

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Tarso Nascimbem Ferraz

**Polimorfismos no gene da *PDE5A* e suas
implicações na ocorrência de Priapismo em
pessoas com Anemia Falciforme**

São José do Rio Preto

2024

Tarso Nascimbem Ferraz

Polimorfismos no gene da *PDE5A* e suas implicações na ocorrência de priapismo em pessoas com Anemia Falciforme

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

Coorientador: Prof. Dr. Édis Belini Júnior

São José do Rio Preto

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferraz, Tarso Nascimbem

Polimorfismos no gene da PDE5A e suas implicações na ocorrência de priapismo em pessoas com Anemia Falciforme. / Tarso Nascimbem Ferraz.

São José do Rio Preto, 2024.

54f.: 6il.

Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP.

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

Coorientador(a): Prof. Dr. Édis Belini Júnior

1. Anemia Falciforme; 2. Priapismo; 3. Polimorfismo; 4. 5-Fosfodiesterase.

Tarso Nascimbem Ferraz

Polimorfismos no gene da *PDE5A* e suas
implicações na ocorrência de priapismo em
pessoas com Anemia Falciforme

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

2º Examinador: Danilo Grunig Humberto da Silva

3º Examinador. Cinara de Cássia Brandão de Matto

Suplentes: Lucas Gazarini

São José do Rio Preto, 19/04/2024

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| Dedicatória | i |
| Agradecimentos | ii |
| Epígrafe | iv |
| Lista De Figuras | v |
| Lista De Tabelas E Fluxogramas | vi |
| Lista De Abreviaturas E Símbolos | viii |
| RESUMO | x |
| ABSTRACT | xi |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Anemia Falciforme | 2 |
| 1.2. Anatomia do pênis..... | 7 |
| 1.3. Fisiopatologia da ereção | 8 |
| 1.4. Priapismo - Origem mitológica do termo..... | 11 |
| 1.5. Priapismo - Conceitos clínicos..... | 13 |
| 1.6. Classificação clínica do priapismo | 14 |
| 1.6.1. Priapismo isquêmico..... | 14 |
| 1.6.2. Priapismo de alto fluxo ou não-isquêmico | 16 |
| 1.6.3. Priapismo intermitente | 17 |
| 1.7. Tratamento do priapismo isquêmico | 19 |
| 1.8. Técnicas de confecção de fístulas esponjo-cavernosas | 21 |
| 1.9. Priapismo isquêmico na anemia falciforme..... | 25 |
| 1.10. Bases moleculares do priapismo | 26 |
| 1.11. Outros estudos envolvendo alelos mutantes dos genes rs3733526 e rs12646525..... | 28 |
| 2. OBJETIVOS | 29 |
| 2.1. Objetivo geral..... | 30 |
| 2.2. Objetivos específicos | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 31 |
| 3.1 Aspectos éticos | 32 |
| 3.2 População do estudo..... | 32 |
| 3.3 Diagnóstico da doença falciforme..... | 33 |
| 3.4 Detecção dos SNPs rs3733526 e rs12646525 do gene PDE5A..... | 33 |
| 3.5 Análises estatísticas..... | 34 |
| | |
| 4. RESULTADOS | 35 |
| | |
| 5. DISCUSSÃO | 43 |
| | |
| 6. CONCLUSÃO | 47 |
| | |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 49 |

Dedicatória

Aos meus filhos Diana e Davi,

Por serem o motivo pelo qual todos os dias me levanto e busco construir um futuro melhor.

Aos meus pais Paulo e Maria Angélica,

Por me servirem de exemplo durante toda minha vida e terem me proporcionado tudo para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha esposa Natacha,

Por ser minha companheira de vida em todos os momentos de alegria ou dificuldade e por todo o amor.

Ao meu irmão Marcos,

Por ser a pessoa com quem eu sempre posso contar.

Aos meus tios, primos e sobrinhos e em especial meus avós Luiz, Orminda, Paulo e Nilza (*in memoriam*),

Pois foram os pilares de união de toda minha família.

Agradecimentos

A Deus,

Pela minha vida, pela vida de meus filhos e por sempre trilhar os meus caminhos.

Ao Prof. Dr. Edis Belini Júnior,

Por ter guiado esta tese e pela paciência e dedicação nos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos,

Por ter me concedido esta oportunidade única, por sua compreensão e dedicação.

À Prof^a. Dr^a. Juliana Dias Reis Pessalacia,

Por ter tornado possível a parceria entre a FAMERP e a UFMS que permitiu a realização desta tese.

À Ma. Amanda Cristina Meneguetti Berti e Dr^a. Vanessa da Silveira Ramos,

Por terem realizados toda a parte operacional e estatística no laboratório de genética permitindo a realização deste trabalho.

À minha tia Rosemary,

Por ter realizado a revisão ortográfica deste estudo.

Aos meus professores e médicos assistentes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,

Por terem me ensinado minha profissão médica e por me inspirarem a ensinar novos alunos.

Um agradecimento especial aos meus professores da divisão de Urologia da FMRP-USP, Prof. Dr. Silvio Tucci Jr., Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis e Prof. Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina,

Por toda a paciência e dedicação nos ensinamentos teóricos e cirúrgicos que hoje posso ofertar aos meus pacientes e alunos.

Aos meus amigos Dr. Thiago Camelo Mourão, Dr. João Victor Caprini de Oliveira, Paulo José Zeraick, Gustavo Miranda Leal

Pela amizade e convivência desde os anos de faculdade, residência médica, até os dias de hoje.

Aos meus amigos Antônio Adnor, Marcelo Caram e Rangel Assis,

Por toda a amizade e convivência desde os dias de república até hoje.

Aos pacientes deste estudo e seus familiares,

Por entenderem a importância da pesquisa médica, sem seus dados esse estudo jamais poderia ser realizado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP,

Por todo o suporte e apoio.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,

Pela disponibilização de todo o suporte para a realização da pesquisa.

Ao Hemocentro de Pernambuco,

Pela parceria para a realização desta pesquisa.

Epígrafe

*"Aquele que anda com os sábios ficará
cada vez mais sábio."*

- Provérbios 13:20

Lista de Figuras

- Figura 1:** Mecanismo intracelular de relaxamento das células musculares lisas dos corpos cavernosos.⁽¹³⁾11
- Figura 2:** Técnica de Winter, fístula criada entre os corpos cavernosos e a glândula, proporcionando uma via de saída para o sangue⁽⁴⁰⁾22
- Figura 3:** Técnica de Al Gorab. *Shunt* de grosso calibre entre os corpos cavernosos e a glândula permitindo uma via de saída do sangue aprisionado em um episódio de priapismo isquêmico⁽⁴¹⁾23
- Figura 4:** Técnica de Al Gorab. Semelhante à técnica de Winter, porém com capacidade maior de drenagem sanguínea. No detalhe, o uso da vela dilatadora⁽⁴⁰⁾24
- Figura 5:** Técnica de Quackels. No detalhe, a confecção da fístula esponjo-cavernosa que pode ter o calibre ampliado distalmente, conforme a necessidade de drenagem sanguínea.⁽⁴¹⁾25

Lista de Tabelas e Fluxograma

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1: | Estruturas penianas e suas respectivas funções. ⁽¹⁰⁾ | 7 |
| Tabela 2: | Valores diagnósticos diferenciais de priapismo em exame de gasometria realizada em sangue colhido dos corpos cavernosos. ⁽²⁰⁾ | 13 |
| Tabela 3: | Diferenças de história e exames clínicos nos tipos de priapismo isquêmico e de alto fluxo. ⁽²⁰⁾ | 17 |
| Tabela 4: | Resolutividade de cada método do Fluxograma de tratamento do priapismo isquêmico. ⁽³⁹⁾ | 21 |
| Tabela 5: | Comparação entre os grupos priapismo e controle quanto à presença de mutação para $\alpha^{-3.7kb}$ -talassemia, valores de hemoglobina fetal (HbF), hemoglobina total (Hb), contagem de reticulócitos (Ret), bilirrubina indireta (BI) e lactato desidrogenase (LDH). *Indica diferença significativa ($p < 0,05$) Os dados quantitativos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos), enquanto os dados categóricos foram comparados pelo teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson..... | 37 |
| Tabela 6: | Comparação genotípica das mutações rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A entre os grupos priapismo e controle. Os valores estão expressos como números absolutos e porcentagens referentes à proporção relativa dentro do mesmo grupo. *indica diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos avaliados, analisada pelo teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson | 38 |
| Tabela 7: | Comparação genotípica dos polimorfismos de PDE5A em diferentes modelos de herança e associação dos polimorfismos com o subfenótipo de priapismo em pacientes com anemia falciforme. os valores estão expressos como números absolutos e porcentagens referentes à proporção relativa dentro do mesmo grupo. *indica diferença significativa ($p < 0,05$), analisada em modelos bruto e ajustado de regressão logística binomial. O modelo ajustado considerou a covariável alfa talassemia. OR= Odds Ratio , ou razão de chances, IC= Intervalo de confiança , Ref= Categoria de referência para as variáveis independentes | 39 |

| | |
|----------------------|---|
| Tabela 8: | Comparação de associação dos polimorfismos de PDE5A com as variáveis laboratoriais em diferentes modelos de herança. *Indica diferença significativa ($p < 0,05$). Hb = hemoglobina total; Ret = contagem de reticulócitos; BI = bilirrubina indireta; LDH = lactato desidrogenase; min. = mínimo; máx. = máximo. Os dados quantitativos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney ou pelo teste de Kruskal-Wallis (dados não paramétricos)41 |
| Fluxograma 1: | Manejo do priapismo isquêmico. ⁽³⁹⁾20 |

Lista de Abreviaturas e Símbolos

| | |
|-----------------------|---|
| A.C.- | Antes de Cristo |
| AVC- | Acidente Vascular cerebral |
| BI- | Bilirrubina indireta |
| Ca- | Cálcio |
| DHL- | Desidrogenase láctica |
| EUA- | Estados Unidos da América |
| GMPc- | Guanosina monofosfato cíclico |
| GTP- | Trifosfato de guanosina |
| Hb- | Hemoglobina total |
| HbA- | Hemoglobina A |
| HbF- | hemoglobina fetal |
| HbS- | Hemoglobina S |
| HbSC- | Hemoglobina C |
| HbSS- | Hemoglobina S |
| HPLC- | Cromatografia líquida de alta performance |
| IC= | Intervalo de confiança |
| iPED5- | Inibidores da 5-phosfodiesterase |
| K- | Potássio |
| MAO- max.= | Monoaminoxidase Máximo |
| min.= | Mínimo |
| NO- | Óxido nítrico |

| | |
|---------------|--|
| OR- | <i>Odds Ratio</i> |
| PCR- | Reação em Cadeia da Polimerase |
| PDE- | 5-phosfodiesterase |
| PDE5A- | Fosfodiesterase do tipo 5A |
| Ref= | Categoria de referência para as variáveis independentes. |
| Ret- | Reticulócitos |
| SNP- | Polimorfismos de nucleotídeo único |
| STA- | Síndrome torácica aguda |
| VCM- | Volume corpuscular médio |

Resumo

A ocorrência de episódios de priapismo é uma das principais complicações em indivíduos que possuem anemia falciforme, muitas vezes levando a sequelas irreversíveis. O mecanismo clássico de obstrução capilar por eritrócitos falcêmicos não consegue explicar todos os casos em que ocorre o priapismo, nem o porquê de alguns pacientes serem protegidos de sua ocorrência. Isto levou a diversas pesquisas com enfoque no mecanismo de ereção e detumescência peniana, com objetivo de encontrar possíveis associações entre alterações nesse mecanismo e a ocorrência de episódios de priapismo. Observou-se que mutações da 5-fosfodiesterase (PDE5A), que levam à menor produção de óxido nítrico, causam episódios de priapismo em camundongos. Partindo desse princípio, este estudo teve como objetivo avaliar, pela primeira vez, a associação dos SNPs rs3733526 e rs12646525 do gene da fosfodiesterase do tipo 5 (*PDE5A*) com o priapismo em 138 pacientes com anemia falciforme provenientes do Hemocentro de Pernambuco - Recife/PE; e também comparar os grupos em relação aos dados referentes à hemoglobina fetal (HbF), hemoglobina total (Hb), contagem de reticulócitos (Ret), bilirrubina indireta (BI), lactato desidrogenase (LDH) e para a mutação para $\alpha^{-3.7\text{kb}}$ -talassemia. Nos resultados obtidos, não se observou diferença estatística entre os grupos priapismo e controle após comparação genotípica das mutações rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A, apenas a mutação para $\alpha^{-3.7\text{kb}}$ -talassemia mostrou-se com fator protetor para a ocorrência de Priapismo em homens com anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Priapismo; Polimorfismo; 5-Fosfodiesterase.

Abstract

The occurrence of episodes of Priapism is one of the main complications in individuals who have Sickle Cell Anemia, often leading to irreversible sequelae. The classic mechanism of capillary interference by sickle cell erythrocytes cannot explain neither all cases in which Priapism occurs nor why some patients are protected from its occurrence. This led to several studies focusing on the mechanism of erection and penile detumescence aiming to finding possible associations between changes in this mechanism and the occurrence of episodes of priapism. Through this research, it was observed that changes in 5-phosphodiesterase (PDE5A), which lead to less production of nitric oxide, cause episodes of priapism in mice. Based on this principle, this study aimed to evaluate for the first time the association of the SNPs rs3733526 and rs12646525 of the phosphodiesterase type 5 gene (PDE5A) with priapism in 138 people with sickle cell anemia from the Hemocentro de Pernambuco - Recife/PE and also compare the groups in relation to data regarding fetal hemoglobin (Hb F), total hemoglobin (Hb), reticulocyte count (Ret), indirect bilirubin (BI), lactate dehydrogenase (LDH) and for the mutation for $\alpha^{-3.7kb}$ -thalassemia. From the results obtained, there was no statistical difference between the priapism and control groups after genotypic comparison of the rs3733526 and rs12646525 mutations of the PDE5A gene, only the mutation for $\alpha^{-3.7kb}$ -thalassemia was shown to be a protective factor for the occurrence of Priapism in men with sickle cell anemia.

Keywords: Sickle cell anemia; Priapism; Polymorphism; 5-phosphodiesterase.

1- Introdução

1. Introdução

1.1 Anemia Falciforme

A anemia falciforme foi, inicialmente, estudada em 1905, pelo alemão M. Lowit que observou a presença de hemácias em forma de lua crescente em amostras de sangue de três pacientes com anemia. O primeiro paciente era um jovem negro proveniente de Barbados, chamado Walter Clement Noel. Durante sua permanência em Chicago, Walter apresentou diversas internações para o tratamento de disfunções respiratórias, dores ósseas e musculares. Foi acompanhado pelo então chefe do Departamento de Hematologia do Hospital Presbiteriano, Dr. James B. Herrick e seu auxiliar Dr. Ernest E. Irons, que notaram a presença de hemácias em forma de foice em amostras de sangue periférico. Em 1910, Dr. Herrick publicou um artigo descrevendo o primeiro caso de anemia falciforme na literatura médica ocidental. Walter faleceu nove anos depois devido à pneumonia, adquirida após fazer trilha em uma área montanhosa.⁽¹⁾

A patologia decorre da substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição seis da cadeia beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal denominada Hemoglobina S (HbS), em vez da hemoglobina normal, a Hemoglobina A (HbA). Essa mutação faz com que em determinadas situações como febre alta, baixa tensão de oxigênio ou infecções, essas hemoglobinas mutantes (HbS) sofram uma polimerização, perdendo sua estrutura quaternária e adquirindo uma estrutura primária. Isso

torna a HbS insolúvel e altera a forma dos eritrócitos de um disco bicôncavo para uma estrutura em forma de foice (fenômeno da eritrofalçiformação). Esses eritrócitos sofrem fagocitose prematura pelas células polimorfonucleadas levando à anemia hemolítica crônica.⁽²⁾ Trata-se de uma doença hereditária de característica autossômica recessiva e é caracterizada por hemólise crônica e crises vaso-oclusivas muito dolorosas devido à obstrução dos capilares sanguíneos pelas hemácias em forma de foice. A principal causa de internação hospitalar desses pacientes são as crises vaso-oclusivas.⁽³⁾

As manifestações clínicas da doença se iniciam após o sexto mês de vida, uma vez que, durante a vida intrauterina e nos primeiros meses de vida, a presença de hemoglobina fetal (HbF), que não possui a mutação, acaba diminuindo os efeitos da eritrofalçiformação.⁽⁴⁾ No Brasil, a triagem neonatal com o teste do pezinho para hemoglobinopatias, em especial para a anemia falciforme, se iniciou no ano de 2001 com o decreto Nº 822/01 do Ministério da Saúde.⁽⁵⁾ A incidência global da anemia falciforme em recém-nascidos é estimada em 112 para cada 100.000 nascidos vivos. Porém, com índices variando de 1125 para cada 100.000 no continente africano e de 43 para cada 100.000 no continente Europeu.⁽⁶⁾ No Brasil, a incidência entre os anos de 2015 e 2019 foi de 45.92 casos para cada 100.000 nascidos vivos.⁽⁷⁾

A origem da anemia falciforme no continente Africano tem estreita relação com a malária, que é endêmica na região, pois indivíduos portadores do gene falciforme possuem mortalidade 55% menor que o restante da população, quando infectados pelo *Plasmodium falciparum*. Essa proteção ocorre, pois os eritrócitos falcêmicos possuem saturação periférica de oxigênio

mais baixa, dificultando a invasão e replicação do *Plasmodium* nessas células. Os eritrócitos falcêmicos também possuem meia-vida menor do que a dos eritrócitos comuns, sendo fagocitados precocemente por macrófagos e destruindo também os protozoários neles presentes.⁽³⁾

Indivíduos com anemia falciforme apresentam idade média de morte aos 32 anos, 37 anos menor que a idade média de morte da população geral (69 anos), e as causas mais comuns de morte são sepse (24,2%) e falência respiratória (7,9%). O diagnóstico de anemia falciforme ao nascer representa uma perda estimada de 32 anos de vida e o risco de morte durante a infância é 30 vezes maior que o da população geral.⁽⁸⁾

O impacto na qualidade de vida desses pacientes também é significativo, 62% deles evitam realizar exercícios físicos intensos, 58% têm medo de manifestarem crises algóicas durante atividade física, 32% têm dificuldade para realizar atividades domésticas, tais como preparar comida, autocuidado, limpar a casa ou cuidar das crianças; e 26% têm medo de realizar até mesmo exercícios físicos de intensidade moderada. Também a vida sexual é afetada, com 32% dos pacientes referindo piora na relação com os cônjuges ou diminuição do desejo e da atividade sexual. O desempenho escolar e laboral também são afetados com 46% deles referindo menor frequência escolar causada pela patologia e 53% relatam que a doença os limitou a determinadas carreiras.⁽⁹⁾

As pessoas com a anemia falciforme apresentam heterogeneidade clínica, sendo que os sintomas mais prevalentes foram fadiga (65%), dores ósseas (51%) e cefaleia (47%).⁽⁹⁾ No entanto, alguns manifestam complicações

graves, tais como: Acidente Vascular cerebral (AVC), Déficit Cognitivo, Hipertensão Pulmonar, Dor Torácica Aguda, Insuficiência Renal Crônica, Necrose Papilar Renal, Sequestro Hepático, Colestase Intra-hepática e Priapismo. Dentre as complicações graves, o priapismo afeta de 30 a 45% dos pacientes adultos do sexo masculino.⁽¹⁰⁾

O tratamento dos pacientes com anemia falciforme no Brasil é regulamentado pela Portaria nº 55, de 29 de Janeiro de 2010 e se baseia no uso da hidroxiureia que inibe a enzima ribonucleotídeo redutase e oferece alguns benefícios, tais como o aumento da produção de HbF, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, aumento da taxa de hemoglobina no sangue e maior produção de óxido nítrico.⁽¹¹⁾ E para fazer uso da medicação é necessário ter mais de três anos de idade, comparecer às consultas e realizar exames laboratoriais periodicamente; e as mulheres em idade reprodutiva devem apresentar teste de gravidez (beta-HCG) negativos e usar métodos contraceptivos com eficácia comprovada durante o uso da medicação. Além disso, é necessário apresentar pelo menos um dos seguintes critérios citados abaixo:⁽¹²⁾

- Três ou mais episódios álgicos agudos com necessidade de atendimento médico hospitalar ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- Mais de um evento de síndrome torácica aguda (STA) definida como a presença de infiltrado pulmonar recente, não atelectásico, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo, acompanhado de dor torácica, temperatura superior a 38,5°C,

taquipneia, sibilos, ou tosse em paciente com Anemia Falciforme;⁽³⁾
ou um episódio de STA, que necessitou de O₂ ou transfusão
sanguínea, ou um episódio de STA que necessitou de internação
em unidade de tratamento intensivo;

- Hipoxemia crônica: saturação de oxigênio persistentemente menor que 94%, medida em duas visitas clínicas consecutivas, fora de um evento agudo e afastada a possibilidade de obstrução adenoide/amigdalina em crianças;
- Outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão (priapismo, necrose óssea, retinopatia proliferativa, entre outras);
- Concentração de Hb < 7 g/dL (média de três valores fora de evento agudo);
- Concentração de HbF < 8% após dois anos de idade;
- Leucocitose > 20.000/mm³ (média de três valores medianos fora de evento agudo);
- Desidrogenase láctica (DHL): duas vezes acima do valor de referência para a idade;
- Alterações no ecodoppler transcraniano (>200 cm/s com impossibilidade de regime transfusional crônico).

1.2 Anatomia do pênis

O pênis é o órgão reprodutor masculino, responsável por inocular os gametas masculinos no fundo de saco vaginal durante a reprodução sexuada. Seus componentes e respectivas funções estão listados na Tabela 1.⁽¹⁰⁾

Tabela 1: Estruturas penianas e suas respectivas funções⁽¹⁰⁾

| Componente | Função |
|-------------------------|---|
| Corpo Caveroso | Dar suporte à glande e à uretra |
| Túnica Albugínea | Proteger os tecidos eréteis Dar rigidez aos corpos cavernosos Participar do mecanismo de vênuloclusão |
| Musculatura lisa | Controlar o fluxo de sangue para dentro dos sinusoides |
| Músculo Isquiocavernoso | Bombear o sangue no sentido distal e dar rigidez adicional |
| Músculo Bulbocavernoso | Comprimir a uretra bulbar durante a ejaculação |
| Corpo esponjoso | Manter um tônus uretral para permitir a ejaculação |
| Glande | Amortecer impactos Facilitar a penetração Proporcionar sensibilidade |

A irrigação arterial é proveniente de ramos da artéria Pudenda, sendo as artérias Cavernosas, Bulbo-uretral, Circunflexa e Dorsal do Pênis as responsáveis por levar sangue rico em oxigênio para todo o órgão.⁽¹⁰⁾ A drenagem venosa, por sua vez, se inicia nos plexo Subtunica e Retrocoronal, que drenam para a veia Dorsal Superficial, que é tributária da veia Safena, e também para a veia Dorsal Profunda que, através do plexo Peri-prostático, leva o sangue rico em gás carbônico para a veia Pudenda.⁽¹⁰⁾ A inervação peniana tem origem, tanto no plexo pélvico quanto em ramos do nervo Pudendo. Os principais nervos são o Dorsal e os Cavernosos. São eles os responsáveis, tanto pela sensibilidade quanto pelos estímulos iniciais que desencadeiam a ereção.⁽¹⁰⁾

1.3 Fisiopatologia da ereção

Papiros egípcios, datados de 2.000 anos A.C., descrevem casos de disfunção erétil, tanto relacionados a causas naturais quanto a causas sobrenaturais (encantos e feitiços). Posteriormente, Hipócrates também descreveu casos de disfunção erétil em habitantes ricos da Scythia, relacionando-os a excessos de montaria em cavalo. Aristóteles, por sua vez, descreveu que os três principais ramos neurais levavam espírito e energia para o pênis, e que a ereção ocorria por um influxo de ar no interior do pênis. E foi Leonardo Da Vinci que, em 1504, descreveu grande quantidade de sangue no interior do pênis ereto de pessoas enforcadas e colocou em xeque a teoria do influxo de ar.⁽¹³⁾

Em seu estado flácido, a musculatura lisa das artérias permanece contraída, permitindo um fluxo de sangue estável apenas para manter a irrigação habitual do pênis. Com o estímulo sexual, ocorre um relaxamento dessa musculatura lisa, aumentando o lúmen arterial e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo para o interior dos corpos cavernosos, preenchendo-os e dilatando-os. Essa dilatação acaba por comprimir as vênulas contra a túnica albugínea impedindo a drenagem venosa e causando a turgidez e ereção.⁽¹⁴⁾

A detumescência ocorre pelo processo inverso, iniciando-se com o retorno progressivo da contração da musculatura arterial e conseqüente diminuição do lúmen arterial e do fluxo sanguíneo, diminuindo também a pressão no interior dos corpos cavernosos e permitindo a reabertura das vênulas e o retorno da drenagem sanguínea que esvazia os corpos cavernosos e retorna o pênis ao seu estado flácido.⁽¹⁴⁾

Durante o ato sexual, os estímulos sexuais chegam ao sistema nervoso central que produz grande quantidade de acetilcolina. Esse neurotransmissor estimula a produção de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais. O NO penetra nas células musculares estimulando a enzima Guanylyl cyclase que transforma trifosfato de guanósina (GTP) em guanósina monofosfato cíclico (GMPc). O aumento na concentração de GMPc leva à ativação de uma proteína quinase GMPc específica, que ativa canais de potássio (K) com a saída deste cátion do intracelular para o extracelular, e inibe os canais que permitiam a entrada de Cálcio (Ca) no canal intracelular. Essa diminuição da concentração de Ca no citosol faz com que as proteínas de actina e miosina se

desacoplem levando ao relaxamento da célula muscular lisa dos corpos cavernosos, o que permite o aumento do fluxo sanguíneo arterial.⁽¹⁴⁾

O mecanismo contrarregulatório é feito pela enzima 5-phosfodiesterase (PDE). Esta enzima apresenta dois sítios de ligação do GMPc, um sítio regulatório e um catalítico. O aumento da concentração de GMPc no citosol faz com que este se ligue à PDE pelo sítio regulatório, ativando a enzima e aprimorando a ação do sítio catalítico⁽¹⁵⁾ que degrada o GMPc em 5'-GMP e encerra toda a via acima descrita (Figura 1). É pela inibição desse mecanismo contrarregulatório que as medicações à base de inibidores da 5-phosfodiesterase (iPED5) atuam estimulando a ereção. Outro inibidor inespecífico da phosfodiesterase é a Papaverina, que também é utilizada como agente local de medicações de uso intracavernoso para a estimulação da ereção.⁽¹⁴⁾

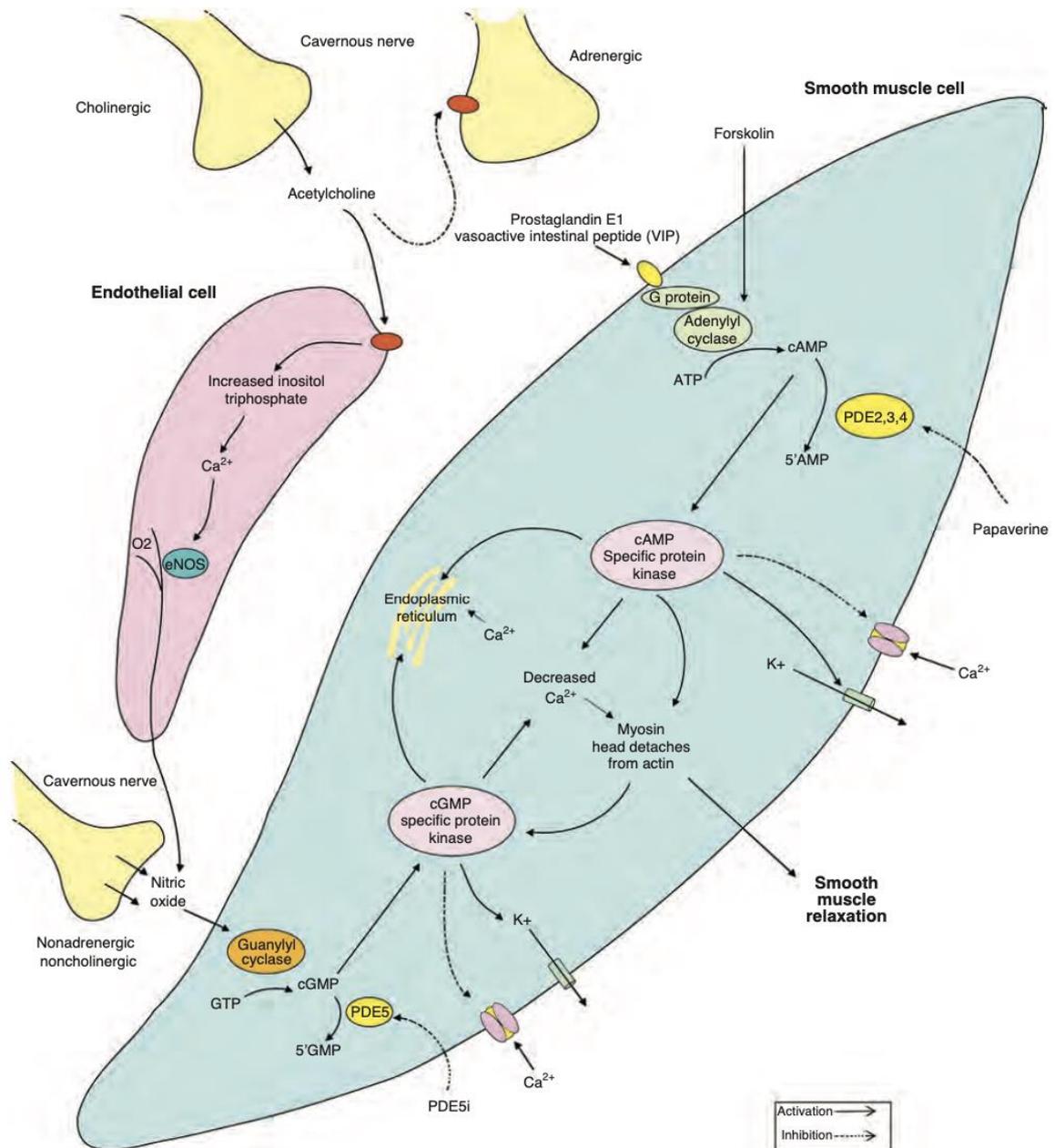


Figura 1: Mecanismo intracelular de relaxamento das células musculares lisas dos corpos cavernosos.⁽¹⁴⁾

1.4 Priapismo - Origem mitológica do termo

O termo priapismo tem como referência o deus Priapo da mitologia grega. Priapo era tido como filho de Dionísio, deus do vinho, e de Afrodite,

deusa da beleza. Porém, durante a gestação, a deusa Hera, esposa de Zeus, rainha dos deuses do Olimpo e protetora das mulheres grávidas, colocou sua mão sobre o ventre de Afrodite e lançou uma maldição sobre o feto, fazendo com que nascesse um anão deformado por um pênis gigantesco e em estado ereto.⁽¹⁶⁾ Segundo a mitologia grega, a causa dessa maldição sobre Príapo tem a mesma origem da guerra de Tróia. Houve um casamento entre Peleu e Tétis, que viriam a ser os pais de Aquiles, e todos os deuses foram convidados com exceção de Éris, deusa da discórdia. Por ter sido preterida na lista de convidados, esta resolveu se vingar mandando como presente uma maçã dourada, com os dizeres “pertence à mais bela”. Sendo Zeus incapaz de decidir-se entre Hera, Afrodite e Atena (deusa da sabedoria), qual seria a mais bela, o mesmo incumbiu o jovem mortal Páris de escolher entre as três deusas, sendo que cada uma poderia oferecer um suborno ao jovem.⁽¹⁷⁾ Apresentaram-se, então, as três deusas a Páris, que pediu três dias para que pudesse tomar uma decisão.⁽¹⁷⁾ No primeiro dia, Atena se apresentou ao jovem e prometeu que, caso fosse eleita, o mesmo seria vitorioso em todas as guerras em que se envolvesse.⁽¹⁷⁾ No segundo dia, Hera prometeu que todo o seu rebanho seria duplicado, pois pariria gêmeos.⁽¹⁷⁾ No terceiro e último dia, Afrodite prometeu que, caso fosse eleita, o jovem se casaria com a mulher mais bonita de todo o mundo, a princesa Helena de Esparta, e assim conquistou o voto e a maçã dourada, causando a ira das duas outras deusas preteridas.⁽¹⁷⁾

1.5 Priapismo - Conceitos clínicos

Priapismo é definido como uma ereção parcial ou completa, que perdura por um período maior do que quatro horas, não apresentando detumescência após ejaculação ou orgasmo. Muitos episódios de priapismo ocorrem durante o sono REM e não estão associados ao estímulo sexual.^(18,19) O paciente pode apresentar dor, desconforto no pênis ou dificuldade para urinar associada à ereção. No exame físico, nota-se ingurgitamento dos corpos cavernosos com a flacidez do corpo esponjoso, o que diferencia o priapismo de uma ereção natural. Um exame de gasometria, colhido do sangue contido nos corpos cavernosos, pode ser útil para a classificação do priapismo entre isquêmico e de alto fluxo (Tabela 2).⁽¹⁸⁾

Tabela 2: Valores diagnósticos diferenciais de priapismo em exame de gasometria realizada em sangue colhido dos corpos cavernosos⁽²⁰⁾

| Gasometria | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
| | pO₂ (mm Hg) | pCO₂ (mm Hg) | pH |
| Sangue Arterial | >90 | <40 | 7.4 |
| Mistura de sangue arterial com sangue venoso (Priapismo não Isquêmico) | 40-90 | 50 | 7.35 |
| Priapismo isquêmico | <30 | >60 | <7,25 |

1.6 Classificação clínica do priapismo

1.6.1 Priapismo isquêmico

Subtipo mais comum, responsável por 95% dos casos de priapismo, o priapismo isquêmico é uma emergência médica, uma vez que a demora em atingir a detumescência completa pode levar à trombose cavernosa e necrose da musculatura lisa peniana. No exame físico, nota-se rigidez dos corpos cavernosos, com flacidez da glândula e porção esponjosa da haste. A evolução natural do quadro registra semanas de ereção dolorosa, até evoluir para fibrose completa e disfunção erétil permanente.⁽²⁰⁾ Pesquisa feita em serviços de urgência e emergência nos Estados Unidos da América (EUA) mostrou que episódios de priapismo apresentam incidência de 5,4/100.000 homens, são 30% mais comuns no verão e 13% dos pacientes requerem hospitalização.⁽²¹⁾

Caracterizado por rigidez dos corpos cavernosos, com pouco ou nenhum fluxo arterial presente, o priapismo isquêmico ocorre, inicialmente, com oclusão no fluxo venoso de drenagem, o que leva tanto ao aumento da pressão no interior dos corpos cavernosos como aumento da quantidade de sangue em seu interior, causando a ereção. Após algum tempo, a pressão no interior dos mesmos aumenta de tal forma que se torna maior do que a pressão arterial, impedindo a entrada de sangue e levando à isquemia progressiva dos tecidos cavernosos.⁽²²⁾ Hipóxia tecidual, acidose e hipercarbica aumentam com o passar das horas em que o tecido cavernoso permanece sem o suplemento do oxigênio arterial levando à lesão tecidual, muitas vezes irreversível.⁽²³⁾

O sangue aspirado diretamente dos corpos cavernosos apresenta cor vermelho escuro devido à ausência de oxigenação. A acidose progressiva dentro de um compartimento fechado leva à ativação dos nociceptores fazendo com que a dor que se inicia após 6 horas da instalação do quadro seja o grande diferencial clínico entre o priapismo isquêmico e o de alto fluxo.⁽²⁰⁾ Histologicamente, após 12 horas, pode-se observar edema intersticial. Com 24 horas, ocorre destruição do endotélio sinusoidal com exposição da membrana basal e aderência trombocitária. Após 48 horas são observados trombos nos espaços sinusoidais, necrose das células musculares e fibrose tecidual.⁽²⁴⁾ Intervenções realizadas após 48 a 72 horas da instalação do quadro podem proporcionar alívio da dor e detumescência peniana, porém possuem pouco benefício na preservação da função sexual do membro.⁽²³⁾

Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo que desencadeia a ocorrência do priapismo, mas existe associação com a anemia falciforme, pois esta é observada em 25% dos pacientes.⁽¹⁸⁾

A injeção intracavernosa de vasodilatadores como tratamento de disfunção erétil refratária ao uso de medicações orais pode gerar episódios de priapismo em até 5,3% dos pacientes e é mais comum em jovens com disfunção erétil de origem neurológica ou psicogênica. Em estudo realizado em Los Angeles, observou-se que 49% dos casos de priapismo foram decorrentes do uso recreacional de injeções intracavernosas.⁽²⁵⁾ Apesar do risco potencial de episódios de priapismo em paciente após o uso de inibidores da PED5, essas medicações se mostraram bastante seguras. A ocorrência de priapismo

é 2,6 vezes mais frequentes após o uso de antipsicóticos do que após o uso dessas medicações.^(26,27)

Tumores pélvicos também podem causar episódios de priapismo em até 3,5% dos casos por infiltração tumoral direta ou por trombose venosa que dificulta a drenagem sanguínea dos corpos cavernosos. O exame de ressonância magnética pélvica pode auxiliar quando houver essa suspeita diagnóstica.⁽²⁸⁾

1.6.2 Priapismo de alto fluxo ou não-isquêmico

Ao contrário do priapismo isquêmico, neste caso o problema se dá pela quantidade de sangue que adentra os corpos cavernosos ser maior do que a que é drenada pelo plexo venoso, o que faz com que haja ingurgitamento dos tecidos cavernosos e conseqüentemente ereção.⁽¹⁸⁾ Ao exame físico nota-se tumescência parcial dos corpos cavernosos, podendo ou não estar associada à turgência do corpo esponjoso, porém sem rigidez e sem dor. Neste caso não ocorre isquemia, hipercarbia, acidose ou necrose dos tecidos, uma vez que o fluxo de oxigênio para os tecidos está preservado.⁽¹⁸⁾ Essa patologia decorre da presença de fístulas artério-cavernosas que, em sua maioria, são conseqüências de traumatismos na região pélvica ou perineal, sendo os mais comuns a queda de cavaleiro, traumas perneias contusos durante a prática de ciclismo, ou ainda complicação do tratamento de priapismo isquêmico. O quadro pode se iniciar 24 horas após o trauma; mas, em geral, a fístula demora algumas semanas para se estabilizar.⁽¹⁹⁾ O tratamento da fístula é feito por meio

de embolização arterial e os pacientes retornam às suas atividades sexuais normalmente após o procedimento, mesmo que este demore anos para ser realizado. Não é considerado emergência médica.⁽²⁰⁾ Na Tabela 3 estão as principais diferenças clínicas entre os tipos isquêmicos e não-isquêmicos de priapismo.⁽²⁰⁾

Tabela 3: Diferenças de história e exames clínicos nos tipos de priapismo isquêmico e de alto fluxo⁽²⁰⁾

| | Isquêmico | Não-Isquêmico |
|--|------------------|----------------------|
| Rigidez completa | Comum | Ocasional |
| Dor peniana | Comum | Rara |
| História recente de uso de medicações intracavernosas | Comum | Rara |
| Rigidez parcial e crônica | Rara | Comum |
| História de Trauma perineal | Rara | Comum |

1.6.3 Priapismo intermitente

São episódios recorrentes de ereções dolorosas com duração curta de até 4 horas e resolução espontânea. Ocorrem, frequentemente, no período noturno, durante o sono, e acometem principalmente adolescentes e adultos jovens com anemia falciforme. O que diferencia episódios de priapismo isquêmico intermitente das ereções noturnas, que são comuns aos homens

durante o sono REM, é que, nos casos de priapismo, essas ereções são dolorosas e persistem mesmo após o paciente acordar.⁽²⁹⁾ A história natural desses pacientes registra aumento da frequência e duração dos episódios de priapismo até a ocorrência de um episódio de priapismo isquêmico clássico.⁽³⁰⁾

As opções de tratamento se baseiam no uso de medicações que diminuem a produção de andrógenos ou atuam bloqueando sua ação. São elas e seus respectivos mecanismos de ação e efeitos colaterais:⁽³¹⁾

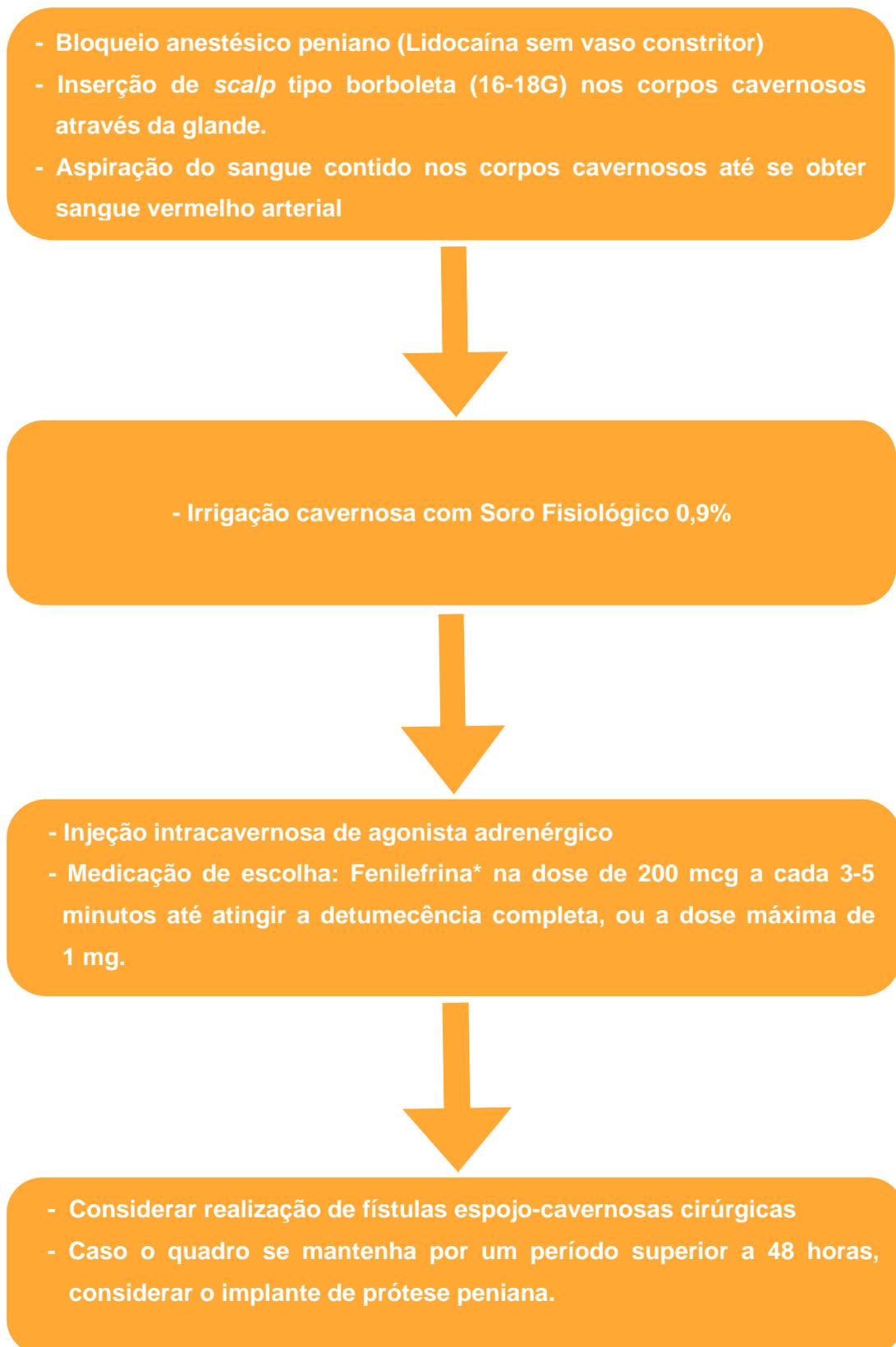
- Cetoconazol: Antifúngico oral que, na dose de 200 mg/dia, promove diminuição de até 60% nos valores de testosterona total e livre. Quando em doses altas, deve ser administrado juntamente com corticoesteroides orais, para prevenir a falência adrenal. O cetoconazol se mostrou eficaz na redução de episódios de priapismo intermitente, na dose de 200 mg, três vezes ao dia, associado a 5 mg diários de prednisona durante duas semanas. Depois, é suficiente uma dose de manutenção de 200 mg de cetoconazol noturna, sem o uso do corticoide.⁽³²⁾
- Inibidores da 5-alfa-redutase: Finasterida, na dose de 1 ou 5 mg/dia, e Dutasterida, na dose de 0,5 mg/dia, se mostraram eficazes na diminuição da frequência e duração dos episódios de priapismo intermitente. Podem diminuir o desejo sexual e alterar a espermatogênese. Não devem ser usados em crianças ou adolescentes.⁽³³⁾
- Agentes alfa-adrenérgicos de aplicação intracavernosa: A aplicação de Fenilefrina, na dose de 100-200 mcg, obteve sucesso na

interrupção de episódios de priapismo. Os principais efeitos colaterais são dor de cabeça, hipertensão e bradicardia.^(34,35)

- Agentes alfa-adrenérgicos de uso oral: Etilefrine na dose de 50-100 mg à noite reduziu em 72% a frequência e duração dos episódios de priapismo. Efeitos colaterais como disfunção sexual e hipertensão não foram observados.⁽³⁶⁾
- Etilefrine, na dose de 0,25 mg/Kg, duas vezes ao dia, também reduziu a ocorrência de priapismo intermitente em um pequeno grupo de crianças.⁽³⁷⁾
- Sildenafil, na dose diária de 50 mg apresentou redução sem significância estatística na recorrência de episódios de priapismo em estudo com poucos casos, sem que as ereções naturais fossem reduzidas.⁽³⁸⁾

1.7 Tratamento do priapismo isquêmico

Não devem ser usadas medicações orais para episódios de priapismo isquêmico com duração maior do que 4 horas, bem como o uso de gelo local. Banhos gelados, ejaculação, exercícios físicos e enema gelado também não mostram nenhuma eficácia e servem apenas para retardar o início do tratamento adequado.⁽²²⁾ Segundo o Guideline da Associação Européia de Urologia, do ano de 2023, o manejo do priapismo isquêmico deve seguir o Fluxograma 1, abaixo descrito:⁽³⁹⁾

Fluxograma 1: Manejo do priapismo isquêmico⁽³⁹⁾

Em caso de crianças, a dose deve ser reduzida. Usar com cautela em homens com doenças coronarianas; a pressão arterial deve ser monitorada durante o uso da medicação e por uma hora após o término do procedimento. Esta medicação está contraindicada em homens com antecedente de doenças cérebro-vasculares ou hipertensão grave, ou que façam uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).⁽³⁹⁾ Na Tabela 4 estão descritas as taxas de resolutividade de cada método.

Tabela 4: Resolutividade de cada método do Fluxograma de tratamento do priapismo isquêmico⁽³⁹⁾

| Taxa de Resolutividade do evento de Priapismo Isquêmico | |
|--|--------|
| Aspiração Isolada | 24-36% |
| Irrigação Salina | 66% |
| Fenilefrina Isolada | 58% |
| Irrigação Salina + Fenilefrina | 81% |

1.8 Técnicas de confecção de fístulas esponjo-cavernosas

Estão indicadas após falhas nos tratamentos iniciais descritos no Fluxograma 1, ou como tratamento inicial em homens com contraindicação ao uso de agonistas adrenérgicos. Deve ser fornecido um termo de consentimento e o paciente deve ser informado sobre o risco de desenvolver disfunção erétil permanente após a realização da cirurgia.⁽²²⁾ O objetivo da fístula é criar uma saída para o sangue aprisionado no interior dos corpos cavernosos, permitindo

a detumescência e a entrada de sangue arterial reoxigenando na musculatura lisa peniana. Essa fístula pode ser criada entre os corpos cavernosos e a glândula, no corpo esponjoso, ou até mesmo nas veias dorsal do pênis ou na veia safena.⁽²²⁾

Técnica de Winter (Figura 2): Consiste em uma punção dos corpos cavernosos através da glândula com uma agulha de grosso calibre ou com abocath.⁽⁴⁰⁾

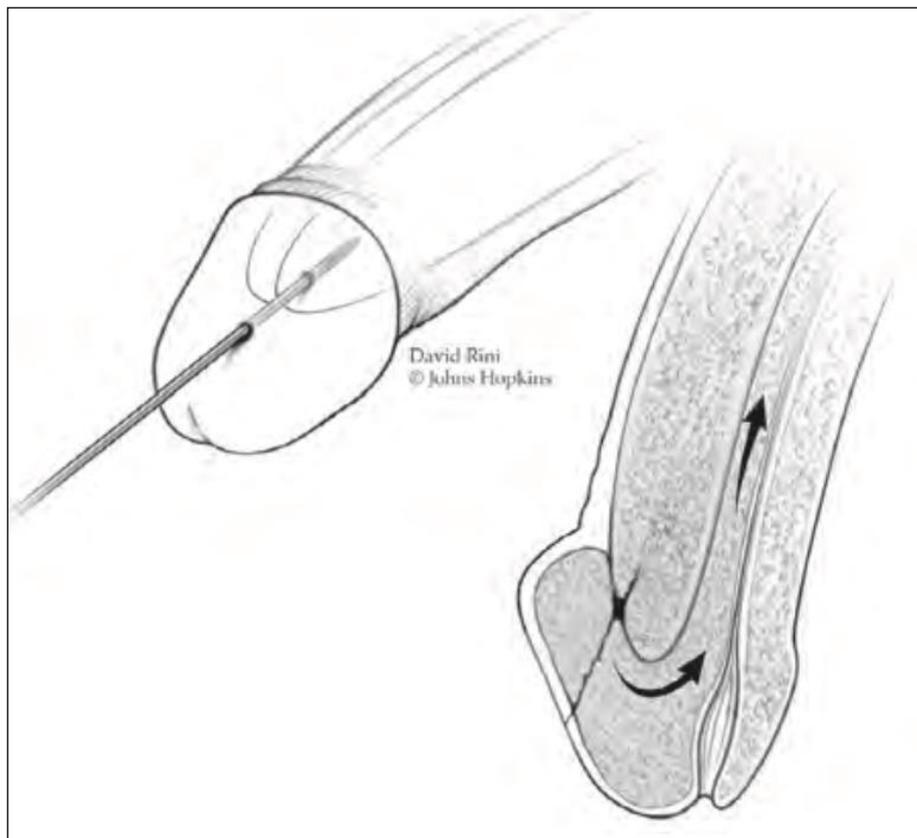


Figura 2: Técnica de Winter, fístula criada entre os corpos cavernosos e a glândula, proporcionando uma via de saída para o sangue⁽⁴⁰⁾

Técnica de Al Gorab (Figuras 3 e 4): Consiste em uma incisão glandar de 5 mm com abertura até o ápice dos corpos cavernosos. Então, a porção superior da túnica albugínea que recobre os corpos cavernosos é removida. Como opção, uma vela dilatadora de Hegar calibre 7 ou 8 pode ser inserida por dentro dos corpos cavernosos permitindo melhor drenagem do sangue lá contido.⁽⁴¹⁾

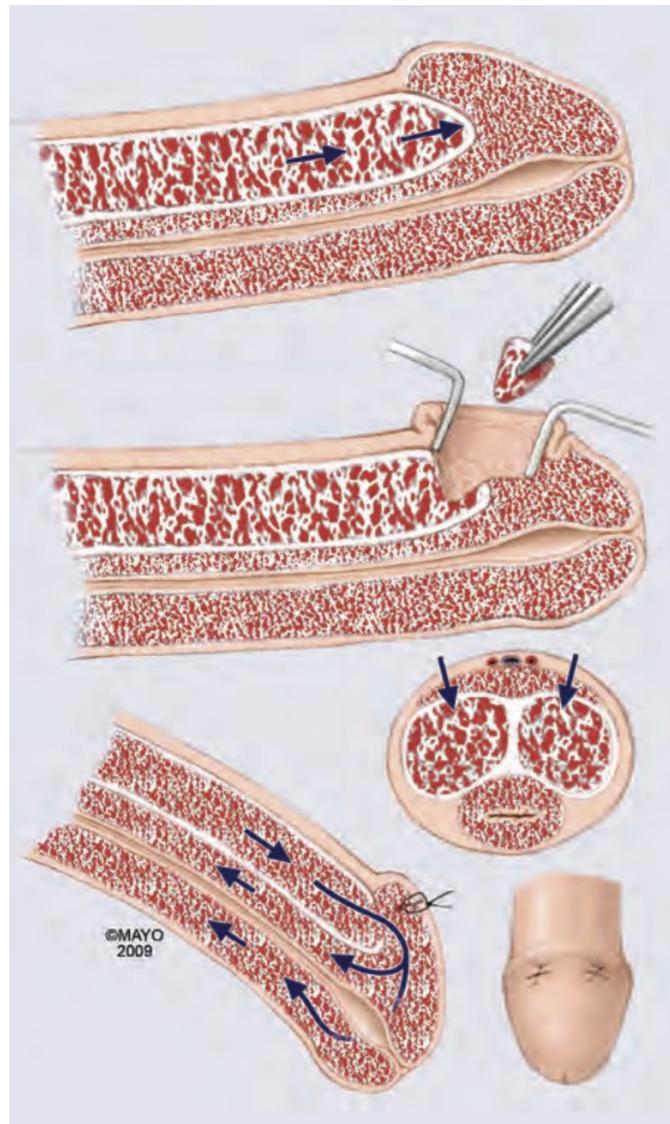


Figura 3: Técnica de Al Gorab. *Shunt* de grosso calibre entre os corpos cavernosos e a glândula permitindo uma via de saída do sangue aprisionado em um episódio de priapismo isquêmico⁽⁴¹⁾

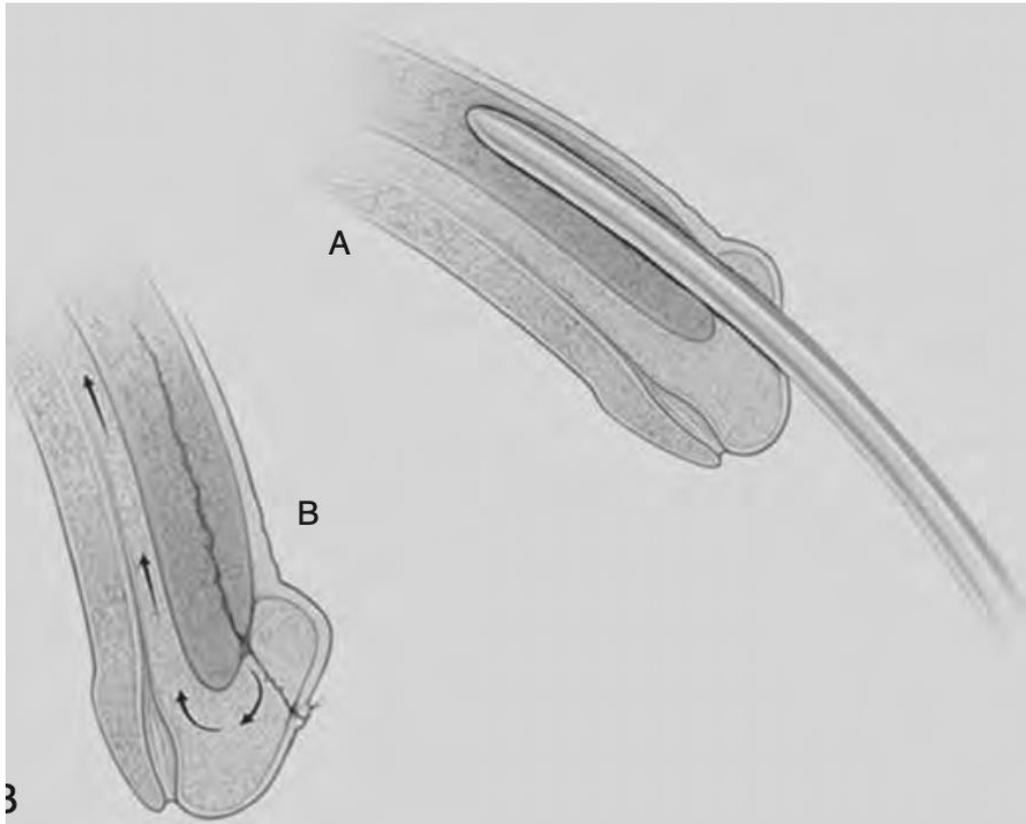


Figura 4: Técnica de Al Gorab. Semelhante à técnica de Winter, porém com capacidade maior de drenagem sanguínea. No detalhe, o uso da vela dilatadora⁽⁴⁰⁾

Técnica de Quackels (Figura 5): Consiste na confecção de uma fístula proximal entre os corpos cavernosos e o corpo esponjoso permitindo uma via de drenagem com calibre maior que as técnicas anteriores. Quanto maior o calibre da fístula, melhor a resolutividade do quadro de priapismo. Porém, menores as chances do paciente voltar a ter ereções futuras, pois essas fístulas servem como escape do sangue em um episódio de ereção natural impedindo a turgência dos corpos cavernosos.⁽⁴¹⁾

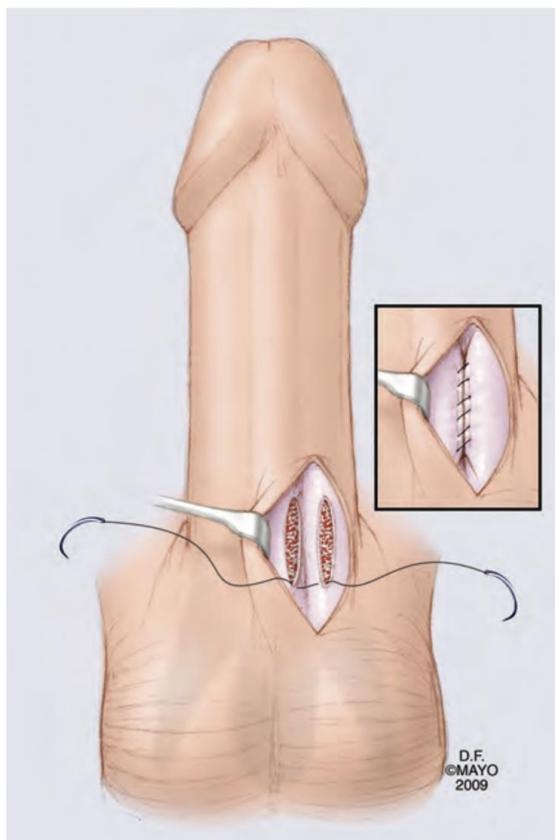


Figura 5: Técnica de Quackels. No detalhe, a confecção da fístula esponjo-cavernosa que pode ter o calibre ampliado distalmente, conforme a necessidade de drenagem sanguínea⁽⁴¹⁾

1.9 Priapismo isquêmico na anemia falciforme

Pacientes com anemia falciforme possuem risco elevado de apresentarem episódios de priapismo e a incidência aumenta com a idade, sendo de 3% nos pacientes abaixo de 18 anos e de 46% naqueles com idade superior a esta.⁽²²⁾ O mecanismo tradicional de ocorrência do priapismo nos pacientes com doença falcêmica se dá pela obstrução capilar sinusoidal pelas hemácias falcêmicas, causando obstrução da drenagem venosa, estase

sanguínea e consequente represamento sanguíneo no interior dos corpos cavernosos, o que leva ao priapismo.⁽³⁰⁾

Estudos experimentais vêm colocando em dúvida o modelo de obstrução vascular pelas hemácias falcêmicas em situações de hipóxia tecidual, desde a década de 1940, quando ficou demonstrado que pacientes com anemia falciforme não apresentavam complicações quando expostos intencionalmente a condições hipoxêmicas.⁽⁴²⁾ Sabe-se também que pacientes com doença falciforme podem ser submetidos a cirurgias ortopédicas com uso de torniquete sem problemas.⁽⁴²⁾

1.10 Bases moleculares do priapismo

O endotélio vascular do pênis responde a uma série de mecanismos que causam o relaxamento da musculatura lisa, levando ao aumento do diâmetro e consequente fluxo vascular, dentre eles o NO e a adenosina.⁽⁴³⁾

Camundongos com deficiência na produção de NO pelo endotélio vascular apresentavam mais episódios de priapismo em relação aos do grupo controle. Segundo alguns autores, o mecanismo pelo qual o priapismo é induzido pela deficiência de NO ocorre pela queda nas taxas de PDE-5, nos camundongos portadores de doença falciforme. A ausência dessa enzima leva ao acúmulo de GMPc nos corpos cavernosos causando episódios incontrolados de ereção (priapismo).^(44,45) Camundongos com doença falciforme e camundongos com déficit de síntese endotelial de ON manifestaram ereções supra fisiológicas e episódios de priapismo *in vivo*.^(46,47)

O acúmulo excessivo de adenosina no pênis combinado com o aumento do receptor A2b contribuiu para o aumento de episódios de priapismo em camundongos mutantes.⁽⁴⁵⁾

Camundongos com deficiência na produção da enzima adenosine deaminase (ADA) apresentavam altas concentrações de adenosina no pênis e episódios recorrentes de priapismo. Esses episódios eram revertidos com a administração da enzima.^(48,49)

Em revisão de uma base de dados coletados entre os anos de 1978 e 1998 com quatro mil pacientes de 23 centros, publicada em 2005, nos EUA, observou-se que 1730 homens apresentavam anemia falciforme, hemoglobina S (HbSS), alfa-talassemia, ou eram heterozigotos para anemia falciforme e doença da hemoglobina C (HbSC). A presença de antecedente para priapismo foi definida com o registro de pelo menos um episódio de ereção dolorosa do pênis com duração de mais de uma hora, e grave o suficiente para o paciente procurar atendimento médico, sendo este grupo composto por 273 pacientes. Os outros 979 compuseram o grupo controle. Nesse estudo, a presença de alfa-talassemia foi um fator protetor para a ocorrência de priapismo (estava presente em 16% dos pacientes com priapismo e em 19% nos do grupo controle, com $p=0.019$). A presença de HbSC também foi fator protetor (11% no grupo com priapismo e 27% no grupo controle ($p<0,001$)).⁽⁵⁰⁾ Nessa mesma revisão, notou-se que os pacientes com priapismo estavam mais propensos a terem outras enfermidades graves como AVC, necrose avascular do úmero ou da cabeça do fêmur, dor torácica aguda e episódios de falcização dolorosos agudos. Também foram observadas menor quantidade de hemoglobina (8,64 x

9,51 g/dL), maior quantidade de bilirrubinas totais (3,52 x 2,92 mg/dL), maior LDH (526 x 549 unidades/L), maior contagem de plaquetas (425,66 x 385,16 unidades/mL) e maior quantidade de reticulócitos (Ret) (11,67 x 9,37), todas com diferença estatística significativa, o que indica maior gravidade da doença falciforme nesses pacientes.⁽⁵⁰⁾

Em 2020, em estudo com 41 pacientes realizado em Omã, país onde a prevalência de anemia falciforme na população é de 5,8%, porém a incidência de priapismo é rara, observou-se no grupo com priapismo quantidade significativamente maior de glóbulos brancos (12.900 x 9.800), plaquetas (478.000 x 320.000), Ret (11,9% x 5,1%) e do volume corpuscular médio das hemácias (VCM) (79,8 x 69,1). Também notou-se maior quantidade de bilirrubinas totais (83,5 x 36,6 mcmol/mg) e maior antecedência de esplenectomia nesse grupo (13 x 4 pacientes).⁽⁵¹⁾

1.11 Outros estudos envolvendo alelos mutantes dos genes rs3733526 e rs12646525

Indivíduos com alelos mutantes do gene **rs12646525** apresentaram resposta igual à daqueles sem mutação gênica, no tratamento da disfunção erétil com uso de iPDE5 em pacientes diabéticos e cardiopatas.⁽⁵²⁾ Observou-se, na população brasileira, possível associação do polimorfismo do gene **rs3733526** da fosfodiesterase do tipo 5A (PDE5A) com a incidência de câncer de próstata.⁽⁵³⁾

2- Objetivos

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A com o priapismo em pacientes com anemia falciforme.

2.2 Objetivos específicos

- 1) Rastrear os SNPs rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A em pacientes com anemia falciforme nos grupos de homens com e sem priapismo.
- 2) Determinar a frequência dos SNPs rastreados nos diferentes grupos (com e sem priapismo).
- 3) Avaliar a associação dos SNPs nos mais diferentes modelos de herança genética com a ocorrência de priapismo em pacientes com anemia falciforme.

3- *Casuística e Métodos*

3. Casuística e Métodos

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, Parecer nº 2.472.666, CAAE: 74775817.6.0000.52-08.

3.2 População do estudo

Foi realizado estudo observacional, do tipo caso-controle, que envolveu 138 pacientes com anemia falciforme, provenientes do Hemocentro de Pernambuco - Recife/PE. Os grupos foram separados em grupo-caso (n=80), composto por homens com histórico atual ou prévio de priapismo e o grupo controle (n=58), sem histórico de priapismo. Foram considerados os casos de priapismo em pacientes do sexo masculino que tiveram pelo menos um episódio de ereção dolorosa do pênis com duração de mais de uma hora e grave o suficiente para que os mesmos procurassem atendimento médico. Pacientes com AF e com priapismo que apresentaram outros sub-fenótipos de característica hemolítica, como AVC, úlcera de perna e hipertensão pulmonar, não foram incluídos no estudo. As variáveis sobre o uso de hidroxiureia, transfusão sanguínea, dados laboratoriais (hemograma e bioquímicos) e de alfa talassemia foram utilizadas para análises de associações com os

marcadores genéticos, a fim de se predizer o efeito isolado ou associado às mutações.

3.3 Diagnóstico da anemia falciforme

O fluxo de metodologias para o diagnóstico da anemia falciforme seguiu os seguintes passos:

- 1) Coleta de amostras de sangue periférico de todos os pacientes;
- 2) Extração de DNA usando o protocolo Fenol-clorofórmio;⁽⁵⁴⁾
- 3) O genótipo HbSS foi diagnosticado por meio de eletroforese de hemoglobinas e de cromatografia líquida de alta performance (HPLC);
- 4) Confirmação do genótipo por meio de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de análises de restrição enzimática com *Dde* I.;⁽⁵⁵⁾
- 5) Mutações de Alfa talassemia ($-\alpha^{-3.7\text{kb}}$) foram detectadas com GAP-PCR;⁽²⁵⁾

3.4 Detecção dos SNPs rs3733526 e rs12646525 do gene PDE5A

Os polimorfismos rs3733526 e rs12646525 do gene foram genotipados usando TaqMan SNPs, de acordo com as instruções do fabricante. A discriminação alélica dos alelos selvagens e mutantes dos SNPs rs3733526 e rs12646525 foi realizada por PCR em tempo real, no aparelho Quant Studio 5,

utilizando sondas TaqMan, *primers* e controles do *kit* SNP Genotyping Assay C____239251_1_(rs3733526) e C____123536_10(rs12646525).

3.5 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). As variáveis contínuas foram expressas como medianas e testadas para distribuição normal, aplicando o teste de Lilliefors. As medianas entre os grupos foram comparadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney. Os testes de Fisher e qui-quadrado foram aplicados para comparação de frequências gênicas. Múltiplas análises binárias de regressão logística foram realizadas para os SNPs gênicos e potenciais fatores prognósticos para complicações, que incluem HbF e mutação para α^- 3.7kb-talassemia. Foram considerados com significância estatística resultados com valores p menores ou iguais a 0.05.

4- Resultados

4. Resultados

Conforme abaixo descrito na Tabela 5, todos os 138 participantes eram do sexo masculino com anemia falciforme. O grupo controle foi composto por 58 participantes sem antecedentes de priapismo e o grupo de estudo por pacientes com antecedente de priapismo (n=80). Não houve diferença estatística quando comparados os grupos em relação aos dados referentes à HbF, hemoglobina total (Hb), contagem de Ret, bilirrubina indireta (BI) e LDH. Houve diferença estatística em relação a presença de mutação para $\alpha^{-3.7kb}$ -talassemia, que foi mais frequente no grupo controle.

Tabela 5: Comparação entre os grupos priapismo e controle quanto à presença de mutação para $\alpha^{-3.7kb}$ -talassemia, valores de hemoglobina fetal (HbF), hemoglobina total (Hb), contagem de reticulócitos (Ret), bilirrubina indireta (BI) e lactato desidrogenase (LDH). *Indica diferença significativa ($p < 0,05$)

| Variáveis | Priapismo (n=80) | Controle (n=58) | Valor de p |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------|
| Gênero | N (%) | N (%) | |
| Masculino | 80 (100%) | 58 (100%) | |
| Feminino | - | - | |
| Alfa talassemia | | | |
| $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ | 10 (12,8) | 24 (41,4) | 0,000* |
| $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ | 68 (87,2) | 34 (58,6) | |
| Sem dados | 2 | - | |
| | Mediana (mín. - máx.) | Mediana (mín. - máx.) | |
| Hb F (%) | 6,6 (0,8-24,2) | 8,6 (0,8-23,5) | 0,079 |
| Hb (g/dL) | 7,7 (4,9-9,8) | 7,7 (5,9-11,5) | 0,960 |
| Ret. (%) | 10,0 (3,0-28,0) | 9,2 (2,4-29,2) | 0,585 |
| BI (mg/dL) | 2,1 (0,5-9,3) | 2,2 (0,3-13,6) | 0,871 |
| LDH (U/L) | 980,5 (244-3000) | 750,0 (267-2381) | 0,113 |

min.= mínimo; **max.=** máximo.

A Tabela 6 mostra a comparação genotípica das mutações rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A, e não houve diferença estatística entre os grupos priapismo e controle.

Tabela 6: Comparação genotípica das mutações rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A entre os grupos priapismo e controle. Os valores estão expressos como números absolutos e porcentagens referentes à proporção relativa dentro do mesmo grupo. *indica diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos avaliados, analisada pelo teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson

| Genótipos | Grupos | | Análise de independência (grupos) |
|----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------------|
| | Controle (n=58) | Priapismo (n=80) | |
| PDE5A (rs12646525 T>C) | | | |
| Genótipos | | | |
| TT | 3 (5,2%) | 5 (6,2%) | $\chi^2_{(2)} = 0,143$ $p=0,931$ |
| TC | 20 (34,5%) | 29 (36,3%) | |
| CC | 35 (60,3%) | 46 (57,5%) | |
| PDE5A (rs3733526; G>A) | | | |
| Genótipos | | | |
| GG | 2 (3,4%) | 4 (5,0%) | $\chi^2_{(2)} = 0,314$ $p=0,855$ |
| GA | 19 (32,8%) | 28 (35,0%) | |
| AA | 37 (63,8%) | 48 (60,0%) | |

Foi realizada nova comparação das frequências genotípicas dos polimorfismos de *PDE5A* em diferentes modelos de herança (codominância, dominância, recessividade e sobredominância) e associação dos polimorfismos com o subfenótipo de priapismo em pacientes com anemia falciforme (Tabela 7). Também não houve significância estatística nessas comparações.

Tabela 7: Comparação genotípica dos polimorfismos de PDE5A em diferentes modelos de herança e associação dos polimorfismos com o subfenótipo de priapismo em pacientes com anemia falciforme. os valores estão expressos como números absolutos e porcentagens referentes à proporção relativa dentro do mesmo grupo. *indica diferença significativa ($p < 0,05$), analisada em modelos bruto e ajustado de regressão logística binomial. O modelo ajustado considerou a covariável alfa talassemia. **OR= Odds Ratio**, ou razão de chances, **IC= Intervalo de confiança**, **Ref= Categoria de referência** para as variáveis independentes

| Genótipos | Grupos | | OR Modelo Bruto (IC95%) | Valor de p | OR Modelo ajustado (IC95%) | Valor de p |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| | Controle (n=58) | Priapismo (n=80) | | | | |
| PDE5A (rs12646525 T>C) | | | | | | |
| Modelo codominante | | | | | | |
| TT | 3 (5,2%) | 5 (6,2%) | Ref. | | Ref. | |
| TC | 20 (34,5%) | 29 (36,3%) | 0,87 (0,18-4,06) | 0,859 | 1,40 (0,29-6,77) | 0,675 |
| CC | 35 (60,3%) | 46 (57,5%) | 0,75 (0,17-3,38) | 0,712 | 1,13 (0,35-5,15) | 0,878 |
| Modelo dominante | | | | | | |
| TT | 3 (5,2%) | 5 (6,2%) | Ref. | | Ref. | |
| TC/CC | 55 (94,8%) | 75 (93,8%) | 0,80 (0,18-3,48) | 0,762 | 1,22 (0,27-5,43) | 0,795 |
| Modelo recessivo | | | | | | |
| TT/TC | 23 (39,7%) | 34 (42,5%) | Ref. | | Ref. | |
| CC | 35 (60,3%) | 46 (57,5%) | 0,85 (0,43-1,70) | 0,646 | 0,85 (0,41-1,75) | 0,651 |
| Modelo sobredominante | | | | | | |
| TT/CC | 38 (65,5%) | 51 (63,7%) | Ref. | | Ref. | |
| TC | 20 (34,5%) | 29 (36,3%) | 1,12 (0,55-0,29) | 0,746 | 1,26 (0,59-2,68) | 0,553 |
| PDE5A (rs3733526; G>A) | | | | | | |

continua

conclusão

| Modelo codominante | | | | | | |
|------------------------------|------------|------------|------------------|-------|------------------|-------|
| GG | 2 (3,4%) | 4 (5,0%) | Ref. | | Ref. | |
| GA | 19 (32,8%) | 28 (35,0%) | 0,71 (0,12-4,28) | 0,709 | 0,78 (0,12-5,10) | 0,794 |
| AA | 37 (63,8%) | 48 (60,0%) | 0,63 (0,11-3,66) | 0,611 | 0,71 (0,11-4,46) | 0,719 |
| Modelo dominante | | | | | | |
| GG | 2 (3,4%) | 4 (5,0%) | Ref. | | Ref. | |
| GA/AA | 56 (96,6%) | 76 (95,0%) | 0,66 (0,12-3,74) | 0,639 | 0,74 (0,12-4,51) | 0,740 |
| Modelo recessivo | | | | | | |
| GG/GA | 21 (36,2%) | 32 (40,0%) | Ref. | | Ref. | |
| AA | 37 (63,8%) | 48 (60,0%) | 0,86 (0,43-1,74) | 0,675 | 0,89 (0,42-1,87) | 0,762 |
| Modelo sobredominante | | | | | | |
| GG/AA | 39 (67,2%) | 52 (65,0%) | Ref. | | Ref. | |
| GA | 19 (32,8%) | 28 (35,0%) | 1,09 (0,53-2,23) | 0,821 | 1,07 (0,50-2,28) | 0,867 |

Por fim, foi realizada uma última comparação para avaliar associação dos polimorfismos de PDE5A com as variáveis laboratoriais em diferentes modelos de herança (codominância, dominância, recessividade e sobredominância). Também não houve diferença estatística entre os grupos, conforme detalhado na Tabela 8.

Tabela 8: Comparação de associação dos polimorfismos de PDE5A com as variáveis laboratoriais em diferentes modelos de herança. *Indica diferença significativa ($p < 0,05$). **Hb**= hemoglobina total; **Ret**= contagem de reticulócitos; **BI**= bilirrubina indireta; **LDH**= lactato desidrogenase; **min.**= mínimo; **máx.**= máximo. Os dados quantitativos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney ou pelo teste de Kruskal-Wallis (dados não paramétricos)

| Genótipos | Hb (g/dL) Mediana (mín.-máx.) | Valor de p | Ret. (%) Mediana (mín.-máx.) | Valor de p | BI (mg/dL) Mediana (mín.-máx.) | Valor de p | LDH (U/L) Mediana (mín.-máx.) | Valor de p |
|----------------------------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|
| PDE5A (rs12646525 T>C) | | | | | | | | |
| Modelo codominante | | | | | | | | |
| TT | 7,6 (7,1-9,6) | | 7,5 (6,5-11,2) | | 3,31 (1,56-4,72) | | 815 (612-1350) | |
| TC | 7,8 (4,9-11,2) | 0,388 | 8,7 (2,4-28,0) | 0,357 | 2,04 (0,31-13,58) | 0,176 | 913 (327-1668) | 0,982 |
| CC | 7,6 (5,7-11,5) | | 10,0 (2,8-29,2) | | 2,16 (0,50-13,50) | | 827 (244-3000) | |
| Modelo dominante | | | | | | | | |
| TT | 7,6 (7,1-9,6) | | 7,5 (6,5-11,2) | | 3,31 (1,56-4,72) | | 815 (612-1350) | |
| TC/CC | 7,7 (4,9-11,5) | 0,592 | 9,9 (2,4-29,2) | 0,462 | 2,10 (0,31-13,58) | 0,073 | 839 (244-3000) | 0,979 |
| Modelo recessivo | | | | | | | | |
| TT/TC | 7,8 (4,9-11,2) | 0,171 | 8,4 (2,4-28,0) | 0,166 | 2,17 (0,31-13,58) | 0,951 | 880 (327-1668) | 0,850 |
| CC | 7,6 (5,7-11,5) | | 10,0 (2,8-29,2) | | 2,16 (0,50-13,50) | | 827 (244-3000) | |

continua

conclusão

| Modelo sobredominante | | | | | | | | |
|----------------------------------|----------------|-------|-----------------|-------|-------------------|-------|----------------|-------|
| TT/CC | 7,6 (5,7-11,5) | | 10,0 (2,8-29,2) | | 2,26 (0,50-13,50) | | 827 (244-3000) | |
| | | 0,256 | | 0,282 | | 0,397 | | 0,856 |
| TC | 7,8 (4,9-11,2) | | 8,7 (2,4-28,0) | | 2,04 (0,31-13,58) | | 913 (327-1668) | |
| PDE5A (rs3733526; G>A) | | | | | | | | |
| Modelo codominante | | | | | | | | |
| GG | 8,0 (7,1-9,3) | | 7,8 (7,0-11,2) | | 2,74 (0,69-4,72) | | 769 (520-815) | |
| GA | 7,7 (4,9-11,1) | 0,567 | 9,4 (2,4-28,0) | 0,576 | 2,10 (0,71-13,58) | 0,939 | 767 (327-1668) | 0,369 |
| AA | 7,7 (5,7-11,5) | | 10,0 (2,8-29,2) | | 2,18 (0,31-13,50) | | 893 (244-3000) | |
| Modelo dominante | | | | | | | | |
| GG | 8,0 (7,1-9,3) | | 7,8 (7,0-11,2) | | 2,74 (0,69-4,72) | | 769 (520-815) | |
| | | 0,446 | | 0,455 | | 0,837 | | 0,362 |
| GA/AA | 7,7 (4,9-11,5) | | 9,9 (2,4-29,2) | | 2,13 (0,31-13,58) | | 873 (244-3000) | |
| Modelo recessivo | | | | | | | | |
| GG/GA | 7,7 (4,9-11,1) | | 9,1 (2,4-28,0) | | 2,11 (0,69-13,58) | | 769 (327-1668) | |
| | | 0,356 | | 0,366 | | 0,823 | | 0,210 |
| AA | 7,7 (5,7-11,5) | | 10,0 (2,8-29,2) | | 2,18 (0,31-13,50) | | 893 (244-3000) | |
| Modelo sobredominante | | | | | | | | |
| GG/AA | 7,7 (5,7-11,5) | | 9,9 (2,8-29,2) | | 2,21 (0,31-13,50) | | 876 (244-3000) | |
| | | 0,544 | | 0,543 | | 0,748 | | 0,348 |
| GA | 7,7 (4,9-11,1) | | 9,4 (2,4-28,0) | | 2,10 (0,71-13,58) | | 767 (327-1668) | |

5- *Discussão*

5. Discussão

A anemia falciforme é uma patologia prevalente em até 10% da população brasileira, dependendo da região e etnia. Seu entendimento visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes e evitar sequelas de possíveis complicações da doença. Entre as principais complicações, destaca-se o priapismo isquêmico, que acomete os indivíduos do sexo masculino. Sabe-se, hoje, que o tempo de início do tratamento do quadro é fator crucial para se tentar preservar a função sexual do pênis. Os tratamentos disponíveis, atualmente, se baseiam na drenagem e lavagem do sangue aprisionado nos corpos cavernosos e na confecção de fístulas, que funcionam como via de saída para o sangue do interior dos corpos cavernosos. Entretanto, esses tratamentos também atrapalham futuras ereções fisiológicas, por não permitirem o enchimento completo dos mesmos. Por ser uma complicação que acomete preferencialmente adolescentes e adultos jovens, uma disfunção erétil, como sequela de um evento de priapismo isquêmico, prejudica a qualidade de vida, por não permitir que o indivíduo se relacione sexualmente, e pode, até mesmo, dificultar muito que ele venha a ter filhos por via natural, sem o auxílio de fertilização assistida. A busca de possíveis moduladores genéticos na predisposição de priapismo na anemia falciforme, pode ser uma ferramenta eficaz que norteia profissionais da saúde no sentido de anteceder cuidados em casos de possíveis agravos. Desta forma, este estudo foi o primeiro no Brasil a avaliar a influência dos SNPs rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A no priapismo.

Dos resultados obtidos na população estudada, o efeito protetor da mutação para $\alpha^{-3.7\text{kb}}$ -talassemia se confirmou (12,8% dos pacientes do grupo priapismo possuem a mutação contra 41,4% do grupo controle com $p < 0,0001$), o que corrobora os estudos desenvolvidos no exterior.^(46,47)

Esse efeito protetor da alfa-talassemia em associação com a anemia falciforme dá-se, pois os eritrócitos com ambas as mutações sofrem menos hemólise, obtendo sobrevida média maior que aqueles que possuem apenas o gene falcêmico (13,8 x 9,4 dias). Essa maior sobrevida se deve à menor concentração de HbS nos eritrócitos quando associados à alfa-talassemia e também por esses eritrócitos com dupla mutação apresentarem VCM menor, o que permite melhor fluxo no interior dos capilares.⁽⁵⁶⁾

Outros achados não se confirmaram, como diferenças na quantidade de Hb, contagem de Ret, plaquetas e LDH. Este achado discrepante pode ser fruto de duas hipóteses: a primeira é de que, como foram excluídos deste estudo os pacientes com priapismo e com outros sub-fenótipos de característica hemolítica, como AVC, úlcera de perna e hipertensão pulmonar, talvez essas doenças estejam mais associadas às alterações laboratoriais do que o priapismo em si, e tenham funcionado como fator de confusão nos outros estudos; a outra hipótese é de que existe uma diferença, porém ela é pequena e não pôde ser observada estatisticamente neste estudo, pelo número de pacientes avaliados.

Os resultados obtidos corroboram a hipótese deste estudo, demonstrando que o priapismo não está diretamente ligado à gravidade da doença e, por conseguinte, a um episódio de eritrofalciformação aguda e

localizada, mas sim que, muito provavelmente, está associado a algum mal funcionamento do mecanismo de ereção e detumescência.

A realização de novos estudos, com outros SNPs, poderá trazer maior entendimento sobre como essa enzima se comporta num quadro de priapismo, assim como estudos envolvendo a via da ADA talvez sejam a chave para que, no futuro, exista uma maneira de prevenir esses eventos e suas sequelas.

6- Conclusões

6. Conclusões

Após análise dos resultados, foi possível concluir que:

- Os polimorfismos rs3733526 e rs12646525 do gene da PDE5A não foram associados com a ocorrência de priapismo nos pacientes com anemia falciforme.
- A mutação para $\alpha^{-3.7\text{kb}}$ -talassemia se confirmou como fator protetor contra a ocorrência de priapismo nos pacientes com anemia falciforme.
- A quantidade de HbF, Hb, contagem de Ret, BI e LDH não foram associados com a ocorrência de priapismo nos pacientes com anemia falciforme.

7- Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da FAMERP: Documento Eletrônico e Impresso - (Vancouver), 2017.

7. Referências Bibliográficas

1. Haller JO, Berdon WE, Franke H. Sick cell anemia: the legacy of the patient (Walter Clement Noel), the interne (Ernest Irons), and the attending physician (James Herrick) and the facts of its discovery. *Pediatr Radiol* 2001;31(12):889-90.
2. Zago MA. Considerações Gerais. In: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. - Brasília: ANVISA, 2001. p. 10-12.
3. Min-Oo G, Gros P. Erythrocyte variants and the nature of their malaria protective effect. *Cell Microbiol* 2005;7(6):753-63.
4. Pinheiro LS, Gonçalves RP, Tomé CA, Alcântara AE, Marques AR, Silva MM. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28(2):122-5.
5. Watanabe AM, Pianovski MA, Zanis Neto J, Lichtvan LC, Chautard-Freire-Maia EA, Domingos MT, et al. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Cad Saude Pública* 2008;24(5):993-1000.
6. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloye D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018;8(2):021103.
7. Brasil. Ministério da Saúde. PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS. Relatório Anual de Dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal, 2015-2019. Brasília, DF; 2020. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=1950548. Acesso em: 03 out. 2023.
8. Cançado RD, Costa FF, Lobo C, Migliavaca CB, Falavigna M, Souza Filho HCR, et al. Estimated mortality rates of individuals with sickle cell disease in Brazil: real-world evidence. *Blood Adv* 2023;7(15):3783-92.
9. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B, et al. Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol* 2021;96(4):404-17.
10. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980;140(11):1434-7.

11. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358(13):1362-9.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme. Portaria nº 55, de 29 de Janeiro de 2010. Brasília, DF, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0055_29_01_2010.html. Acesso em: 03 out. 2023.
13. Brenot PH. Male impotence—a historical perspective. France: L'Esprit du Temps; 1994.
14. Lue, T. F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. (eds.). *Campbell-Walsh Urology*. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 612-42.
15. Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed Pharmacother*. 2021;134:111128.
16. Vreugdenhil S, de Jong IJ, van Driel MF. Priapism Throughout the Ages. *Urology* 2018;118:21-4.
17. Silva GS. Ad Paridem uenerunt: Do episódio do julgamento de Páris em Excidium Troiae. *Clássica - Rev Bras Est Clás* 2023;36:1-8. <https://doi.org/10.24277/classica.v36.2023.1040>
18. Figueiredo MS. Situações de emergência, In: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. Brasília: ANVISA; 2001. p. 64-77.
19. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014;65(2):480-9.
20. Ericson C, Baird B, Broderick GA. Management of Priapism: 2021 Update. *Urol Clin North Am* 2021;48(4):565-76.
21. Roghmann F, Becker A, Sammon JD, Ouerghi M, Sun M, Sukumar S, et al. Incidence of priapism in emergency departments in the United States. *J Urol* 2013;190(4):1275-80.
22. Broderick GA. Priapism. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. (eds.). *Campbell-Walsh Urology*. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 669-691e3.
23. Kousournas G, Muneer A, Ralph D, Zacharakis E. Contemporary best practice in the evaluation and management of stuttering priapism. *Ther Adv Urol* 2017;9(9-10):227-38.

24. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med.* 2012;9(1):88-103.
25. Linet OI, Neff LL. Intracavernous prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *Clin Investig.* 1994;72(2):139-49.
26. Karayagmurlu A, Coskun M. Successful Management of Methylphenidate or Atomoxetine-Related Priapism During Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40(3):314-5.
27. Rezaee ME, Gross MS. Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? *J Sex Med* 2020;17(8):1579-82.
28. James Johnson M, Hallerstrom M, Alnajjar HM, Frederick Johnson T, Skrodzka M, Chiriaco G, et al. Which patients with ischaemic priapism require further investigation for malignancy? *Int J Impot Res* 2020;32(2):195-200.
29. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986;135(1):142-7.
30. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep* 2012;13(4):268-76.
31. Kheirandish P, Chinegwundoh F, Kulkarni S. Treating stuttering priapism. *BJU Int* 2011;108(7):1068-72.
32. Abern MR, Levine LA. Ketoconazole and prednisone to prevent recurrent ischemic priapism. *J Urol* 2009;182(4):1401-6.
33. Baker RC, Bergeson RL, Yi YA, Ward EE, Morey AF. Dutasteride in the long-term management of stuttering priapism. *Transl Androl Urol* 2020;9(1):87-92.
34. Steinberg J, Eyre RC. Management of recurrent priapism with epinephrine self-injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. *J Urol* 1995;153(1):152-3.
35. Virag R, Bachir D, Lee K, Galacteros F. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. *Urology* 1996 May;47(5):777-81; discussion 781.
36. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118(3):918-21.
37. Gbadoé AD, Atakouma Y, Kusiaku K, Assimadi JK. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child* 2001;85(1):52-3.

38. Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, Strouse JJ, Casella JF. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med* 2014;127(7):664-8.
39. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines Office. Arnhem, Netherlands. 2022. Disponível em: <https://uroweb.org/eau-guidelines>. Acesso em: 03 out. 2023.
40. Broderick GA. Priapism. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. (eds.). *Campbell-Walsh Urology*. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 685.
41. Broderick GA. Priapism. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. (eds.). *Campbell-Walsh Urology*. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 686.
42. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. (eds). *Campbell's Urology*. 8th Ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2002. p. 1610-96.
43. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, et al. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol* 2000;163(6):1992-8.
44. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):1661-6.
45. Bivalacqua TJ, Musicki B, Champion HC, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy for priapism. In: Carson CC, Kirby R, Goldstein I, Wyllie M. (eds.). *Textbook of erectile dysfunction*. 2nd Ed. London: Informa Healthcare; 2009. p. 428-33.
46. Bivalacqua TJ, Champion, HC, Mason, W, Burnett, AL. Long-term phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy reduces priapic activity in transgenic sickle cell mice. *J Urol* 2006;175:387.
47. Bivalacqua TJ, Liu T, Musicki B, Champion HC, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase keeps erection regulatory function balance in the penis. *Eur Urol* 2007;51(6):1732-40.
48. Mi T, Abbasi S, Zhang H, Uray K, Chunn JL, Xia LW, et al. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. *J Clin Invest* 2008;118(4):1491-501.

49. Wen J, Jiang X, Dai Y, Zhang Y, Tang Y, Sun H, et al. Adenosine deaminase enzyme therapy prevents and reverses the heightened cavernosal relaxation in priapism. *J Sex Med.* 2010;7(9):3011-22.
50. Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, Steinberg MH. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood* 2005;106(9):3264-7.
51. Alkindi S, Almufargi SS, Pathare A. Clinical and laboratory parameters, risk factors predisposing to the development of priapism in sickle cell patients. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020;245(1):79-83.
52. Salvi F, Sarzani R, Giorgi R, Donatelli G, Pietrucci F, Micheli A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil in hypertensive men with erectile dysfunction and different alleles of the type 5 cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5). *Int J Impot Res* 2004;16(5):412-7.
53. de Alexandre RB, Horvath AD, Szarek E, Manning AD, Leal LF, Kardauke F, et al. Phosphodiesterase sequence variants may predispose to prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(4):519-30.
54. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
55. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985;230(4732):1350-4.
56. de Ceulaer K, Higgs DR, Weatherall DJ, Hayes RJ, Serjeant BE, Serjeant GR. alpha-Thalassemia reduces the hemolytic rate in homozygous sickle-cell disease. *N Engl J Med* 1983;309(3):189-90.