

Priapism in children: review of pathophysiology and treatment

Priapismo em crianças: revisão de fisiopatologia e tratamento

Lisieux Eyer de Jesus¹, Samuel Dekermacher²

Resumo

Objetivo: O priapismo pode causar sequelas graves em relação à vida sexual futura do paciente, pois pode determinar impotência, disfunção erétil ou aversão sexual psicogênica. É um sintoma comum da doença falciforme em crianças e adolescentes. Há poucos estudos com evidências de qualidade sobre esse problema na literatura médica atual.

Fontes dos dados: Revisão da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE e LILACS no período de 1966 a 2008.

Síntese dos dados: A base para o tratamento de priapismo de baixo fluxo inclui o tratamento da doença falciforme e o uso de agentes adrenérgicos por administração intracavernosa conforme necessário. Indica-se cirurgia em uma minoria de casos. O tratamento de casos pediátricos exige ajuste de doses, escolha adequada de medicamentos e sedoanalgesia para procedimentos envolvendo dor ou trauma.

Conclusões: Uma nova teoria fisiopatológica relativa à doença falciforme, que questiona os mecanismos tradicionais de bloqueio vascular por hemácias deformadas e propõe que a ativação inflamatória endotelial é a principal causa de problemas clínicos, permite propor novas manobras terapêuticas para lidar com o priapismo na doença falciforme. A ausência de evidência de qualidade para tratar o priapismo na doença falciforme sugere a necessidade de conduzir bons protocolos prospectivos multicêntricos para investigar essa condição.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):194-200: Priapismo, doença falciforme, crianças.

Introdução

O priapismo pode se manifestar na infância e adolescência, geralmente em serviços de emergência, e os dados sobre a doença e sua terapia são raros na literatura, principalmente em relação a casos pediátricos. O objetivo deste artigo é revisar e sistematizar os procedimentos usados para tratar crianças com priapismo. Foi feita uma revisão de toda a literatura pertinente em português, espanhol, francês e inglês nas bases de dados MEDLINE e LILACS de 1966 a junho de 2008 usando as palavras-chave priapismo e/ou doença falciforme (DF), limitando a idade entre 0 e 18 anos.

Abstract

Objective: Priapism may cause serious sequelae concerning the future sex life of the patient, as it can determine impotence, erectile dysfunction or psychogenic sexual aversion. It is a common symptom of sickle cell disease in children and adolescents. There are few good quality evidence manuscripts about the problem in current medical literature.

Sources: Literature review on the databases MEDLINE and LILACS covering the period from 1966 to 2008.

Summary of the findings: The basis for the treatment of low flow priapism includes treating sickle cell disease and the usage of intracavernous adrenergic agents as necessary. Surgery is indicated in a minority of cases. The treatment of pediatric cases demands dose adjustments, adequate drug choice and sedoanalgesia to cover procedures involving pain or trauma.

Conclusions: A new physiopathologic theory concerning sickle cell disease, which questions the traditional vascular blockage mechanisms by deformed red cells and proposes that endothelial inflammatory activation is the main cause of clinical problems, allows to propose new therapeutic maneuvers to solve sickle cell priapism. The absence of good quality evidence to treat sickle cell priapism suggests the necessity to conduct good prospective multicenter protocols to investigate the condition.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):194-200: Priapism, sickle cell disease, children.

O priapismo na infância se apresenta mais frequentemente como um sintoma comum de DF, especialmente após a puberdade, principalmente como baixo fluxo ou como complicação de trauma peniano (normalmente episódios de alto fluxo, não-isquêmicos). Essa manifestação fenotípica da DF pode causar impotência persistente, disfunção erétil e problemas comportamentais no âmbito sexual, uma vez que os indivíduos afetados temem a ocorrência de um episódio de ereção dolorosa no curso da atividade sexual normal, que é a causa mais comum de episódios de priapismo após a puberdade¹.

1. Departamento de Cirurgia Pediátrica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, RJ. Departamento de Cirurgia Pediátrica, Hospital dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ. TCBC, T-CIPE.
2. Departamento de Cirurgia Pediátrica, Hospital dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ. TISBU, TCBC.

Não há conflitos de interesse a declarar em relação à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: de Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):194-200.

Artigo submetido em 22.09.08, aceito em 12.11.08.

doi:10.2223/JPED.1897

Fisiopatologia

A DF é geneticamente determinada por uma mutação da cadeia β -globina da hemoglobina. Os eritrócitos contêm uma forma anormal da hemoglobina, a hemoglobina S, cujas características bioquímicas causam problemas funcionais. A DF pode exibir várias manifestações (chamadas de fenótipos patológicos), que incluem hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC), úlceras nos membros inferiores, osteonecrose, crises dolorosas e priapismo, entre outros problemas clínicos menos comuns. O priapismo em pacientes com DF é classicamente atribuído a episódios de vasoconstricção, secundários à deformação das hemácias que contêm hemoglobina S por hipoxemia e acidose no corpo cavernoso (CC) (causada por vasoconstricção, hipovolemia ou estase no CC durante a ereção fisiológica), causando obstrução microvascular, em um ciclo vicioso: a deformação das hemácias causa obstrução vascular e isquemia secundária, o que promove nova deformação das hemácias (teoria do ciclo vicioso, aceita desde a década de 1940)².

Estudos experimentais e experiência clínica aumentaram as dúvidas sobre esse modelo desde a década de 1940, quando se demonstrou experimentalmente que pacientes com DF intencionalmente expostos a condições hipoxêmicas não apresentaram problemas³⁻⁵. Sabe-se que pacientes com DF e hipoxemia persistente crônica (por exemplo, doença cardíaca cianótica) podem sobreviver e que a cirurgia ortopédica das extremidades pode ser realizada com torniquetes sem qualquer problema. Lesões vasculares anatômicas foram demonstradas em vários territórios orgânicos na DF, por autópsia ou arteriografia, sugerindo que os problemas vasculares nesses pacientes podem não depender de episódios de gelificação da hemoglobina anormal (causando deformação das hemácias). Nas lesões neurológicas e pulmonares crônicas em pacientes com DF, demonstrou-se que a fisiopatologia inclui remodelamento vascular antes do início dos sintomas^{6,7}.

Um novo modelo de fisiopatologia de DF foi proposto nas décadas de 1970 e 1980, com base na função mediadora do endotélio vascular na microcirculação (teoria inflamatória). A DF é caracterizada por hemólise, cuja intensidade varia entre indivíduos e em diferentes momentos da vida do paciente. A instabilidade da molécula da hemoglobina S leva à exposição do grupo heme altamente oxidativo e causa degradação da membrana celular, liberando hemoglobina e arginase no ambiente extracelular. A intensidade desse processo é possivelmente proporcional à efetividade do sistema reticuloendotelial em remover células circulatórias anormais (é comum que pacientes com DF sejam funcionalmente asplênicos após a idade pré-escolar, em um processo chamado de autoesplenectomia). A hemoglobina livre se oxida em metemoglobina, liberando grupos de heme e íons ferrosos. A arginase liberada no ambiente extracelular consome L-arginina, um substrato para a síntese endotelial do óxido nítrico. O óxido nítrico é diretamente consumido na oxidação de hemoglobina para metemoglobina e na neutralização de grupos de heme e íons ferrosos. A lesão oxidativa, consumo direto e déficit de síntese de óxido nítrico causam ativação endotelial, liberação de fatores inflamatórios e trombogênicos e uma tendência à vasoconstricção. Lesões vasculares permanentes ocorrem

em longo prazo, talvez pela hipoxemia tecidual crônica e síntese de substâncias vasoproliferativas⁸. Pode ocorrer bloqueio sinusoidal secundário ou simultâneo por hemácias deformadas na microcirculação e piora do processo local da hemólise (a teoria do ciclo vicioso é associada aqui como um corolário do processo) (Figura 1)^{9,10}.

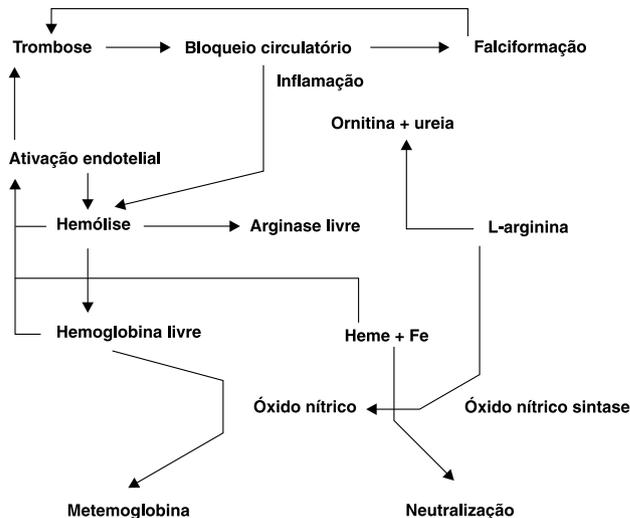


Figura 1 - Mecanismos de lesões microcirculatórias na doença falciforme: hemólise, ativação endotelial, gelificação da hemoglobina com falciformação, microtrombose, declínio na produção e consumo excessivo de óxido nítrico

No priapismo, esses novos conceitos têm implicações específicas, uma vez que os mecanismos fisiológicos da ereção são especificamente controlados pelo óxido nítrico. Notavelmente, o priapismo é mais frequente nas formas graves de DF, com uma associação à hipertensão pulmonar (até cinco vezes mais comum do que em outros pacientes com DF) e AVC.^{8,11} Episódios de priapismo também são relacionados a um aumento em marcadores séricos de hemólise, como aumento de reticulócitos, bilirrubina indireta e lactatodesidrogenase (LDH)^{8,12,13}.

A ereção normal é induzida pelo sistema nervoso autônomo parassimpático. Mediadores neurais determinam a liberação de óxido nítrico no CC, provocando um aumento local de metabólito cíclico (GMPc) pela ativação de guanilato-ciclase. O GMPc incita o efluxo celular de cálcio e o relaxamento do músculo liso das artérias eferentes (heliciniais) e do próprio CC, aumentando o fluxo sanguíneo aferente. As vênulas de drenagem, anatomicamente localizadas entre os CC, são comprimidas passivamente pelos corpos túrgidos e rígidos, acumulando sangue. No término do processo, geralmente marcado por ejaculação e orgasmo, o sistema nervoso simpático determina a vasoconstricção das artérias aferentes do CC, reduzindo o fluxo sanguíneo. Predominam então mecanismos de drenagem venosa, resultando em detumescência. O óxido nítrico é o principal mediador fisiológico da ereção, pelos mecanismos já descritos, porém outros processos bioquímicos acessórios têm probabilidade de desempenhar um papel importante.

A descrição de ereção – dependente da liberação e controle local de óxido nítrico – e as ideias contemporâneas em relação à ativação endotelial e relativa perda microvascular de óxido nítrico em DF sugerem uma relação entre a doença, problemas eréteis crônicos e priapismo. A deficiência crônica de óxido nítrico oferece dados negativos sobre fosfodiesterase no CC. Sugeriu-se que a deficiência dessa enzima leva a episódios incontrollados de ereção (priapismo), causados por aumento em GMPc por mediadores independentes de óxido nítrico. Simultaneamente, os mecanismos de ereção normal estão obstruídos, em um paradoxo aparente. Com base nessa ideia, a inibição farmacológica de fosfodiesterase poderia possibilitar um reequilíbrio em um novo nível de função (Figura 2)⁸.

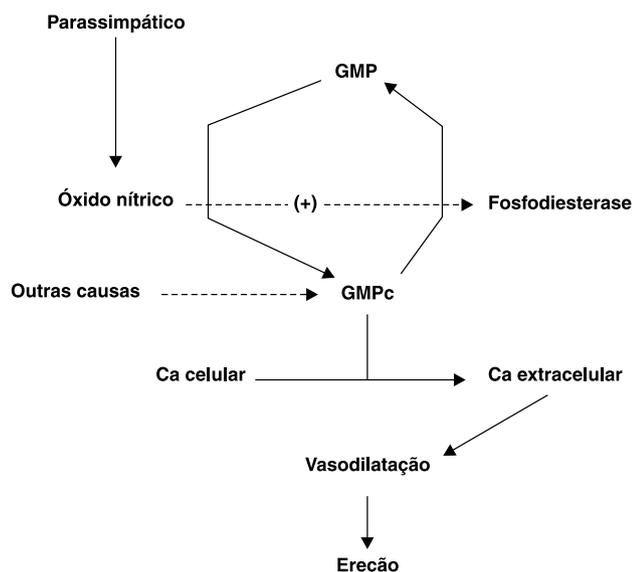


Figura 2 - Mecanismos determinantes de ereção: relações entre óxido nítrico e fosfodiesterase

Definições e epidemiologia

O priapismo é definido como uma ereção persistente não-fisiológica que não é provocada por estímulo sexual nem persiste após ejaculação e orgasmo. Ele normalmente envolve o CC e poupa o corpo esponjoso (o priapismo tricorporal é incomum e tem prognóstico ruim). O problema foi relatado pela primeira vez em pacientes com DF em 1934 em sua forma mais frequente de episódios curtos autolimitados (stuttering episodes, na literatura em língua inglesa). Episódios agudos são definidos como ereção dolorosa e/ou persistente por mais de 4-6 horas. Aproximadamente 2/3 dos pacientes que apresentam ataque agudo de priapismo relatam episódios intermitentes prévios.

Uma classificação de episódios de priapismo como de alto ou baixo fluxo evoluiu durante a década de 1980¹⁴ e se tornou essencial para sugerir causalidade e para determinar prognóstico e tratamento. Episódios de alto fluxo são caracterizados por um aumento de suprimento arterial para o CC: a drenagem venosa permanece normal. O prognóstico desses

episódios é melhor, geralmente não precisam ser tratados como emergência, e a impotência secundária é rara (< 20%). Em crianças, o priapismo de alto fluxo é tipicamente causado por fistula arteriocavernosa pós-traumática (de trauma peniano, perineal ou pélvico) e geralmente se manifesta vários dias após o trauma. Também pode ser causado por injeções intracavernosas de agentes vasoativos, picadas de escorpião ou cobra, abuso de substâncias (principalmente cocaína, que pode causar priapismo de alto ou baixo fluxo), algumas drogas terapêuticas (especialmente medicações psiquiátricas com efeitos no sistema nervoso autônomo), doenças infecciosas ou tumores.

No priapismo de baixo fluxo há perda de regulação vascular. A drenagem venosa está comprometida, provavelmente como consequência do bloqueio vascular por hemácias deformadas. A situação pode ser ainda mais complicada, uma vez que a resistência fixa mantida pela adventícia do CC causa uma síndrome de compartimento. Essa é uma emergência e deve ser resolvida em até 6 horas após o início do episódio para minimizar as sequelas. Além de DF, outras doenças hematológicas com hipercoagulabilidade ou hiperviscosidade (principalmente leucemia) e diversas drogas podem causar priapismo de baixo fluxo.

O priapismo na DF pode por vezes ser de alto fluxo, surgindo de um defeito na regulação do tônus vascular no CC. No entanto, estima-se que mais de 80% dos episódios de DF sejam de baixo fluxo (embora a literatura especializada raramente tenha comprovação, a apresentação clínica de dor aguda sugere que é isso que acontece). Por outro lado, sabe-se que a conversão entre as duas formas de priapismo é possível (casos de impotência após episódios de alto fluxo podem ser causados pela conversão ao baixo fluxo), principalmente em episódios prolongados, possivelmente por modificações na regulação de tônus vascular aferente.

Considerando as altas taxas de miscigenação da população negra de origem africana (até 40% daqueles com o genótipo de DF) em outros grupos étnicos no Brasil, a prevalência de anemia falciforme em nosso país é muito alta. Os livros sugerem que a frequência de priapismo em crianças com DF varia entre 2 e 6%¹⁵. As estatísticas de incidência são adversamente afetadas por um sério viés de seleção: somente crianças atendidas em hospitais por episódios agudos, clínicas especializadas e centros terciários de referência tendem a ser incluídas.

Mais de 1/4 dos episódios de priapismo na prática urológica são causados por DF. Em crianças, praticamente todos os casos de priapismo são secundários a anemia falciforme ou trauma. Pelo menos 1/3 de homens adultos com DF apresentam esse sintoma em algum momento, geralmente começando na idade escolar (a idade média para início das manifestações é 11 anos), porém é raro apresentar esse sintoma pela primeira vez após a terceira década de vida¹. Aproximadamente 1/4 dos casos ocorrem durante o período pré-puberal^{1,16}. Episódios noturnos são mais frequentes¹⁷. A frequência de priapismo varia de acordo com diferentes grupos étnicos com DF. A maioria absoluta cita episódios intermitentes anteriores a um episódio agudo, o que enfatiza a necessidade de investigar episódios curtos autolimitados em pacientes ambulatoriais com DF para prevenir ativamente epi-

sódios agudos e educar os pacientes. Os fatores precipitantes mais comuns são atividade sexual (incluindo masturbação), desidratação, febre e exposição a um ambiente frio.

Diagnóstico

O exame físico detecta uma ereção restrita ao CC. O corpo esponjoso e a glândula permanecem flácidos, exceto em casos raros de priapismo tricorporal. Devido à falta de envolvimento do corpo esponjoso periureteral, normalmente não há problemas miccionais.

Em casos de alto fluxo, a ereção é menos rígida e o pênis tem coloração rosa e é pulsátil. Pode haver sinais de trauma (hematomas, contusões). É possível resolver a ereção comprimindo o vaso que alimenta a fístula arteriovenosa, porém a ereção voltará imediatamente após a compressão. Em casos de baixo fluxo, o pênis fica rígido, extremamente doloroso e parece isquêmico: ele não apresenta pulso, encontra-se pálido ou acinzentado e frio. Essas manifestações são mais evidentes depois que o episódio evoluiu por, no mínimo, 4 horas.

Para investigar um paciente que apresente priapismo isquêmico, os seguintes estudos laboratoriais devem ser solicitados:

- Hemograma completo e perfil de coagulação (para avaliar o grau de anemia, detectar sinais de outras doenças hematológicas e investigar uma possível infecção desencadeante);
- Hematoscopia buscando hemácias falciformes em amostra sanguínea (se não houver diagnóstico prévio de DF);
- Eletroforese de hemoglobina;
- Urinálise e cultura de urina;
- Deve-se obter uma gasometria arterial se houver suspeita de hipoxemia ou acidose sistêmica.

A distinção entre priapismo de alto e baixo fluxo pode ser estabelecida pela análise de sangue aspirado do CC. Em casos de baixo fluxo, o sangue estará escuro, acidótico ($\text{pH} < 7$), hipoxêmico ($\text{pO}_2 < 40$ mmHg) e hipercárbico ($\text{pCO}_2 > 70$ mmHg). Em casos de alto fluxo, ele será vermelho vivo (arterial), alcalótico ($\text{pH} < 7$), com oxigenação normal ($\text{pO}_2 > 60$ mmHg) e baixo pCO_2 (< 70 mmHg)¹⁸.

O uso de cintilografia foi proposto para diferenciar casos de baixo (consumo reduzido, CC "frio") e alto fluxo, mas a disponibilidade limitada do teste, sua baixa especificidade e sensibilidade e a falta de um padrão-ouro ou comparativo limitaram seu uso. Não há estudos comparando análise de sangue cavernoso com a cintilografia cavernosa no priapismo na DF. Infelizmente, os poucos estudos publicados tendem a considerar o priapismo na DF como de baixo fluxo por definição¹⁵.

A ultrassonografia com Doppler é mais útil em casos de alto fluxo para identificar uma fístula arteriovenosa que sustenta a ereção. A cavernosografia é raramente usada porque a análise sanguínea é adequada e menos agressiva. A arteriografia da artéria pudenda interna tem uso limitado em casos de alto fluxo nos quais há intenção de tratar por embolização ou cirurgia (em que é importante localizar a fístula que será abordada pelo cirurgião ou radiologista).

Prognóstico

O prognóstico de função erétil em pacientes com DF é ruim¹⁹. A maioria dos autores relata que entre 1/4 e 1/2 dos pacientes se tornam impotentes após episódios prolongados de priapismo.

O prognóstico pode ser melhor para pré-púberes²⁰. Não conseguimos encontrar explicações para esse fenômeno, mas talvez a ausência de atividade androgênica pudesse explicar a proteção relativa de pacientes antes da puberdade. A associação frequentemente sugerida entre impotência e tratamento cirúrgico (1/4 a 1/2 dos casos operados) deve ser questionada. Há um forte viés de seleção, pois a cirurgia tem sido sistematicamente reservada para os casos mais sérios e avançados, que não respondem a outras intervenções, e episódios de alto e baixo fluxo não são sistematicamente diferenciados em relatórios publicados. O uso de diferentes técnicas cirúrgicas também dificulta a comparação de dados de artigos publicados.

Casos agudos têm prognóstico muito pior do que casos de priapismo intermitente. Além de impotência, disfunção erétil e aversão à atividade sexual, pois o paciente teme induzir episódios de priapismo, são comuns. AVCs são mais frequentes próximo a um episódio de priapismo agudo. A síndrome de ASPEN (associação de DF, priapismo, exsanguinotransfusão e eventos neurológicos) descreve AVC em pacientes com DF que foram submetidos a exsanguinotransfusão^{12,13}.

Tratamento

Para o priapismo de alto fluxo, o tratamento é eletivo. Sugestões comuns incluem compressão e bolsas de gelo enquanto se espera a remissão espontânea de pequenas fístulas (até 6 semanas, de acordo com a maioria dos autores), embolização ou cirurgia.

Em casos de priapismo de baixo fluxo, a latência entre tratamento efetivo e início de um episódio determina o prognóstico para a função erétil. Há muitas dificuldades na avaliação de tratamentos para priapismo na DF em função da quase completa ausência de evidências de boa qualidade na literatura (apenas um estudo foi considerado de qualidade adequada para análise entre todos os estudos examinados em uma recente revisão sistemática da Cochrane Collaboration)²¹.

Homens com DF devem ser alertados quanto à necessidade de buscar tratamento especializado para qualquer episódio de priapismo que dure mais de 2 horas. Oitenta e seis por cento dos pacientes com DF não relatam queixas espontaneamente em relação ao priapismo intermitente durante consultas regulares em razão de fatores culturais, ausência de percepção do fenômeno como anormal (principalmente em crianças e adolescentes), vergonha ou falta de entendimento da relação do fenômeno com a DF. O médico deve ativamente questionar sobre o priapismo na anamnese de qualquer paciente com DF.

A isquemia pode ser demonstrada por análise sanguínea do CC entre 4 e 6 horas após o início do episódio. Após 12 horas, tem início o edema intersticial. Em 48 horas é possível

detectar necrose do músculo liso e invasão de fibroblastos. Biópsias posteriores do CC demonstram fibrose. Essa sequência sugere que as lesões histológicas já estão presentes 12 horas após o início do episódio; assim, idealmente a intervenção deve ser capaz de interromper o episódio antes desse período de tempo²².

Mesmo antes de buscar cuidado médico, o paciente deve ser instruído a beber grande quantidade de líquidos, urinar, tomar um banho quente, usar analgésicos e realizar atividade física. Alguns casos se resolvem espontaneamente. Se o episódio não se resolver espontaneamente em 2 horas, é crucial que o paciente busque cuidado médico (ou, de acordo com um protocolo que consideramos inapropriado para pacientes pediátricos, é possível autoadministrar uma injeção de α -adrenérgico – ver abaixo). Todos os pacientes devem receber tratamento de rotina para as complicações da DF: hidratação venosa generosa (aproximadamente duas vezes mais os requisitos normais), oxigênio, alcalinização sistêmica, analgesia e/ou sedação. Alguns autores propõem, sem base científica, o uso de enemas frios. O desconforto intenso e o risco de hipotermia (que é maior em pacientes pediátricos) alertam contra esse tratamento. O uso de bolsas de gelo no pênis (padronizado em casos de priapismo de alto fluxo) é discutível em casos de baixo fluxo, pois presumivelmente diminuiria o suprimento sanguíneo e aumentaria a isquemia, embora tenha efeitos analgésicos e possivelmente limite o dano celular devido à isquemia (crioproteção). Apesar de seu uso tradicional, não há evidência científica disponível.

A exsanguinotransfusão vem sendo questionada por três principais motivos:

- Ausência de evidência científica de boa qualidade comprovando sua eficácia¹³;
- Consideração de novas ideias em relação à fisiopatologia da DF, progredindo da deformidade das hemácias e bloqueio mecânico circulatório até ativação endotelial primária e descompensação vascular²³;
- Riscos associados à transfusão, considerando os perigos clássicos de transmissão de doenças infecciosas, riscos imunológicos e síndrome de ASPEN (possível indução de AVC em pacientes com DF que receberam transfusão para o tratamento de um episódio de priapismo)¹¹, além das dificuldades logísticas de obter sangue para transfusões sanguíneas de emergência.

O próximo passo no tratamento de qualquer episódio de priapismo de baixo fluxo é a aspiração e irrigação do CC. O procedimento é realizado sob anestesia local em adultos, mas a sedação em pacientes pediátricos é aconselhada, considerando a baixa cooperação de crianças com um procedimento terapêutico doloroso que consome um tempo relativamente longo e o potencial de piora em pacientes com DF submetidos a estresse. A anestesia para DF tem riscos específicos e exige cuidado especial. Deve-se obter assepsia rigorosa: as complicações mais frequentes do procedimento são infecciosas. Aconselha-se a profilaxia antibiótica, usando cefalosporinas de primeira geração como primeira escolha.

Após o bloqueio anestésico local, um dos CC é puncionado, normalmente através da glândula (na maioria dos casos,

não é necessário acessar os dois CC, que se comunicam): irrigação e drenagem da extensão completa do CC são mais eficientes usando o acesso mais distal disponível. Uma agulha calibre 21 é geralmente usada para crianças. Para adolescentes e adultos, pode-se usar uma agulha de calibre 19. Em primeiro lugar, o sangue deve ser coletado para análise de gás e confirmação do diagnóstico. Depois disso, os CC são drenados. O volume removido na aspiração deve ser limitado a um máximo de 7,5 mL/kg (10% do volume sanguíneo em crianças > 1 ano de idade), devido ao risco de provocar hipovolemia ou choque. A seguir, agonistas alfa-adrenérgicos – geralmente não-seletivos (etilefrina, fenilefrina, epinefrina, metaraminol) – são injetados. A exata ação farmacológica dessas drogas para resolver um episódio de priapismo é discutível: elas podem induzir uma constrição das artérias aferentes, aumentando o retorno venoso (efeito α), dilatação do músculo liso vascular (efeito β) ou ter outras ações, atualmente ignoradas, nos vasos locais¹⁷. Além do risco de infecção, a injeção de agentes adrenérgicos pode ser complicada por hematomas, lesões ureterais e fibrose no local da injeção. Há relatos de caso de necrose peniana apenas em adultos e após episódios prolongados, um deles após uma infecção necrosante secundária²⁴. Os efeitos sistêmicos são extremamente raros. As dosagens propostas são:

- Adrenalina 1:1.000.000: dose 10 de mL (87% de taxa geral de sucesso, 100% de sucesso em casos cuja evolução foi < 24 horas). Em 20% dos casos foi necessário repetir a injeção²⁵. Outros autores propõem a diluição de 1 mL de solução de adrenalina 1:1.000 em 1 L de solução salina e a injeção de 10 mL em bolos repetidos²⁶.
- Etilefrina: Gbadoe et al. propõem o uso de 5-10 mg por injeção intracavernosa, sem diluição. Os autores relatam resolução em cinco de cada seis episódios (com duração de 4-28 horas). Em um acompanhamento máximo de 4 anos, nenhum caso de impotência foi relatado. Outros autores sugerem esse mesmo protocolo para administração caseira de episódios de priapismo, por injeções autoadministradas²⁷.

Também são recomendadas para o controle de episódios agudos, como segunda escolha:

- Injeção intracavernosa de azul de metileno. Ação postulada: captura (expulsão) de radicais livres de oxigênio e/ou inibição de guanilato-ciclase. A experiência foi com alguns casos em pacientes adultos (injeção de 50 mg), nenhum com DF^{28,29}. Foram relatadas complicações infecciosas locais (abscesso do CC) e descoloração peniana.
- Inibidores da fosfodiesterase: Demonstrou-se experimentalmente uma deficiência de fosfodiesterase no priapismo, possivelmente relacionada a defeitos na regulação da ereção (*downregulation* da fosfodiesterase; ver acima). Algumas experiências clínicas foram publicadas em casos agudos de priapismo na DF em adultos, com uma única dose oral de 50 mg, resolvendo o episódio dentro de 90 min em todos os pacientes³⁰.
- Injeções de quetamina (0,5-1 mg/kg): o mecanismo de ação não é compreendido, mas pode ser dependente da modulação do sistema nervoso autônomo e tônus

vascular peniano. Há alguns relatos clínicos em adultos e crianças, que foram altamente questionados^{31,32}.

- Hidralazina: apenas um caso foi publicado, em um paciente de 16 anos. Os autores sugerem que a ação vasodilatadora da droga resolveu os sintomas³³.
- Bloqueadores do canal de cálcio, possivelmente por modulação direta dos mecanismos de ereção. Há relatos de poucos casos, restritos a adultos. Existem vários outros estudos publicados que descrevem priapismo secundário ao uso desses agentes³⁴.
- Anticoagulantes: seu uso é baseado na inibição de mecanismos trombogênicos locais. As doses e os efeitos são mal definidos na literatura, que defende o uso direto no CC³⁵.
- Corticosteroides, possivelmente atuando com efeito anti-inflamatório e controlando a liberação de mediadores do endotélio ativado.
- Anestesia epidural contínua, possivelmente modificando a atividade do sistema nervoso autônomo³⁶.
- Óxido nítrico inalado³⁷.
- Cirurgia: a maioria dos autores indicaria a cirurgia apenas em episódio de priapismo de baixo fluxo. após 12 horas, se o tratamento médico convencional e injeção do CC com adrenérgicos não conseguissem solucionar o problema. Isso pode ser realizado por uma derivação cavernosa-esponjosa **distal** (*shunt* Winter, que cria uma derivação cavernosa-esponjosa através de uma punção da glândula com uma agulha Tru-Cut e um *shunt* Al-Ghorab, que propõe a sutura da extremidade distal do CC com o corpo esponjoso na glândula) ou uma derivação **proximal** (*shunt* Grayhack: sutura látero-lateral do corpo esponjoso à porção proximal do CC peniano) ou por desvio cavernoso-venoso (para a veia safena ou para a veia dorsal do pênis). Em uma revisão extensa da literatura, Khoriaty et al. relataram potência normal em 62% dos pacientes (n = 65) tratados com derivações safeno-cavernosas (74% em pacientes < 40 anos de idade, 73% de unilateral *versus* 55% de derivações bilaterais), mas descreveram complicações graves (embolia pulmonar e necrose peniana). De 32 casos de anastomoses esponjoso-cavernosas, 63% preservaram a potência (70% dos pacientes tinham menos de 40 anos). As complicações relatadas limitavam-se a fístulas uretrais³⁸.

A profilaxia de recorrência de episódios agudos ou de ocorrência de episódios agudos em pacientes com priapismo autolimitado recorrente (considerados como antecedentes de episódios agudos) tem as seguintes propostas terapêuticas:

- Administração oral de α -adrenérgicos: 0,5 mg/kg de etilefrina à noite ou dividida em duas doses diárias (máximo de 30 mg/dia), associado com autoinjeção intracavernosa em casos de episódios agudos com duração de mais de 1 hora^{25,27,39}.
- Terbutalina: somente um grupo publicou um relatório clínico sobre o uso dessa droga⁴⁰.
- Terapia com hidroxiureia, com o objetivo de induzir a síntese de hemoglobina fetal, modificando os mecanismos

de ativação endotelial e resultando em melhora geral da DF. Em razão dos efeitos colaterais e riscos, essa abordagem costuma ser reservada para casos graves. Apesar disso, a associação de priapismo e AVC em pacientes com DF e o sério impacto na vida sexual de pacientes jovens motivaram o uso da droga nesses casos, embora permaneça controversa entre os especialistas^{12,41,42}.

- Uso de manipulação hormonal antiandrogênica, usando inibidores da gonadotrofina (goserelina, leuprolide) ou finasterida para reduzir níveis de androgênio aos obtidos por castração. Esse tratamento, embora eficaz, está repleto de efeitos colaterais geralmente não aceitos pelos pacientes (perda de libido e função erétil). Em pacientes pediátricos, a alteração persistente iatrogênica do ainda imaturo eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal é teoricamente possível. Esse tratamento tem alto custo. Não há evidências suficientes na literatura em relação a sua eficácia e segurança. No caso da finasterida, não há atividade significativa de androgênios em crianças pré-púberes para justificar o uso dessa droga. Essas drogas são opções de tratamento de segunda ou terceira linha¹⁷.
- Estrogênios/dietilestilbestrol: mecanismo de ação desconhecido. Acredita-se que seja antiandrogênio ou que altere a função de hemácias afetadas. Todos os estudos disponíveis trataram pacientes adultos (nenhum se refere a crianças). Em um estudo prospectivo e controlado com placebo de excelente qualidade técnica, a droga foi extremamente eficiente, mas seu uso é limitado pela recorrência de sintomas 6 a 8 semanas após interrupção da medicação e devido aos efeitos colaterais (perda de libido e função erétil, ginecomastia, atrofia testicular). Deve-se considerar uma medicação de último recurso, não apropriada para uso em pacientes pré-púberes¹⁷.
- Inibidores da fosfodiesterase: um único artigo publicado lidou apenas com o uso profilático bem-sucedido em quatro pacientes adultos (três com DF) que apresentaram recorrência frequente e nenhuma resposta a outras formas de terapia⁴³.
- Cetoconazol, por seu efeito antiandrogênico moderado^{44,45}. Todos os casos relatados na literatura são de uso pós-operatório a curto prazo após cirurgia peniana em pacientes sem doença hematológica, e há algumas preocupações teóricas em relação à indução de resistência com o uso prolongado de uma droga antifúngica.

Deve-se considerar a colocação de uma prótese peniana em adultos, de forma que pacientes com disfunção erétil como consequência de crises anteriores possam se tornar sexualmente ativos.

Conclusões

O tratamento clínico e cirúrgico em casos de priapismo envolvendo pacientes com DF é repleto de controvérsias: na verdade, não há evidência clínica de boa qualidade disponível no momento. Uma alteração no entendimento da fisiopatologia da doença pode mudar drasticamente as

propostas terapêuticas em um futuro próximo. Há uma urgência por estudos prospectivos bem delineados, preferencialmente multicêntricos, em função das pequenas amostras disponíveis em serviços individuais.

Considerando as complicações potenciais graves, é importante educar pacientes e médicos quanto à importância da detecção precoce de episódios recorrentes de priapismo (*stuttering*) para prevenir casos agudos. A classificação cuidadosa de episódios em alto e baixo fluxo usando análise do sangue cavernoso e o cuidado imediato de casos agudos de priapismo de baixo fluxo é essencial para aumentar as chances de um tratamento menos agressivo, porém eficiente, com incidência menor de sequelas permanentes.

Referências

- Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications – an international multicenter study. *BJU Int.* 2002;90:898-902.
- Ham TH, Castle WB. Relationship of increased hypotonic fragility and of erythrocytosis to the mechanism of hemolysis in certain anemias. *Trans Assoc Am Physicians.* 1940;55:127-32.
- Klinefelter HF. The heart in sickle cell anemia. *Am J Med Sci.* 1942;203:34-51.
- Henderson AB, Thornell HE. Observations on the effect of lowered oxygen tension on sicklelike and sickle cell anemia among military flying personnel. *J Lab Clin Med.* 1946;31:769-76.
- Sproule BJ, Halden RE, Miller WF. A study of the cardiopulmonary alterations in patients with sickle-cell disease and its variants. *J Clin Invest.* 1958;37:486-95.
- Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, Oski FA. Occlusion of large cerebral vessels in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1972;287:846-9.
- Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore).* 1988;67:66-76.
- 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.
- Firth PG. Anaesthesia for peculiar cells – a century of sickle cell disease. *Br J Anaesth.* 2005;95:287-99.
- Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology.* 2004;101:766-85.
- Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: ASPEN syndrome. *J Urol.* 1993;150:1480-2.
- Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, Steinberg MH. Hemolysis-associated priapism in sickle-cell disease. *Blood.* 2005;106:3264-7.
- Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM.* 2006;8:119-22.
- Hauri D, Spycher M, Bruhlman W. Erection and priapism: a new physiological concept. *Urol Int.* 1983;38:138-45.
- Miller ST, Rao SP, Dunn EK, Glassberg KI. Priapism in children with sickle cell disease. *J Urol.* 1995;154:844-7.
- Liu J, Al-Hothari MA, Mahboob FA. Non surgical treatment of recurrent or stuttering priapism in sickle cell children. *Saudi Med J.* 2003;24:1143-5.
- Maples BI, Hagemann TM. Treatment of priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:355-63.
- Van der Horst C, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martinez-Portillo FJ, Juenemann KP. Priapism: etiology, pathophysiology and management. *Int Braz J Urol.* 2003;29:391-400.
- El-Banasawy MS, Dawood A, Farouk A. Low flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2002;89:285-90.
- Chacrabarty A, Upadhyay J, Dhabuwala CB, Sarnaik S, Perlmutter AD, Connor JP. Priapism associated with sickle cell hemoglobinopathy in children: long-term effects on potency. *J Urol.* 1996;155:1419-23.
- Chinegwundoh F, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004198.
- Pflueger A, Blackwell KA, Sampson SM. 38-year-old man with priapism and a history of paranoid schizophrenia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:111-4.
- Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol.* 2003;170:26-34.
- Montoya Martinez G, Otero Garcia JM, Lopez Samano V, Gonzalez Martinez J, Serrano Brambilla E. Penile necrosis: a review of 18 cases at the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI. *Arch Esp Urol.* 2006;59:571-6.
- Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanam GR. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood.* 2000;95:78-82.
- Molina I, Bejany D, Lynne CM, Politano VA. Diluted epinephrine solution for the treatment of priapism. *J Urol.* 1989;141:1127-8.
- Gbadoe AD, Atakouma Y, Kusiaku K, Assimadi JK. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child.* 2001;85:52-3.
- Martinez Portillo F, Hoang-Boehm J, Weiss J, Alken P, Juenemann K. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. *Eur Urol.* 2001;39:20-3.
- Steers WB, Selby JB Jr. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. *J Urol.* 1991;146:1361-3.
- Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. *Am J Med.* 2002;113:252.
- Ravindran RS, Dryden GE, Somerville GM. Treatment of priapism with ketamine and physostigmine. *Anesth Analg.* 1982;61:705-7.
- Appadu B, Calder I. Ketamine does not always work in treatment of priapism. *Anaesthesia.* 1991;46:426-7.
- Baruchel S, Rees J, Bernstein ML, Goodyer P. Relief of sickle cell priapism by hydralazine. Report of a case. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993;15:115-6.
- Russell JM, MacGregor RJ, Watson L. Prazosin and priapism. *Med J Aust.* 1985;143:321.
- Francis RB. Large-vessel occlusion in sickle cell disease: pathogenesis, clinical consequences, and therapeutic implications. *Med Hypotheses.* 1991;35:88-95.
- McHardy P, McDonnell C, Lorenzo AJ, Salle JL, Campbell FA. Management of priapism in a child with sickle cell anemia; successful outcome using epidural analgesia. *Can J Anaesth.* 2007;54:642-5.
- Burnett AL, Musicki B, Jin L, Bivalacqua TJ. Nitric oxide/ redox-based signaling as a therapeutic target for penile disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2006;10:445-57.
- Khoriaty N, Schick E. Surgery for priapism. *J Urol (Paris).* 1980;86:283-91.
- Bachir D, Virag R, Lee K, Belloy M de Montalembert M, Denis L, et al. Prevention and treatment of erectile disorders in sickle cell disease. *Rev Med Interne.* 1997; 18 Suppl 1:46s-51s.
- Ahmed I, Shaikh NA. Treatment of intermittent idiopathic priapism with oral terbutaline. *Br J Urol.* 1997;80:341.
- Okpala I. Investigational agents for sickle cell disease. *Expert Opin Investing Drugs.* 2006;15:833-42.
- Saad ST, Lajolo C, Gilli S, Marques Junior JF, Lima CS, Costa FF, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxiurea. *Am J Hematol.* 2004;77:45-9.
- Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology.* 2006;67:1043-8.
- Stock JA, Kaplan GW. Ketoconazole for prevention of postoperative penile erections. *Urology.* 1995;45:308-9.
- Evans KC, Peterson AC, Ruiz HE, Costabile RA. Use of oral ketoconazole to prevent post-operative erections following penile surgery. *Int J Impot Res.* 2004;16:346-9.

Correspondência:

Lisieux Eyer de Jesus
Rua Presidente Domiciano 52/801
CEP 24210-270 - Niterói, RJ
Tel.: (21) 2622.3843, (21) 9985.9737
E-mail: lisieux@uol.com.br