile dysfunction: review article. *Revista Medicina (São Paulo)*, 95(1):18-29, 2016.

SATO, Y.; CHRIST, G.J.; Differential ICP responses elicited by electrical stimulation of medial preoptic área. *American Journal of Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Mar; 278(3):H964-70.

SCHWARTZ, A.N.; WANG, K.Y.; MACK, L.A.; et al. Evaluation of normal erectile function with color flow Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153:1155–1160.

TEJADA, S.; et al. Physiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: LUE TF et al (eds) *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*. Health Publications, Paris, 2004, pp. 287.

VIARO, F.; NOBRE, F.; EVORA, P.R.B. Expressão das Óxido Nítrico Sintetases na

Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.74, nº 4, p.365-379, abr. 2000.

WYLLIE, M. As Drogas e o Sistema Genitourinário. In: PAGE, C.; CURTIS, M.; SUTTER, M.; et al. Farmacologia Integrada. 2ª ed. Barueri: Manole, 2004. p.495-501.

YETIK-ANACAK, G.; SORRENTINO, R.; LINDER, A.E.; MURAT, N. Gas what: NO is not the only answer to sexual function. Brazilian Journal of Pharmacology 2015 Mar; 172(6): 1434-54. doi: 10.1111/bph.12700.