

Artigo / Article

## Priapismo na doença falciforme

### *Sickle cell priapism*

Perla Vicari<sup>1</sup>

Maria Stella Figueiredo<sup>2</sup>

*Priapismo é a complicação relativamente freqüente na doença falciforme. Consiste de ereção peniana prolongada e dolorosa, não acompanhada de desejo ou estímulo sexual, usualmente persistente por mais de quatro horas. A disfunção erétil é seqüela comum no tratamento inadequado. A forma típica de priapismo nestes pacientes é a de baixo fluxo, ocorrendo, ainda, a forma de priapismo recorrente ou stuttering. O tratamento inicial para esta complicação ainda não está bem estabelecido. São propostas várias opções medicamentosas, tais como agonistas adrenérgicos, hormônios análogos à gonadotrofina, dietil-estilbestrol, hidroxauréia entre outras. Nos casos de falha com as medidas conservadoras e medicamentosas, a intervenção cirúrgica, com confecção de shunt cavernoso, é necessária. Este estudo revisa a incidência, patogênese e opções terapêuticas desta complicação na doença falciforme. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):275-278.*

**Palavras-chave:** Doença falciforme; priapismo; dietil-estilbestrol; agonistas adrenérgicos.

Priapismo é definido pela ereção peniana prolongada e dolorosa não acompanhada de desejo ou estímulo sexual, usualmente persistente por mais de quatro horas. Esta condição é considerada uma emergência urológica e, infelizmente, a disfunção erétil é seqüela comum no tratamento inadequado.<sup>1</sup>

Classicamente, de acordo com o grau de oxigenação sanguínea no corpo cavernoso, são descritos dois tipos de priapismo: baixo fluxo (isquêmico) e alto fluxo (não isquêmico).<sup>2</sup> Inicialmente descrita por Diggs em 1934,<sup>3</sup> a forma típica de priapismo em pacientes portadores de doença falciforme é a de baixo fluxo, podendo ocorrer de modo agudo ou recorrente (*stuttering*).<sup>4</sup> O priapismo recorrente é caracterizado por episódios durante o sono onde não ocorre detumescência ao acordar. Em geral, dura menos de três horas, não cursa com dor intensa e tende a cessar espontaneamente. Entretanto, quando ocorre repetidamente tende a interferir na qualidade de vida do paciente.<sup>2</sup>

Na anemia falciforme, o priapismo está associado com baixo nível de hemoglobina e com alterações nos marcadores

de hemólise: contagem de reticulócitos, bilirrubinas, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase (AST). Além disso, pacientes com priapismo têm cinco vezes mais chance de desenvolver hipertensão pulmonar.<sup>5</sup>

### Incidência e prevalência

Estudos baseados em admissões hospitalares sugerem uma prevalência de 2%-6% em pacientes falciformes. Entretanto, dados retrospectivos mostram que cerca de 28% a 38% destes pacientes apresentam histórico de priapismo. A idade média de acometimento é de 20 anos, sendo que o primeiro episódio pode ocorrer ainda na primeira década de vida.<sup>4</sup>

### Patogênese

O mecanismo exato para a ocorrência de priapismo em pacientes com doença falciforme ainda é pouco conhecido. Durante a ereção ocorre relaxamento da musculatura lisa das

Instituição: Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de Medicina – Escola Paulista de Medicina.

**Correspondência:** Perla Vicari

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia – Unifesp/EPM.

Rua Botucatu, 740, 3º andar.

04023-000 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (5511) 5576-4240 – Fax: (5511) 5571-8806

E-mail: perlavicari@hemato.epm.br

artérias do corpo cavernoso, que está associado com aumento do fluxo sanguíneo aferente e diminuição do eferente, até que a pressão interna do corpo cavernoso aumente e o fluxo aferente cesse. Persistência da ereção e falência da detumescência estão associadas a aumento da hipóxia, elevação da pressão  $\text{CO}_2$  e acidose. A baixa tensão de oxigênio no corpo cavernoso predispõe à falcização, e os eritrócitos falcizados, por sua vez, predispoem à estase venosa com conseqüente estase e perpetuação do priapismo. Exames de imagem demonstram que a estase resulta de obstrução das veias dorsais penianas.<sup>2,4</sup>

Alterações estruturais na musculatura lisa peniana são observadas após 12 horas de duração do priapismo. Isquemia prolongada está associada a edema tissular, necrose muscular e reação inflamatória, cujo resultado final é fibrose trabecular e provável disfunção erétil.<sup>2,4</sup>

Daley e colaboradores documentaram significativa redução na produção de prostaciclina (PGI-2) durante a hipóxia de células do corpo cavernoso em coelhos, a qual foi atribuída à inibição da enzima PGI-2 sintetase.<sup>6</sup> Adicionalmente, a produção de óxido nítrico (NO) encontra-se afetada no corpo cavernoso, pois a hipóxia reduz a atividade da NO sintetase. A redução combinada da PGI-2 e NO, observada em condições de hipóxia, favorece a agregação plaquetária e adesão leucocitária, acarretando formação de trombo e lesão tissular.<sup>1</sup>

## Diagnóstico

A história clínica e o exame físico são mais do que suficientes para o diagnóstico. A história ressalta os possíveis fatores etiológicos e duração da isquemia. O exame revela a gravidade da dor e rigidez peniana. É essencial para a descompressão corpórea rápida que o priapismo de baixo fluxo seja confirmado.<sup>2</sup>

O aspirado peniano de 5 ml de sangue pode estar associado com o imediato alívio da dor e da detumescência. O sangue aspirado, no baixo fluxo, é intensamente escuro e a gasometria deste pode confirmar as condições de hipóxia.<sup>2</sup>

## Tratamento

O tratamento inicial para esta complicação ainda não está bem estabelecido (Tabela 1). Hidratação, estímulo da micção, alcalinização, analgesia e resolução da ansiedade são recomendados na terapêutica inicial do episódio agudo. Os pacientes devem ser orientados a procurar o serviço de emergência em casos que excedam duas horas de duração e a avaliação urológica é recomendada.<sup>7</sup>

Terapêuticas conservadoras incluindo exercício, gelo e ejaculação podem ser realizados antes de manobras intervencionistas, as quais consistem inicialmente de aspiração do corpo cavernoso e irrigação com soro fisiológico morno.<sup>1</sup>

Opções medicamentosas no tratamento do priapismo

Tabela 1. Tratamento do priapismo agudo

Tempo de evolução	Terapêutica
0 - 2 horas	Tratamento domiciliar: estimular micção, aumentar a ingestão hídrica, exercícios e analgesia oral
2 - 4 horas	Tratamento hospitalar: Hidratação intravenosa, analgesia intravenosa, ansiolíticos e oxigênio (quando necessário)
4 - <12 horas	Tratamento hospitalar: Manter hidratação, analgesia e ansiolíticos. E realizar aspiração intracavernosa de sangue e irrigação com agonista adrenérgico (com anestesia local). Repetir quando necessário.
≥ 12 horas (ou antes, de acordo com avaliação médica)	Tratamento hospitalar: Avaliação cirúrgica para realização de comunicação venosa ( <i>shunt</i> )

têm sido amplamente estudadas, entretanto são poucos os trabalhos randomizados com casuística significativa.

Vários agonistas adrenérgicos foram testados incluindo  $\alpha$ -agonistas (metaraminol), associações  $\alpha$  e  $\beta$ -agonistas (epinefrina) e  $\beta$ -agonistas puros (terbutalina). Os agonistas atuam como vasoconstritores induzindo a contração da musculatura lisa das artérias do corpo cavernoso e forçando o retorno sanguíneo para a circulação venosa. Por outro lado, os  $\beta$ -agonistas agem bloqueando  $\beta$ -receptores, o que resulta em relaxamento dos vasos, entrada de sangue oxigenado no corpo cavernoso e diminuição de células falcizadas.

Assim, se após dez minutos de tratamento conservador não ocorrer resolução do priapismo estão indicadas manobras mais invasivas, utilizando-se drogas agonistas adrenérgicas.

A aspiração intracavernosa, seguida pela irrigação com 10 mL de solução de epinefrina (1:1.000.000), mostrou cerca de 95% de eficácia em priapismos com mais de quatro horas de evolução. Efeitos adversos podem ocorrer, tais como taquicardia e hipertensão.<sup>8,9</sup>

A terbutalina, na dose de 5-10 mg, também pode ser utilizada no priapismo agudo com índice de resposta de 36%.<sup>10</sup>

Os agonistas adrenérgicos também podem ser utilizados na prevenção dos eventos recorrentes de priapismo agudo ou *stuttering* na dose oral de 0,25mg/kg duas vezes por dia por um mês (Tabela 2).

Tabela 2. Prevenção do priapismo recorrente ou *stuttering*

Terapêutica *	Medicamentos
Primeira linha	Agonista adrenérgico oral (pseudoefedrina)
Segunda linha	$\beta$ -agonista oral (terbutalina)
Terceira linha	Análogos hormonais (leuprolide, flutamida)
Quarta linha	Dietil-estilbestrol ou hidroxiúria

\* A melhor terapêutica varia de acordo com a faixa etária do paciente e a presença de outras complicações decorrentes da síndrome falciforme

O uso da droga é relativamente seguro com a vantagem de poder ser administrado oralmente. Entretanto, os relatos prévios mostram melhor resposta em crianças do que em adultos.<sup>11,12</sup>

Alternativas terapêuticas usadas com algum resultado são os hormônios análogos à gonadotrofina, tais como flutamida e leuprolide. Os efeitos adversos ao uso destas medicações têm sido relatados em 2% dos pacientes pediátricos e incluem reação no local da aplicação, dor generalizada, eritrodermia e acne. Quanto à libido, estudos com estes medicamentos contra o câncer de próstata mostram preservação desta bem como da função erétil dos pacientes. Apesar destes hormônios serem bem tolerados, na maioria dos pacientes pediátricos pode levar à maturação sexual tardia, devido à redução dos andrógenos circulantes e retorno dos órgãos reprodutivos à fase prepuberal.<sup>13,14</sup>

O dietil-estilbestrol é um dos poucos agentes que possuem sua eficácia comprovada através de estudos placebo-controlados.<sup>15</sup> O exato mecanismo de ação ainda é desconhecido; entretanto, teorias sugerem a neutralização dos hormônios masculinos e efeito direto nas características eritrocitárias. A dose de 5 mg/dia de dietil-estilbestrol por três a quatro dias pode abortar o priapismo recorrente em cerca de 80% dos casos. Os efeitos colaterais observados com o uso desta droga são: mastalgia e ginecomastia, náusea, vômitos, cefaléia, edema, alterações da libido, hirsutismo e atrofia testicular.

A hidroxiuréia também tem sido proposta no tratamento do priapismo em pacientes falciformes devido à consequente elevação da hemoglobina fetal, redução do neutrófilos e reticulócitos e diminuição da adesão celular ao endotélio vascular. Os efeitos adversos da hidroxiuréia incluem: mielosupressão, elevação das enzimas hepáticas, sintomas gastrointestinais, febre, edema, eritema e falência renal.<sup>16</sup>

Assim como o dietil-estilbestrol, os efeitos colaterais da hidroxiuréia bem como a escassez de estudos em pacientes menores de 18 anos impossibilita a escolha desta drogas como terapêutica de primeira linha no priapismo infantil.

Outras drogas, tais como ketamina, hidralasina, bloqueadores de canal de cálcio, hialuronidase e anticoagulantes, também foram empregados no tratamento do priapismo nas síndromes falciformes. Porém, a eficácia destes é questionada devido à pouca comprovação na literatura.<sup>17</sup>

A transfusão de hemácias no tratamento do evento agudo é controversa.<sup>18</sup> Na presença de priapismo não responsivo a manobras conservadoras ela pode ser indicada, devendo sempre evitar a hiperviscosidade (hemoglobina maior que 10 g/dL). A eritrocitoferese, quando disponível, pode manter a concentração de hemoglobina S abaixo de 50%, o que deve levar à diminuição da falcização.<sup>7</sup>

Nos casos de falha com as medidas conservadoras e medicamentosas, a intervenção cirúrgica é necessária. Uma grande variedade de técnicas tem sido descrita para a realização de *shunts* venosos, incluindo *shunts* distais (Winter,

Ebbehoj), cavernoesponjosos (Quackels) e cavernofemoral (Grayhack).<sup>1</sup>

## Prognóstico

Cerca de 10%-30% dos pacientes evoluem com disfunção erétil parcial ou total após o priapismo, independente do tipo de terapêutica empregada. O tempo é o determinante do prognóstico destes pacientes. Claramente, no priapismo agudo em pacientes falciformes, a prevenção é melhor do que a cura e a limitação da duração dos episódios recorrentes é muito importante.

A intervenção precoce com aspiração e irrigação com  $\alpha$ -agonista mostrou ausência de disfunção erétil após quarenta meses de seguimento.<sup>9</sup>

As evidências são conflitantes entre a eficácia terapêutica conservadora e a cirúrgica no caso do priapismo agudo. Estudos progressivos demonstram 94% de eficácia em manter a função erétil dos pacientes sem cirurgia contra 58% após cirurgia. Adicionalmente, este grupo cirúrgico apresentou 20% de incidência de complicações locais graves, tais como: celulite, necrose de pele e peniana, fístula uretral e abscesso. Na prática, é nítido que a cirurgia ainda é reservada para os casos graves e prolongados, e é possível que a disfunção erétil subsequente esteja relacionada mais à duração do quadro do que à intervenção cirúrgica.<sup>19</sup>

## Abstract

*Priapism is a common complication of sickle cell disease. It is defined as a painful and persistent penile erection not accompanied by sexual desire or stimulation, usually lasting for more than 4 hours. The typical forms of priapism in sickle cell disease are low-flow and recurrent priapism (stuttering). The first-line treatment for this complication is not totally clear. Several treatments have been proposed such as adrenergic agents, gonadotropin-releasing hormone analogues, diethylstilbestrol, hydroxyurea. If conservative treatments fail, surgical intervention is required with cavernous shunts. This study reviewed the incidence, pathogenesis and management of sickle cell priapism. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):275-278.*

**Key words:** Sickle cell disease, priapism, diethylstilbestrol, adrenergic agonists.

## Referências Bibliográficas

1. Keoghane SR, Sullivan ME, Miller MAW. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. *BJU International*. 2002;90:149-54.
2. Pryor J, Akkus E, Alter G, et al. Priapism. *J Sex Med*. 2004;1(1): 116-20.
3. Diggs LW, Ching RE. Pathology of sickle cell anaemia. *South Med J*. 1934;27:839-45.
4. Adeyolu AB, Olujuhunge ABK, Morris J et al. Priapism in sickle-cell disease: incidence, risk factors and complications – an international multicentre study. *BJU International* 2002;90:898-902.

5. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21:37-47.
6. Daley JT, Brown ML, Watkins MT *et al.* Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: Regulation by oxygen tension. *J Urol.* 1996;155:1482-7.
7. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. Education program book, *Hematology.* 2005:58-65.
8. Molina L, Bejany D, Lynne CM *et al.* Diluted epinephrine solutions for the treatment of priapism. *J Urol.* 1989;141:1127-8.
9. Mandatakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR. Out-patient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anaemia and prolonged priapism. *Blood.* 2000;95:78-82.
10. Lowe FC, Jarro JP. Placebo controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in the management of prostaglandin induced prolonged erections. *Urology.* 1993;42:51-3.
11. Gbadoe AD, Atakouma Y, Kusiaku K *et al.* Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child.* 2001;85:52-3.
12. Virag R, Bachir D, Lee K *et al.* Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. *Urology.* 1996;47:777-81.
13. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Urol.* 1993;150:475-7.
14. Steinberg J, Eyre RC. Management of recurrent priapism with epinephrine self-injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. *J Urol.* 1995;153:152-3.
15. Serjeant GR, de Ceulaer K, Maude GH. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. *Lancet.* 1985;2:1274-6.
16. Al Jam'a AH, Al Dabbous IA. Hydroxyurea in the treatment of sickle cell associated priapism. *J Urol.* 1998;159:1642.
17. Maples B, hagemann TM. Treatment of priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004; 61:355-63.
18. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM.* 2006; 8:119-22.
19. Hamre MR, Harmon EP, Kirkpatrick DV, Satern MJ, Humbert JR. Priapism as a complication of sickle cell disease. *J Urol.* 1991; 145:1-5.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Cançado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.  
Publicado após revisão e concordância do editor.  
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 11/04/2007

Aceito: 17/05/2007