



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA RAQUEL OLIVEIRA CASTELA

***TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL EM
DOENTES SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA
RADICAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR ARNALDO JOSÉ DE CASTRO FIGUEIREDO
DR. BELMIRO ATAÍDE DA COSTA PARADA**

FEVEREIRO/2012

***TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL EM
DOENTES SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA
RADICAL***

ARTIGO DE REVISÃO

Joana Raquel Oliveira Castela

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra

Prof. Doutor Arnaldo José de Castro Figueiredo

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dr. Belmiro Ataíde da Costa Parada

Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMO | 5 |
| ABSTRACT | 7 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 9 |
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. OBJECTIVOS..... | 13 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 13 |
| 4. EPIDEMIOLOGIA | 15 |
| 4.1. Factores preditivos da recuperação da função eréctil após prostatectomia radical . | 15 |
| 5. FISIOLOGIA DA ERECÇÃO E CONCEITOS ANATÓMICOS | 18 |
| 5.1. Conceitos anatómicos | 18 |
| 5.2. Fisiologia da erecção | 19 |
| 6. FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL | 22 |
| 7. TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL | 26 |
| 7.1. Reabilitação peniana..... | 27 |
| 7.1.1. Argumentos a favor e contra a reabilitação peniana | 32 |
| 7.2. Inibidores das fosfodiesterases tipo 5..... | 33 |
| 7.2.1. Noções gerais sobre os inibidores das fosfodiesterases tipo 5 | 33 |
| 7.2.2. Utilização dos inibidores das fosfodiesterases tipo 5 no tratamento da disfunção eréctil após prostatectomia radical | 35 |
| 7.2.3. Ciência Básica – Papel dos inibidores das fosfodiesterases na disfunção eréctil após prostatectomia radical..... | 36 |
| 7.2.4. Ensaio Clínico - Papel dos inibidores das fosfodiesterases na disfunção eréctil após prostatectomia radical..... | 39 |
| 7.3. Injecções intracavernosas | 44 |
| 7.3.1. Noções gerais sobre as Injecções intracavernosas | 44 |
| 7.3.2. Papel das injecções intracavernosas na disfunção eréctil após prostatectomia radical..... | 46 |
| 7.4. Alprostadil intra-uretral | 48 |
| 7.4.1. Noções gerais sobre o alprostadil intra-uretral..... | 48 |
| 7.4.2. Papel do alprostadil intra-uretral na disfunção eréctil após prostatectomia radical..... | 49 |

| | | |
|--------|---|----|
| 7.5. | Dispositivos de vácuo | 51 |
| 7.5.1. | Noções gerais sobre os dispositivos de vácuo..... | 51 |
| 7.5.2. | Papel dos dispositivos de vácuo na disfunção eréctil após prostatectomia radical..... | 53 |
| 7.6. | Associações terapêuticas | 57 |
| 7.6.1. | Injecções intracavernosas e Inibidores das fosfodiesterases tipo 5..... | 57 |
| 7.6.2. | Alprostadil intra-uretral e Inibidores das fosfodiesterases tipo 5..... | 58 |
| 7.6.3. | Dispositivos de vácuo e Inibidores das fosfodiesterases tipo 5 | 58 |
| 7.7. | Próteses penianas..... | 59 |
| 7.8. | Tratamentos futuros para a disfunção eréctil após prostatectomia radical..... | 61 |
| 7.8.1. | Novos inibidores das fosfodiesterases tipo 5 | 61 |
| 7.8.2. | Terapêuticas de Neuromodulação | 61 |
| 8. | CONCLUSÃO | 65 |
| 9. | BIBLIOGRAFIA | 67 |

RESUMO

Introdução

A prostatectomia radical é considerada, desde há várias décadas, como o tratamento *standard* nos doentes com cancro da próstata localizado e expectativa de vida ≥ 10 anos. Porém, apesar dos avanços das técnicas cirúrgicas e dos óptimos resultados obtidos no controlo do cancro e preservação da função urinária, a disfunção eréctil persiste como uma das complicações mais prevalentes e com maior impacto na qualidade de vida dos doentes submetidos a prostatectomia radical.

Objectivos

Com o objectivo de abordar os aspectos mais importantes da epidemiologia, fisiopatologia, tratamento e últimos avanços da ciência na procura de novas terapêuticas para os doentes com disfunção eréctil após prostatectomia radical, procedeu-se à revisão sistemática da literatura científica disponível. Nesse sentido, foi efectuada uma extensa pesquisa de artigos científicos originais e de revisão na Pubmed/Medline (1991-2011) e noutras fontes bibliográficas de relevo.

Desenvolvimento

A disfunção eréctil secundária à prostatectomia radical tem sido atribuída à lesão temporária dos nervos cavernosos (neuropraxia), com subsequente hipóxia cavernosa, apoptose das células do músculo liso e células endoteliais, fibrose e disfunção veno-oclusiva. Uma das abordagens mais promissoras no tratamento da disfunção eréctil após prostatectomia radical assenta no conceito da reabilitação peniana. Esta consiste na utilização precoce de fármacos ou dispositivos que, ao impedir o desenvolvimento das alterações fisiopatológicas acima referidas, maximiza a recuperação da função eréctil. No

entanto, apesar dos modelos animais serem consistentes relativamente aos benefícios da reabilitação peniana, os ensaios clínicos não são ainda conclusivos.

Das modalidades terapêuticas actualmente disponíveis os inibidores das 5-fosfodiesterases constituem habitualmente o tratamento de primeira linha nesta população de doentes. Quando não há resposta a esta classe de fármacos ou quando estão contra-indicados recorre-se habitualmente à aplicação intra-uretral ou intracavernosa de agentes vasoactivos. Em alternativa, podem ser utilizados os dispositivos de vácuo, eficazes, não invasivos e com bom custo-benefício. A implantação de uma prótese peniana está reservada para os doentes refractários aos tratamentos de primeira e segunda linha, ou que pretendam uma solução permanente. Contrariamente às restantes terapêuticas referidas, as próteses penianas não devem ser encaradas enquanto modalidade de reabilitação peniana.

Conclusão

Apesar de promissora, continua a verificar-se uma grande indefinição quanto ao papel da reabilitação peniana na prática clínica, pelo que são necessários mais estudos para assegurar a sua eficácia e identificar os regimes terapêuticos mais adequados. De igual modo, deve continuar a apostar-se no desenvolvimento de terapias inovadoras, com bons perfis de segurança, adesão e eficácia.

Palavras-chave

Disfunção eréctil, prostatectomia radical, reabilitação peniana, inibidores das fosfodiesterases tipo 5, alprostadil intracavernoso, alprostadil intra-uretral, dispositivos de vácuo, próteses penianas, neuromodulação.

ABSTRACT

Introduction

Radical prostatectomy has been considered, for several decades, as the standard treatment for patients with localized prostate cancer and life expectancy ≥ 10 years. However, despite the advances in surgical techniques and the excellent results obtained in cancer control and preservation of urinary function, erectile dysfunction persists as one of the most prevalent complications, with great impact in patients' quality of life, that undergo radical prostatectomy.

Objectives

In order to address the most important aspects of epidemiology, pathophysiology, treatment and recent advances of science in the search for new therapies for patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy, we proceeded to a systematic review of the available scientific literature. In this sense, it was carried out extensive research of original scientific articles and reviews on PubMed/Medline (1991-2011) and other reliable bibliographic sources.

Development

Erectile dysfunction secondary to radical prostatectomy has been attributed to temporary cavernous nerve injury (neuropraxia), with the subsequent cavernous hypoxia, smooth muscle cells and endothelial cells apoptosis, fibrosis and veno-occlusive dysfunction. One of the most promising approaches in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy is based on the concept of penile rehabilitation. This approach consists in the early use of drugs or devices, to prevent the development of the pathophysiological changes mentioned above, in order to maximize the recovery of erectile

function. However, although animal models are consistent about the benefits of penile rehabilitation, clinical trials are not yet conclusive.

Within the therapeutic modalities currently available, phosphodiesterase type 5 inhibitors are usually the first-line treatment in this patient population. When there is no response or this class of drugs is contraindicated, the application of intraurethral or intracavernosal vasoactive agents can be useful. Alternatively, it can be used vacuum devices that are effective, noninvasive and have good cost-effectiveness. The implantation of penile prostheses is reserved for patients who are refractory to first and second line treatment, or for those who want a permanent solution. Contrary to the other above-mentioned treatment, the penile prostheses should not be viewed as a method of penile rehabilitation.

Conclusion

Although promising, there is still a great uncertainty about the role of penile rehabilitation in clinical practice. Therefore more studies are needed to ensure their effectiveness and identify the most appropriate therapeutic regimens. Similarly, it is essential to continue investing in the development of innovative therapies with good safety profiles, compliance and effectiveness.

Keywords

Erectile dysfunction, radical prostatectomy, penile rehabilitation, phosphodiesterase type 5 inhibitors, intracavernosal alprostadil, intraurethral alprostadil, vacuum devices, penile prostheses, neuromodulation.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIU – alprostadil intra-uretral

AMPc – adenosina monofosfatada cíclica

APA – artérias pudendas acessórias

CE – células endoteliais

CML – células do músculo liso

CPE – células progenitoras endoteliais

DCV – dispositivo de constrição de vácuo

DE – disfunção erétil

DEV – dispositivo de erecção de vácuo

DV – dispositivo de vácuo

EDITS – *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction*

eNOS – sintetase do óxido nítrico endotelial

EPO – eritropoietina

ETB – endotelina tipo B

ET-1 – endotelina-1

FE – função erétil

FNV – feixes neurovasculares

GC – enzima guanilciclase

GMPc – guanosina monofosfatada cíclica

IIC – injeções intracavernosas

IIEF – *International Index of Erectile Function*

iNOS – sintetase do óxido nítrico induzível

NC – nervos cavernosos

NCI – *National Cancer Institute*

nNOS – sintetase do óxido nítrico neuronal

NO – óxido nítrico

NOS – sintetase do óxido nítrico

PDE5 – fosfodiesterase tipo 5

PDE5-I – inibidores das fosfodiesterases tipo 5

PFN – preservação dos feixes neurovasculares

PGE-1 – prostaglandina E1

PIC/PAM – pressão intracavernosa/pressão arterial média

PO₂ – pressão parcial de oxigénio

PR – prostatectomia radical

PRPFN – prostatectomia com preservação dos feixes neurovasculares

PRSPFN – prostatectomia sem preservação dos feixes neurovasculares

PSA – *Prostate-specific Antigen*

RP – reabilitação peniana

SEP – *Sexual Encounter Profile*

SHIM – *Sexual Health Inventory for Men*

SPFN – sem preservação dos feixes neurovasculares

TGF-β1 – factor de transformação do crescimento β1

1. INTRODUÇÃO

O cancro da próstata representa a neoplasia maligna sólida mais comum no sexo masculino, e a segunda causa de morte oncológica na maioria dos países ocidentais [1, 2]. Na Europa, no ano de 2008, estimou-se a existência de cerca de 382.000 novos casos e 89.000 mortes causadas por este tumor [3]. Em 2010, o *National Cancer Institute* (NCI) estimou que nos Estados Unidos da América 217.730 homens seriam diagnosticados e 32.050 faleceriam de cancro da próstata. Ainda de acordo com o NCI, 1 em cada 6 homens será diagnosticado com este cancro nalgum momento da sua vida. Destes casos, cerca de 80% serão detectados numa fase localizada da doença, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos próxima dos 100% [4].

Em relação ao tratamento, encontram-se disponíveis diversas opções para as formas localizadas da doença, que incluem: prostatectomia radical (PR), radioterapia externa, braquiterapia, hormonoterapia, crioterapia e vigilância activa/”*watchful waiting*” [5]. Contudo, a PR continua a ser considerada, pela maioria dos urologistas, como o tratamento *standard* nos doentes com cancro da próstata localizado e com expectativa de vida igual ou superior a 10 anos [5]. A PR apresenta bons resultados a longo termo, ao reduzir a mortalidade específica da doença, a mortalidade global e o risco de progressão local e metastização. Quando em comparação com a opção terapêutica vigilância activa/”*watchful waiting*”, Bill-Axelsson *et al.* (2005) demonstraram que apesar de não se verificarem diferenças significativas relativamente ao risco de morte ao fim de dez anos, existe uma franca superioridade da PR na redução do risco de progressão local e metastização [6]. Consequentemente, os doentes apresentam uma tendência crescente para optar pelo

tratamento activo, sendo a PR o tratamento mais praticado nas formas localizadas da doença. Estima-se que mais de 60.000 homens são submetidos, todos os anos, a esta intervenção [7].

No entanto, o tratamento cirúrgico deste tumor condiciona graves repercussões na qualidade de vida dos doentes, com destaque para a incontinência urinária e disfunção eréctil (DE) [5]. Com a introdução da prostatectomia radical com preservação dos feixes neurovasculares (PRPFN), descrita por Walsh e Donker em 1982, a incontinência urinária total e de stress diminui para valores inferiores a 10% [5, 8]. A sua introdução propiciou, de igual modo, uma melhoria significativa na função sexual pós-operatória em doentes bem seleccionados, embora exista uma grande discrepância nos resultados publicados [7]. Na última década as chamadas técnicas minimamente invasivas, nomeadamente prostatectomia laparoscópica e robótica, tornaram-se particularmente populares. No entanto, estas enfrentam os mesmos problemas que a PR aberta, permanecendo um desafio a preservação da função eréctil (FE) [9]. Efectivamente, apesar dos avanços das técnicas cirúrgicas e dos óptimos resultados obtidos no controlo do cancro e preservação da função urinária, a DE persiste como uma das complicações mais prevalentes nos doentes submetidos à PR.

Este tema tem adquirido uma importância crescente, uma vez que com a difusão do teste de *Prostate-specific antigen* (PSA) no final da década de 80, as formas localizadas da doença e tumores de baixo volume tornaram-se particularmente prevalentes em doentes mais jovens, com taxas de sobrevivência a longo prazo mais elevadas [10]. Deste modo, estes doentes estão sujeitos a lidar, por um longo período de tempo, com as eventuais sequelas da PR, que se reflectem em graves consequências na sua qualidade de vida [11]. Com efeito, a DE está descrita como um dos factores de risco mais importantes e com maior impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, 24 meses após o tratamento primário do cancro da próstata (Penson e Litwin, 2003) [12].

Para além da DE, os doentes submetidos a PR apresentam perda de ejaculação, e podem referir diminuição do prazer orgásmico e da libido, ou seja, disfunção sexual [7]. No entanto, este artigo de revisão irá focar-se, essencialmente, na DE dos doentes prostatectomizados e no seu respectivo tratamento. Uma vez que um dos maiores problemas inerentes à DE após PR prende-se com a drástica diminuição da qualidade de vida dos doentes mais jovens, existe um crescente interesse por parte da comunidade científica no estudo mais aprofundado da fisiopatologia e profilaxia da patologia em questão, que será de igual modo, abordado ao longo deste trabalho.

2. OBJECTIVOS

Este artigo de revisão tem como objectivo expor os aspectos mais relevantes da epidemiologia, fisiopatologia e tratamento da disfunção eréctil nos doentes submetidos a prostatectomia radical. Relativamente a este último tópico, irá destacar-se o papel da reabilitação peniana enquanto modalidade terapêutica e abordar-se-á, sucintamente, potenciais tratamentos a aplicar futuramente nesta população de doentes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O método utilizado para a elaboração deste artigo consistiu numa extensa revisão de artigos científicos originais e de revisão na Pubmed/Medline, entre 1991 e 2011, em língua inglesa, usando os seguintes termos: *erectile dysfunction*, *radical prostatectomy*, *penile*

rehabilitation, “pharmacological management”, phosphodiesterase type 5 inhibitors, intracavernosal alprostadil, intraurethral alprostadil, vacuum devices, penile prostheses, neuromodulation, em várias combinações. Adicionalmente, foram consultados livros e sites especializados na área e relevantes para a temática.

4. EPIDEMIOLOGIA

A DE é definida como a incapacidade persistente ou recorrente de um homem para alcançar e/ou manter uma erecção peniana suficiente para a prática sexual [13].

A sua incidência após PR apresenta valores muito díspares na literatura, podendo variar desde valores inferiores a 10% até 100% [9]. Burnett *et al.* (2007) reportam taxas de DE completa de 26-100%, ao passo que a DE parcial é encontrada em 16-48% dos doentes prostatectomizados [14]. Tal *et al.* (2009), numa revisão exaustiva da literatura, identificaram 42% de casos de DE em doentes submetidos a PR [15].

As razões inerentes a tal discrepância são atribuídas a variações das características do tumor primário e da função sexual pré-operatória, técnica cirúrgica escolhida e experiência do cirurgião, bem como da duração do período de acompanhamento do doente, e qualidade das metodologias de estudo para a avaliação da prevalência e severidade da DE [9, 16]. De igual modo, a inconsistência na definição de FE adequada e na definição da qualidade e consistência da erecção, contribuem também para esta disparidade.

4.1. Factores preditivos da recuperação da função eréctil após prostatectomia radical

A recuperação da FE é um processo multifactorial que depende de diversas variáveis, nomeadamente do grau de preservação dos feixes neurovasculares (FNV), experiência do cirurgião, da idade do doente, estado da FE pré-operatória e da presença de co-morbilidades.

Nos estudos em que foi descrita a preservação dos feixes neurovasculares (PFN), a recuperação da FE adequada para a prática sexual foi alcançada em 50% dos casos [22]. A recuperação da FE após PR, por urologistas experientes em centros de excelência varia entre os 40 e 85%. Para a maioria dos urologistas, o restabelecimento da FE situa-se entre os 9 e os 40% [23]. Posto isto, pode-se afirmar que a técnica cirurgica e a experiência do urologista constituem factores determinantes na preservação/recuperação da FE pós-operatória.

Paralelamente, a recuperação da FE após PRPFN correlaciona-se de forma inversa com o avançar da idade do doente. Penson *et al.* (2005) referem que 61% dos doentes submetidos a PRPFN bilateral, com idades compreendidas entre os 39 e 54 anos, apresentaram erecções adequadas para a prática sexual. Em contrapartida, o valor decresce para as faixas etárias superiores, sendo de 49% para os doentes dos 55 aos 59 anos, de 44% dos 60 aos 64 anos e de apenas 18% para idades superiores a 65 anos [17].

Os doentes que referem algum grau de DE pré-operatória ou que estejam previamente medicados com inibidores das fosfodiesterases tipo 5 (PDE5-I) têm maior risco de desenvolver DE severa pós-PR, independente da técnica cirurgica utilizada [18]. Com efeito, a DE pode pré-existir num número significativo de casos, incluindo doentes jovens. Assim, é importante avaliar no período pré-operatório se existe algum grau de DE, com recurso a questionários válidos, como o *International Index of Erectile Function* (IIEF) ou o *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM) [19-21]. Os *cut-offs* utilizados para definir uma FE normal são de 26 para o IIEF e de 21 para o SHIM, embora muitos homens com valores inferiores a 26 para o IIEF e 21 para o SHIM estejam satisfeitos com a sua FE [21]. Esta avaliação assume maior importância nos doentes mais jovens, cujo diagnóstico, como já foi previamente referido, tem vindo a aumentar nas últimas décadas. A presença de comorbilidades, tais como, diabetes mellitus, hipertensão arterial, aterosclerose, tabagismo e

doenças cardiovasculares prejudicam também a recuperação de erecções espontâneas no período pós-operatório, já que podem afectar a hemodinâmica peniana [13].

Na Tabela 1 encontra-se sintetizado o previamente exposto, e são igualmente referidos outros factores preditivos da recuperação da FE pós-operatória.

| Factores | Parâmetros | Factores favoráveis | Factores desfavoráveis |
|--|--|----------------------|----------------------------|
| Relacionados com o cancro da próstata | Grau | Baixo | Alto |
| | Estádio | ≤ T2 | ≥ T3 |
| | Localização | Confinado à próstata | Avançado |
| Relacionados com o doente | Idade | ≤ 65anos | > 65anos |
| | Co-morbilidades | Ausentes | Presentes |
| | Renda familiar | > US\$30.000 | |
| | Reabilitação peniana | Precoce | Tardia/Sem reabilitação |
| | Aconselhamento | Sim | Não |
| Relacionados com a cirurgia | Grau de preservação nervosa | Bilateral | Unilateral/Sem preservação |
| | Intervalo desde a PR | >12meses | <12meses |
| Relacionados com a função eréctil pré-cirúrgica | <i>Sexual Health Inventory for Men score</i> | ≥15 | <15 |

Tabela 1. Factores preditivos da recuperação da função eréctil após PR. Adaptado de [13].

O intervalo de tempo necessário para a recuperação funcional apresenta, de igual modo, um certo grau de indefinição na literatura. Mulhall *et al.* (2010) referem que esse período está compreendido entre os 6 a 36 meses, havendo uma recuperação para a maioria dos doentes dentro de 12 a 24 meses após a PR [21]. Em contrapartida, outros autores defendem que a FE pós-operatória pode demorar cerca de 4 anos a ser restabelecida, mesmo em doentes jovens, com ausência de disfunção prévia à cirurgia e submetidos a PRPFN bilateral [24]. Adicionalmente, 20-80% destes doentes poderá nunca voltar a apresentar uma FE normal [24].

5. FISIOLOGIA DA ERECCÃO E CONCEITOS ANATÓMICOS

5.1. Conceitos anatómicos

Será feita uma abordagem inicial sucinta à anatomia dos nervos cavernosos (NC) e artérias pudendas acessórias (APA), visto serem os elementos mais frequentemente implicados na fisiopatologia da DE pós-PR.

Nas últimas décadas, tem-se verificado um desenvolvimento nos conhecimentos anatómicos relativos à pélvis e em particular sobre os NC, com papel preponderante na FE. Um avanço importante foi concedido por Walsh *et al.* (1982), que descreveram a inervação autonómica dos corpos cavernosos em fetos e recém-nascidos, para elucidar o papel dos factores neurogénicos na DE após PR [8].

Os NC, que se ramificam do plexo pélvico, são acompanhados por artérias e veias capsulares da próstata, formando no seu conjunto os chamados FNV. Os FNV localizam-se ao longo da margem postero-lateral da próstata, bilateralmente, entre a camada visceral da fâscia endopélvica e a fâscia prostática (Figura 1). Porém, alguns estudos mais recentes demonstraram que o curso dos FNV poderá ser mais complexo do que previamente se pensou e que, fibras nervosas pertencentes aos FNV poderão estar espalhadas por toda a cápsula prostática. Deste modo, alguns autores defendem modificações da técnica de PFN, sugerindo uma PR intra-fascial, de forma a maximizar a preservação de fibras nervosas [9, 16].

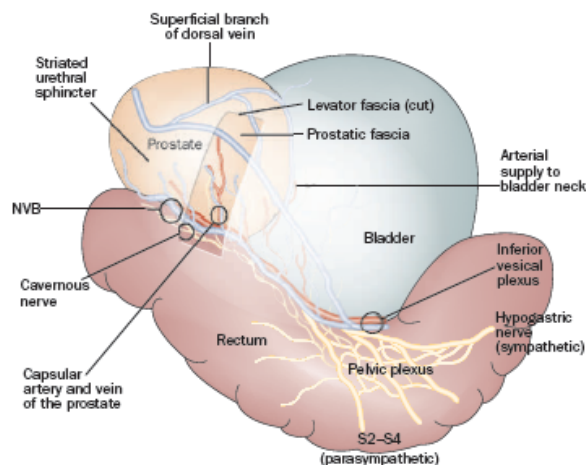


Figura 1. Ilustração das relações anatómicas entre a próstata e os FNV [9].

Por sua vez, as APA são tipicamente divididas em dois grupos: APA laterais, que cursam lateralmente à próstata, e as APA apicais, que emergem através das fibras do elevador do ânus, próximo da região apical da próstata [22]. A sua presença é inconstante, estando presente em 4 a 75% dos homens, consoante o método de identificação utilizado. Com efeito, a sua identificação é superior na PR laparoscópica, após dissecação cadavérica e com a utilização da arteriografia [22, 24]. Vários estudos comprovaram que as APA desempenham um papel importante no fornecimento sanguíneo dos corpos cavernosos [22].

5.2. Fisiologia da erecção

De forma a melhor compreender a fisiopatologia da DE pós-PR, bem como os mecanismos de acção de alguns dos fármacos disponíveis para o seu tratamento, é importante rever alguns conceitos básicos da fisiologia da erecção.

A erecção peniana é um fenómeno fisiológico complexo mediado pela interacção de vários factores neurovasculares, hormonais e psicológicos [25]. Inicia-se através de uma integração supra-espinhal de estímulos excitatórios, processados ao longo da medula

espinhal até ao centro parassimpático sagrado. A transmissão de impulsos dos nervos parassimpáticos pélvicos é directamente responsável pelo desencadear da resposta eréctil no pénis. Este estímulo neuronal conduz à libertação de substâncias vasoactivas, nomeadamente de óxido nítrico (NO), produzidas pelos neurónios não-adrenérgicos não-colinérgicos e pelas células endoteliais (CE) [1]. O NO, potente vasodilatador e fundamental para o relaxamento do músculo liso e do leito vascular do corpo cavernoso, é formado a partir de L-arginina pela sintetase do NO (NOS), disponível em 3 isoformas: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e induzível (iNOS). A primeira isoforma é principalmente responsável pelo relaxamento imediato do corpo cavernoso, enquanto que a eNOS é essencial à sua manutenção [1, 26].

O NO difunde-se nas células do músculo liso (CML) das trabéculas cavernosas e activa a enzima guanilciclase (GC), que conduz a um aumento dos níveis intracelulares de guanosina monofosfatada cíclica (GMPc). O GMPc actua como mensageiro secundário, activando proteínas cinases intracelulares, que condicionam a abertura de canais de potássio e encerramento dos canais de cálcio, com subsequente hiperpolarização do músculo liso. Este processo culmina numa redução citosólica de cálcio e subsequente relaxamento da musculatura lisa. A via do GMPc/NO é regulada pela acção da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), uma enzima que metaboliza de forma selectiva o GMPc, com subsequente detumescência peniana. Existem ainda outras vias responsáveis pelo relaxamento do músculo liso peniano, nomeadamente através da activação dos receptores prostanóides e da via de sinalização da adenosina monofosfatada cíclica (AMPc) (Figura 3) [1, 27, 28].

Os eventos acima descritos permitem o aumento rápido do fluxo sanguíneo para o pénis, relaxamento do músculo liso dos sinusóides cavernosos, que se enchem de sangue e se expandem, aumento da pressão intracavernosa, e redução do retorno venoso por compressão dos plexos venosos contra a túnica albugínea – veno-oclusão (mecanismo que

permite a manutenção da erecção). Este processo hemodinâmico conduz ao estabelecimento da erecção, a qual se mantém até à ejaculação [1, 27, 28].

6. FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL

A PR, a realizar em doentes seleccionados, consiste na excisão radical da próstata com o objectivo de alcançar um controlo tumoral completo. Tal procedimento implica uma excisão cuidadosa e precisa da totalidade do cancro presente no tecido prostático, procurando assegurar a integridade das estruturas anatómicas responsáveis pela continência urinária e FE. Por conseguinte, de forma a preservar a FE é necessária a aplicação de uma rigorosa técnica de PFN [16]. A aplicação de uma técnica de PFN bilateral associa-se a uma recuperação da FE pós-operatória (espontaneamente ou assistida pelos PDE5-I) mais favorável em comparação com a técnica unilateral; paralelamente, ambas as técnicas de PFN, uni ou bilateral, apresentam uma melhor recuperação da FE comparativamente ao procedimento sem preservação dos feixes neurovasculares (SPFN) [22].

A PR condiciona a DE ao afectar os mecanismos neurovasculares responsáveis pela iniciação da resposta eréctil [13].

A FE fica comprometida imediatamente após a PR, advogando-se que seja secundária à lesão temporária dos NC, conhecida como neuropraxia [29]. A neuropraxia pode resultar de múltiplos factores, tais como, estiramento nervoso durante a retracção prostática, secção nervosa, lesão térmica secundária à electrocauterização, isquémia dos nervos devido à lesão das APA por técnicas hemostáticas durante a remoção da próstata, e efeito inflamatório local por trauma cirúrgico [5]. Apesar de uma dissecação com PFN meticulosa é inevitável que ocorra algum grau de neuropraxia, dada a proximidade dos NC à glândula prostática. Como consequência dessa neuropraxia, verifica-se a perda de erecções diurnas e nocturnas, as quais se associam a um estado permanente de hipóxia cavernosa,

com eventual progressão para fibrose e em última instância para disfunção veno-oclusiva cavernosa – **DE venogénica** [24, 29]. De acordo com Mulhall *et al.* (2002), o risco de disfunção veno-oclusiva aumenta ao longo do tempo, com pico aos 12 meses de pós-operatório, altura em que apresenta uma incidência de cerca de 50%. Paralelamente acompanha-se por uma menor capacidade de recuperação de erecções funcionais e menor resposta aos PDE5-I quando em comparação com os doentes com hemodinâmica eréctil normal. Com efeito, apenas 8% dos doentes com disfunção veno-oclusiva apresentaram recuperação de erecções de forma natural no pós-operatório [30]. Os dados obtidos a partir de estudos em modelos animais permitiram verificar que o referido estado de hipóxia está envolvido na apoptose das CML e CE, acumulação de colagénio (especialmente colagénio I e III) e desenvolvimento de fibrose [31]. Os processos referidos associam-se a uma expressão excessiva de citocinas fibrogénicas. O factor de transformação do crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) constitui uma das citocinas em questão, estando envolvido na produção de colagénio com consequente génese de fibrose, e culminando eventualmente em disfunção veno-oclusiva [29]. A seu turno, a síntese de endotelina-1 (ET-1), potente constritor do músculo liso peniano e péptido pró-fibrótico, é estimulada pelo TGF- $\beta 1$, bem como em situações de hipóxia prolongada. Em contrapartida, a prostaglandina E1 (PGE-1) e AMPc inibem o TGF- $\beta 1$ e subsequente formação de colagénio, sendo suprimidas em condições de hipoxémia [9, 22, 24, 29, 31]. O pénis no estado flácido apresenta uma pressão parcial de oxigénio (PO_2) de 35 a 40mmHg, o que aumenta a propensão para a produção de citocinas fibrogénicas; ao passo que o estado erecto condiciona um aumento da oxigenação, com uma PO_2 de 75 a 100mmHg, com aumento da produção de prostanóides e AMPc. Nos doentes submetidos a PR perde-se o equilíbrio entre os estados flácido e erecto, responsável pela manutenção da integridade do tecido eréctil, adquirindo o pénis um estado de flacidez não

antagonizada, que predispõe há formação das citocinas fibrogénicas com todas as consequências que daí advêm [22, 32].

Para além da importância inequívoca da preservação nervosa durante a PR, um número significativo de estudos evidenciou o potencial papel que a **insuficiência arterial** poderá desempenhar no desenvolvimento de DE pós-operatória [16, 24, 25, 33]. Os dados actualmente disponíveis demonstraram que a lesão durante a cirurgia das artérias que irrigam os corpos cavernosos, tais como as APA, pode comprometer de forma significativa uma eficiente oxigenação do tecido eréctil peniano [16]. Se a essa lesão se associar lesão nervosa, pode desenvolver-se um estado de hipóxia intensificada que, eventualmente, culmina em apoptose das CML [29]. De igual modo, Rogers *et al.* (2004) observaram que a preservação das APA pode condicionar uma melhor recuperação da função sexual (93% no grupo com preservação das APA em contraste com 70% do grupo sem preservação), e um menor intervalo de recuperação (6 *versus* 12 meses) [34]. Neste contexto, tem sido advogada uma rigorosa preservação das APA [16, 35]. De notar que, a DE secundária à secção das APA, que podem constituir o único fornecimento sanguíneo uni ou bilateral dos corpos cavernosos, é conhecida como **DE arteriogénica** [35]. Esta temática tem suscitado interesse crescente por parte dos investigadores, sendo ainda necessário definir, de forma mais precisa, o seu contributo na fisiopatologia da DE pós-PR.

Os mecanismos fisiopatológicos acima referidos, particularmente devido a fenómenos de fibrose [5], podem conduzir a um encurtamento peniano progressivo [24]. Os doentes que recuperam precocemente a função sexual parecem estar protegidos contra o desenvolvimento de fibrose e subsequente encurtamento peniano [24].

De referir ainda que, a Doença de *Peyronie* apresenta uma maior frequência em doentes prostatectomizados em comparação com a população em geral, com uma incidência

de cerca de 16% [35]. Uma vez que, não foi identificada uma relação directa entre a cirurgia em si e o desenvolvimento desta patologia, especula-se que as curvaturas penianas resultem de relações sexuais com pénis num estado relativamente flácido com subsequente lesão da túnica albugínea [35].

Em suma, a fisiopatologia da DE após PR é um processo multifactorial, que à luz dos conhecimentos actuais pode ser sumarizado com base no exposto na Figura 2.

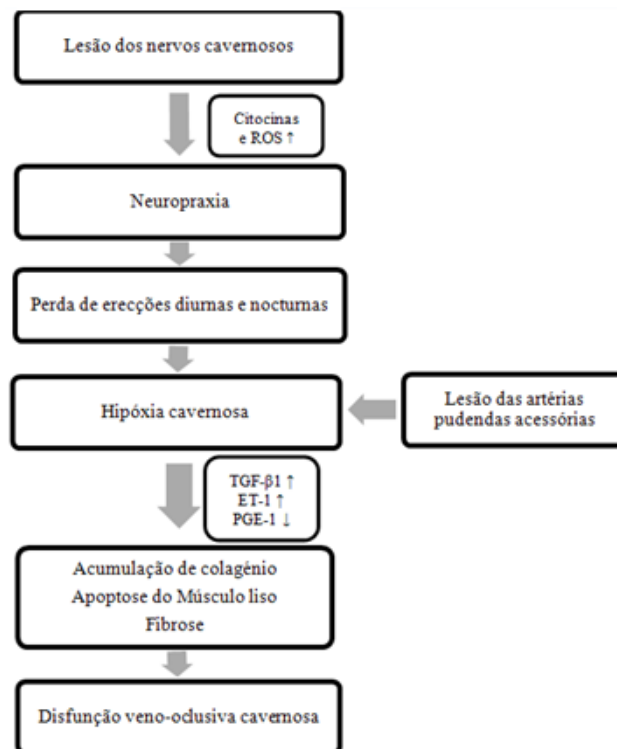


Figura 2. Fisiopatologia da DE após PR (ROS – *reactive species of oxygen*). Adaptado de [24].

7. TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL

O tratamento da DE evoluiu de forma significativa nos últimos 25 anos com a introdução de uma série de opções terapêuticas notáveis [33]. Esse desenvolvimento foi possibilitado por um melhor entendimento da fisiologia da erecção, da fisiopatologia da DE e das interacções com neurotransmissores centrais e periféricos. A descoberta do papel do NO, enquanto neurotransmissor do tecido cavernoso, constituiu um dos maiores avanços nesse sentido [25].

De um modo geral, é possível definir seis opções de tratamento para DE após PR (Tabela 2). Os inibidores das 5-fosfodiesterases (PDE5-I) constituem habitualmente o tratamento de primeira linha, sendo o sildenafil o mais extensivamente estudado nos doentes pós-prostatectomizados [9, 24, 25]. Quando não há resposta a esta classe de fármacos ou quando estão contra-indicados recorre-se aos tratamentos de segunda linha, que incluem a aplicação intra-uretral ou intracavernosa de agentes vasoactivos [9, 35-37]. Em alternativa, podem ser utilizados os dispositivos de vácuo (DV), eficazes, não invasivos e com bom custo-benefício [9, 38]. A implantação de uma prótese peniana está reservada para os doentes refractários aos tratamentos de primeira e segunda linha, ou que pretendam uma solução permanente [13, 35]. As associações terapêuticas constituem, de igual modo, uma opção viável [25].

As opções terapêuticas referidas podem ser divididas em dois grupos: os agentes farmacológicos e os não farmacológicos. Por sua vez, os agentes farmacológicos podem ser subdivididos consoante a via de administração: oral, intracavernosa ou intra-uretral (Tabela 2) [25].

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Agentes Farmacológicos<ol style="list-style-type: none">a. Oral<ol style="list-style-type: none">i. Inibidores das fosfodiesterases tipo 5b. Injecções intracavernosas<ol style="list-style-type: none">i. Prostaglandina E1 (PGE1) (alprostadil)ii. Papaverinaiii. Fentolaminaiv. Misturas (Trimix, Bimix)c. Alprostadil intra-uretral2. Agentes não-farmacológicos<ol style="list-style-type: none">a. Dispositivos de Vácuo3. Associação terapêutica4. Próteses Penianas |
|--|

Tabela 2. Opções de tratamento da DE em doentes submetidos a PR. Adaptado de [25].

7.1. Reabilitação peniana

Uma das abordagens mais promissoras no tratamento da DE após PR assenta no conceito da reabilitação peniana (RP). O termo “reabilitação peniana” foi introduzido pela primeira vez em 2006 por Briganti *et al.*, embora termos semelhantes, com significado análogo (tal como “reabilitação eréctil”), tenham sido previamente utilizados [9, 39]. De acordo com a definição actual, a RP consiste na utilização de fármacos (isoladamente ou em associação) ou dispositivos (isoladamente ou em associação com fármacos) nos estádios precoces da PR, de forma a maximizar a preservação de todos os componentes envolvidos no mecanismo eréctil local [9, 21, 33]. Esta intervenção precoce visa interromper o ciclo vicioso que se estabelece devido à perda de erecções diurnas e nocturnas pós-PR, que conforme já se referiu, condicionam um estado de hipóxia cavernosa, com subsequente apoptose das CML e CE, atrofia peniana e disfunção veno-oclusiva [9]. Posto isto, ao induzir a estimulação sexual precoce e consequente aumento do fluxo sanguíneo peniano,

promove-se a recuperação espontânea da FE e da actividade sexual sem assistência médica [33].

As **injecções intracavernosas (IIC)**, os **PDE5-I** (sildenafil, vardenafil, tadalafil), o **alprostadil intra-uretral (AIU)**, os **DV**, as **associações terapêuticas** e, mais recentemente, as terapêuticas neuromoduladoras compõem o conjunto de opções terapêuticas actualmente disponíveis para os programas de RP. Dentro destas opções terapêuticas, as IIC e os PDE5-I são os mais comumente utilizados [25, 33]. Na Tabela 3 estão presentes os possíveis mecanismos de acção das principais armas terapêuticas utilizadas presentemente na RP.

| | Mecanismo de acção provável |
|---|---|
| PDE5-I | Anti-apoptose Protecção endotelial |
| PGE1 (intracavernoso ou intra-uretral) | Oxigenação cavernosa Protecção endotelial Redução da deposição de colagénio |
| DV | Protecção endotelial Anti-fibrose |

Tabela 3. Mecanismo de acção provável das terapêuticas convencionais aplicadas na RP. Adaptado de [33].

O primeiro estudo em humanos a fundamentar a aplicação de RP após PR, foi um ensaio de distribuição aleatória, publicado em 1997, por Montorsi *et al.*. O estudo, realizado em doentes com cancro da próstata localizado submetidos a PRPFN (n=30), consistiu na comparação dos doentes que foram submetidos a tratamento com IIC de alprostadil (n=15; 3 vezes por semana, durante 12 semanas), com doentes que não foram sujeitos a qualquer tipo de terapêutica, apenas observação (n=15). Os doentes foram avaliados aos 6 meses, com base na história sexual, exame físico, eco-Doppler a cores das artérias cavernosas e registo das erecções nocturnas. Dos 15 doentes que utilizaram IIC, 12 completaram o estudo, 8 dos quais (67%) referiram a recuperação de erecções espontâneas suficientes para uma relação sexual satisfatória, em comparação com apenas 3 dos 15 doentes do grupo controlo (20%).

Os pacientes, que revelaram erecções pós-operatórias normais (excepto um doente), evidenciaram, de igual modo, erecções normais no registo nocturno, assim como hemodinâmica peniana normal ao Doppler. Dos doentes do grupo controlo que falharam na recuperação da FE, 53% mostravam disfunção veno-oclusiva no exame Doppler [40]. Apesar de apresentar limitações marcantes, este foi o primeiro ensaio de distribuição aleatória a sugerir a importância das erecções precoces após PR para a recuperação da FE [22]. As limitações que mais frequentemente lhe são associadas incluem: reduzido número de doentes envolvidos no estudo, não inclusão de parâmetros pré-operatórios, não aplicação de questionários validados e período de acompanhamento reduzido [5, 9, 13, 16, 22, 32, 41].

Similarmente, Brock *et al.* (2001) demonstraram que a utilização contínua de IIC de alprostadil promove a melhoria da hemodinâmica peniana e restaura as erecções espontâneas, quer parcial quer completamente, em doentes com DE arteriogénica pós-PRPFN [42]. Mulhall *et al.* (2005) conduziram um estudo sem distribuição aleatória de 132 doentes, em que compararam os que optaram por um programa de RP (grupo em reabilitação, n=58) com os que não se submeteram a qualquer programa (grupo sem reabilitação, n=74). Ao primeiro grupo, foi pedido para ter 3 erecções por semana com sildenafil ou, em caso de ausência de resposta a este fármaco, com IIC. A FE destes doentes foi comparada com o grupo sem reabilitação aos 18 meses pós-PR. O grupo em reabilitação evidenciou uma evolução mais favorável, com maior proporção de doentes com recuperação de erecções funcionais espontâneas, maior capacidade de resposta ao sildenafil e às IIC, menor percentagem de doentes com DE severa e menores doses de IIC necessárias para obter uma erecção com rigidez suficiente para a penetração [43]. Contudo, o estudo foi criticado por não incluir grupo placebo, pelo enviesamento na selecção dos doentes e pela não inclusão das desistências [41]. Em 2004, Schwartz *et al.*, demonstraram o impacto histológico do sildenafil ao nível do músculo liso dos corpos cavernosos em humanos. O

estudo incluiu um total de 40 doentes com cancro da próstata localizado submetidos a PR, nos quais se procedeu à primeira biópsia percutânea peniana imediatamente antes da incisão cirúrgica. Os doentes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um a receber 50mg de sildenafil (grupo 1, n=20) e o outro 100mg de sildenafil (grupo 2, n=20), com início após a remoção da sonda uretral e a administrar diariamente à noite, durante 6 meses. A segunda biópsia foi realizada aos 6 meses de pós-operatório, nos 21 doentes que completaram o estudo (11 doentes do grupo 1 e 10 doentes do grupo 2). No grupo 1 não se verificaram diferenças significativas do conteúdo do músculo liso cavernoso da segunda biópsia (52,67%) em relação à primeira (51,52%, $p<0,05$); no grupo 2 identificou-se um aumento significativo do conteúdo do músculo liso na segunda biópsia (56,85%) em comparação com a primeira (42,82%; $p<0,05$). Por conseguinte, conclui-se do estudo que a utilização precoce de sildenafil (50mg) permite preservar e inclusive aumentar (100mg) o conteúdo de músculo liso cavernoso, reforçando a importância de uma atitude terapêutica precoce após a PR [44].

Os resultados obtidos a partir de estudos animais sugerem que a RP é possível [24]. Em contrapartida, os ensaios clínicos têm apresentado dificuldades em comprovar/replicar os efeitos benéficos evidenciados pelos estudos laboratoriais [29]. Com efeito, e conforme já comprovado com base nos estudos acima referidos, a maioria dos estudos clínicos apresenta várias limitações metodológicas, nomeadamente, carácter retrospectivo, reduzido número de doentes, ausência de grupo controlo, reduzido período de acompanhamento e ausência de distribuição aleatória [2, 24], que influenciam a validade das conclusões obtidas. Posto isto, continua a não existir consenso por parte da comunidade científica relativamente à implementação das estratégias de RP no homem. De igual modo, permanece por definir qual a melhor altura para iniciar a RP, a frequência da sua aplicação (diariamente *versus* pontual), o melhor regime posológico (dose mínima *versus* dose máxima), a duração do programa e o tipo de estratégia terapêutica a aplicar (PDE5-I, IIC, AIU, DV ou associações terapêuticas).

Ainda não foram desenvolvidos estudos para comparar os diferentes programas de reabilitação disponíveis, pelo que não existem evidências suficientes que apoiem um programa específico em detrimento de outro [13, 21, 24]. No que diz respeito ao início e à frequência, alguns autores defendem que a utilização regular é preferível, com início o mais precoce possível, nomeadamente logo após a remoção da sonda uretral ou durante o primeiro mês de pós-operatório [33]. De igual modo, não existem publicações que comprovem os benefícios dos programas de RP em doentes submetidos a PR sem preservação dos NC. A RP poderá não melhorar a FE destes doentes, mas poderá contudo, prevenir o encurtamento peniano [29].

Os estudos actualmente disponíveis, relativamente ao modo como a maioria dos urologistas lidam com a DE pós-PR na sua prática clínica, são ainda escassos. Teloken *et al.* (2006) avaliaram o modo de actuação de 301 médicos de 41 países (membros de sociedades regionais e internacionais de Medicina Sexual) e constataram que 84% realizavam alguma forma de RP. As estratégias de reabilitação incluíam: PDE5-I (95,4%), IIC (75,2%), DV (30,2%) e AIU (9,9%). A maioria dos médicos (48,1%) iniciou o programa de RP imediatamente após a remoção da sonda uretral e 36,8% iniciou-o nos primeiros 4 meses após a PR. As razões para evitar a RP incluíam: custos elevados (50%), ausência de evidência científica (25%) ou falta de familiaridade com os programas de reabilitação (25%) [45]. Por sua vez, Giuliano *et al.* (2008) realizaram um inquérito nacional para avaliar a forma como os urologistas franceses (participação de 42% dos urologistas) lidam com a DE pós-PR. Concluíram com o estudo, que a maioria dos urologistas franceses adoptaram medidas de RP, e contrariamente ao esperado, as IIC constituíram a primeira linha de tratamento (prescritas em 39% dos casos para uso regular e em 30% dos casos em regime esporádico). Os autores apontaram como razões para esta maior utilização o facto de as IIC serem reembolsadas pelo Sistema Nacional de Saúde e por apresentarem uma eficácia bem

estabelecida. 79% dos urologistas iniciaram o programa de RP dentro dos 3 meses de pós-operatório; 20% recomendaram um tratamento durante 6 meses, 38% durante 1 ano e 33% por 2 anos [19].

7.1.1. Argumentos a favor e contra a reabilitação peniana

Com base no previamente exposto os argumentos que fundamentam a aplicação de um programa de RP podem resumir-se aos seguintes tópicos: 1) presença de um mecanismo de protecção da função endotelial e do músculo liso cavernoso; 2) modelos animais com resultados consistentes quanto aos benefícios dos programas de RP na resposta eréctil e 3) estudos em humanos sugestivos da importância da RP na melhoria da FE. De salientar ainda, que a RP assume um importante papel ao procurar atenuar o franco impacto negativo que a DE pós-PR acarreta na qualidade de vida do doente e da parceira [11, 31, 46].

Como argumentos contra destacam-se: os elevados custos dos programas de RP; o facto dos resultados obtidos a partir de modelos animais não se reflectirem obrigatoriamente em humanos; e dos estudos em humanos, actualmente disponíveis, apresentarem limitações significativas que não permitem qualquer tipo de conclusão definitiva relativamente aos eventuais benefícios desta estratégia [31, 46]. Abraham Morgentaler (2007), da Universidade de Harvard, enumerou uma série de argumentos que colocam em causa os principais pilares da RP. Primeiramente, questiona a teoria que defende que a RP reverte a hipóxia e isquémia crónica decorrentes da flacidez peniana típica do pós-operatório. Para o autor não existe razão para acreditar que um pénis flácido é hipóxico, apesar das permanentes tensões de oxigénio venoso a que está sujeito. Na realidade, o endotélio da totalidade das estruturas venosas do organismo é submetido permanentemente a níveis de oxigénio inferiores aos presentes no sangue arterial, sem daí advir qualquer consequência

nefasta. De igual modo, não crê que o tecido peniano esteja sujeito a um ambiente isquémico após PR, pois caso existisse isquémia seria plausível que esta evoluísse para necrose [11].

Uma vez que a melhor estratégia para a recuperação da FE está por definir, o *International Consensus of Sexual Medicine* (2009) recomenda que os médicos discutam com os doentes as taxas de prevalência da DE pós-PR, a sua fisiopatologia, os factores preditivos da recuperação da FE, as limitações e potenciais benefícios dos programas de RP com base na informação disponível na literatura, de modo a que os doentes possam tomar uma decisão sustentada [22].

Posto isto, é necessário desenvolver ensaios clínicos reprodutíveis, com distribuição aleatória, controlados, cujos resultados sejam replicáveis, de forma a confirmar a eficácia dos programas de reabilitação e identificar os regimes terapêuticos mais adequados.

7.2. Inibidores das fosfodiesterases tipo 5

7.2.1. Noções gerais sobre os inibidores das fosfodiesterases tipo 5

Na actualidade, os PDE5-I (sildenafil, vardenafil e tadalafil) constituem a opção terapêutica de primeira linha para o tratamento da maioria dos doentes com DE [47]. As taxas de eficácia dos três fármacos são similares, rondando os 60% a 70% para DE em geral [24]. Contudo, pode verificar-se uma menor taxa de resposta a estes agentes nos doentes com idade superior a 65 anos, com diabetes mellitus, submetidos a PR ou com DE severa de base [48].

Conforme a própria designação indica, estes fármacos actuam através da inibição da PDE5, com conseqüente elevação dos níveis de GMPc, aumentando-se assim a capacidade de relaxamento das CML cavernosas e potenciando-se o processo eréctil (Figura 3) [1].

Tendo em conta que não são iniciadores da erecção, facilitando-a apenas, é fundamental alertar os doentes para a necessidade da estimulação sexual prévia [1, 28, 48].

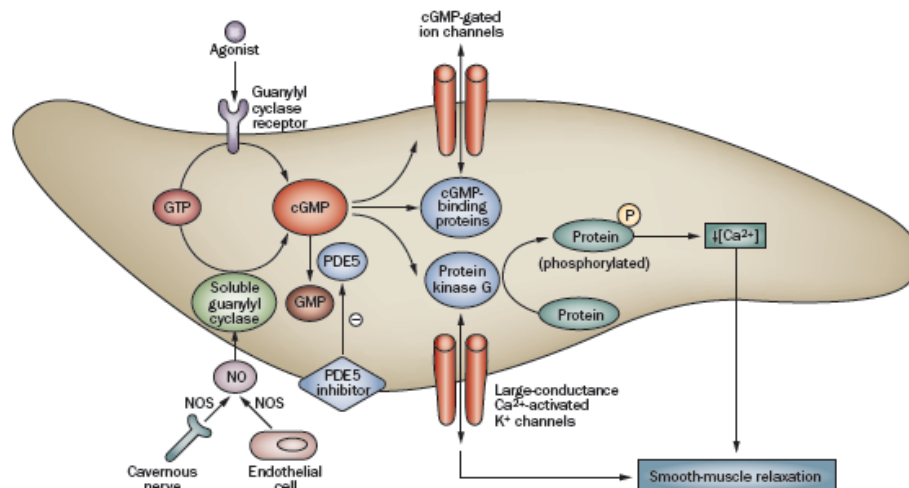


Figura 3. Mecanismo de acção dos PDE5-I [9].

De um modo geral, considera-se que o sildenafil e o vardenafil apresentam propriedades farmacocinéticas semelhantes. Ambos têm uma semi-vida e duração de acção de cerca de 4 horas e devem ser administrados 1 hora antes da actividade sexual [9, 27, 48]. Por sua vez, o tadalafil demonstra uma semi-vida e duração de acção francamente superiores (semi-vida de 17,5 horas e duração de acção até 36 horas), e pode ser administrado 30 minutos a 24 horas antes da actividade sexual [9, 27, 48]. De referir ainda, que o tadalafil e o vardenafil apresentam uma menor afinidade para a isoenzima retiniana PDE6, condicionando, por consequência, menos efeitos secundários relativamente à percepção da cor [27, 48].

Os efeitos secundários dos PDE5-I são tipicamente ligeiros, transitórios e dose dependente [48], com destaque para as cefaleias, congestão facial, dispepsia, rinite, alterações na percepção da cor, mialgias, dores lombares e tonturas. O priapismo é raramente observado [1, 27, 48]. Como contra-indicações incluem-se os doentes a tomar concomitantemente nitratos, com história recente de acidente cardiovascular, angina

instável, hipotensão (valores da tensão arterial inferiores a 90/50 mmHg), em situações em que a actividade sexual seja desaconselhada, caso haja deformidades do pénis ou outras patologias que favoreçam erecções prolongadas [49-51]. O uso concomitante de fármacos α -bloqueantes pode causar hipotensão ortostática, pelo que a sua administração conjunta deve ser efectuada com cuidado [1].

Em suma, uma vez que os PDE5-I são geralmente eficazes, de fácil utilização, com administração oral e perfil de segurança favorável é compreensível que constituam a escolha preferencial dos doentes [35, 48].

7.2.2. Utilização dos inibidores das fosfodiesterases tipo 5 no tratamento da disfunção eréctil após prostatectomia radical

A introdução dos PDE5-I revolucionou o tratamento da DE em geral, e em particular da DE após PR [52]. Este grupo de fármacos, conforme já referido, é considerado o tratamento de primeira linha da DE pós-PR [35], mais concretamente, nos doentes que foram submetidos a um procedimento de PFN unilateral ou bilateral [18].

Durante bastante tempo defendeu-se que a utilização dos PDE5-I pressupunha uma inervação cavernosa intacta, de forma a aumentar os níveis de GMPc, via produção de NO pela nNOS, necessária para a iniciação da erecção peniana [35]. Com efeito, uma limitação frequentemente apontada aos PDE5-I prendia-se com a sua ineficácia teórica nos doentes submetidos a uma PR sem preservação dos feixes neurovasculares (PRSPFN). No entanto, Garcia-Cardoso *et al.* (2010) evidenciaram alguns benefícios na sua utilização mesmo nos doentes submetidos a um procedimento SPFN, sugerindo uma estimulação não-neuronal da produção de NO [53]. Postula-se que este mecanismo de acção alternativo dos PDE5-I, que fundamenta a sua utilização mesmo quando não é adoptado qualquer procedimento de PFN,

induza uma tumescência peniana suficiente para manter a integridade do tecido cavernoso e estimule os doentes a recuperar precocemente o interesse e a prática sexual, aumentando assim, a possibilidade da recuperação espontânea das erecções e/ou de uma terapêutica a longo-prazo bem sucedida [54]. De salientar contudo, que é necessária uma investigação mais aprofundada relativamente a esta temática [38].

Os doentes com DE pós-PR permanecem como um dos grupos mais refractários aos PDE5-I, com taxas de sucesso sexual de aproximadamente 40% em estudos controlados com placebo [7]. Conforme seria de esperar, a presença de uma relação intacta entre os NC e o músculo liso é fundamental para uma eficácia máxima dos PDE5-I. Qualquer diminuição do número de nervos ou da capacidade de resposta do músculo liso condiciona uma menor eficácia destes fármacos [7]. De facto, a eficácia é superior nos doentes que se submeteram a um procedimento rigoroso de PFN [18].

A capacidade de resposta dos PDE5-I após PR está intimamente dependente do tempo que decorreu desde a cirurgia, com pico máximo por volta dos 18 a 24 meses de pós-operatório [5, 7]. Estes tendem a ser menos efectivos na fase inicial de neuropraxia [19].

7.2.3. Ciência Básica – Papel dos inibidores das fosfodiesterases na disfunção eréctil após prostatectomia radical

Diversos estudos em modelos animais demonstraram um efeito positivo na utilização regular de PDE5-I após lesão dos NC [22].

Na actualidade, continua a especular-se de que forma os PDE5-I serão activos nos tecidos erécteis após ressecção bilateral dos NC. A sua utilização condiciona uma elevação dos níveis de GMPc, cuja produção está na dependência do NO. Uma vez que a produção do NO pela nNOS está comprometida após a lesão dos NC, advoga-se que a sua produção

provenha principalmente da activação da iNOS (induzida pela lesão nervosa) e eNOS. A utilização a longo prazo dos PDE5-I poderá amplificar a via de sinalização NO suprimida, que inibe a hipóxia associada à fibrose no pénis destes modelos animais [24, 29].

Os conhecimentos actuais relativamente aos benefícios dos PDE5-I são o resultado de múltiplos estudos em modelos animais (ratos) de lesão dos NC, dos quais se destacam os seguintes (Tabela 4):

| Estudo | PDE5-I | Modelo Animal e Dose | Resultados funcionais | Resultados estruturais |
|-------------------------------|------------|--|---|--|
| Ferrini et al. (2006) | Vardenafil | Ratos (Ressecção dos NC); 30mg/l na água, 45dias. | Cavernosometria normalizada. | ↑iNOS; ↑ replicação do músculo liso; Normalização da razão músculo liso/colagénio; Sem efeito nos índices apoptóticos. |
| Vignozzi et al. (2006) | Tadalafil | Ratos (Ressecção dos NC); 2mg/kg por dia na água, 3 meses. | | Normalização da expressão do ETB; Razão músculo liso/colagénio praticamente normalizada; Ausência de marcadores de hipóxia nas CML. |
| Kovanecz et al. (2008) | Sildenafil | Ratos (Ressecção dos NC); 20mg/kg por dia na água, 45 dias. | Cavernosometria normalizada. | Normalização da razão músculo liso/colagénio; ↑ replicação do músculo liso; Normalização dos índices apoptóticos. |
| Kovanecz et al. (2008) | Tadalafil | Ratos (Ressecção dos NC); 5mg/kg por dia, retro-lingual, 45 dias. | Normalização da resposta reduzida à papaverina; Cavernosometria normalizada. | Normalização da razão músculo liso/colagénio; Normalização da replicação do músculo liso; ↓ índices apoptóticos. |
| Mulhall et al. (2008) | Sildenafil | Ratos (Esmagamento dos NC); 20mg/kg por dia, subcutâneo, 28dias. | ↑ razão PIC/PAM. | Normalização da razão músculo liso/colagénio; Preservação da expressão de marcadores endoteliais (CD31 e eNOS); ↓ índices apoptóticos. |
| Lysiak et al. (2008) | Tadalafil | Ratos (Ressecção dos NC); | | ↓ células apoptóticas; ↑Akt e ERK 1/2. |

1,3mg/kg ,
gavagem oral,
20dias.

PIC/PAM= pressão intracavernosa/pressão arterial média; ETB= endotelina tipo B.

Tabela 4. Papel dos PDE5-I em modelos animais (ratos) de lesão dos NC. Adaptado de [24, 29].

Os resultados dos estudos expostos são consistentes quanto ao benefício da utilização regular dos PDE5-I após lesão dos NC. Com efeito, demonstraram uma melhoria da razão PIC/PAM, uma redução da incidência e grau de disfunção veno-oclusiva através da utilização da cavernosometria, a preservação do músculo liso cavernoso e da integridade endotelial, bem como uma redução do fenómeno apoptótico [24, 31]. Mais especificamente, em Ferrini *et al.* (2006), destaca-se que a acção do vardenafil poderá ser mediada pelo aumento da expressão e actividade da iNOS [55]. Vignozzi *et al.* (2006) concluíram que a administração crónica de tadalafil foi capaz de prevenir a fibrose do músculo liso cavernoso[56]. Nos dois estudos de Kovanecz *et al.* (2008) salientou-se a importância do tratamento contínuo com sildenafil/tadalafil na prevenção e melhoria da disfunção veno-oclusiva [57, 58]. Finalmente, em Mulhall *et al.* (2008) e em Lysiak *et al.* (2008), demonstrou-se o papel do sildenafil e tadalafil, respectivamente, na redução do processo de apoptose das células do tecido peniano [59, 60].

Adicionalmente, verificou-se recentemente que administração crónica de PDE5-I parece promover o recrutamento de células progenitoras endoteliais (CPE). O aumento do número de CPE circulantes poderá dever-se à inibição da PDE5 ao nível da medula óssea [21, 22].

Os PDE5-I, para além de preservarem o músculo liso e o endotélio do corpo cavernoso, parecem induzir um efeito neuroprotector [2, 7, 21]. O potencial efeito neuroprotector associado ao uso crónico de PDE5-I foi evidenciado por Mulhall *et al.* (2002). Através de um modelo de lesão cavernosa, demonstraram que o tratamento crónico

com sildenafil associa-se a uma melhoria na organização neural e a uma maior densidade de bainhas de mielina comparativamente ao grupo controlo [30].

Os estudos animais mencionados basearam-se na ressecção ou esmagamento dos NC, sem remoção da próstata, de forma a mimetizar a PR em humanos. Permanece por esclarecer se os resultados seriam diferentes caso se procedesse à remoção da próstata e vesículas seminais [29, 61]. De igual modo, apesar dos estudos animais apresentarem fortes evidências do importante papel dos PDE5-I após lesão nervosa, continua por definir se estes dados poderão ser replicados nos estudos clínicos [24].

7.2.4. Ensaio Clínicos - Papel dos inibidores das fosfodiesterases na disfunção eréctil após prostatectomia radical

O **sildenafil** constitui o fármaco mais extensivamente estudado nos doentes pós-prostatectomizados, desde a sua introdução em 1998. Em geral, considera-se que a sua utilização se acompanha de melhores resultados em doentes jovens (idade inferior a 60anos), com boa FE pré-operatória, submetidos a um procedimento de PFN bilateral, e nos que evidenciam algum grau de FE espontânea pós-operatória [18, 52]. As taxas de resposta ao sildenafil em doentes com DE pós-PR variam de 35% a 75% entre os que se submeteram a um procedimento com PFN e de 0% a 15% entre os que se sujeitaram a um procedimento SPFN [5, 18]. A resposta ao sildenafil melhora à medida que aumenta o período temporal desde a cirurgia, com melhores resultados por volta dos 12 a 24 meses de pós-operatório [18]. Zippe *et al.* (2000) estratificaram as taxas de resposta ao sildenafil com base em três intervalos temporais diferentes pós-PR e conforme a dose utilizada. No geral, as taxas de resposta foram aumentando ao longo do primeiro ano de pós-operatório: de 44% entre os 3 a 6 meses, de 55% aos 12 meses, e de 53% após o primeiro ano. Dos doentes que responderam ao sildenafil 71% necessitaram da dose máxima recomendada (100mg), ao

passo que 29% precisaram somente de uma dose de 50mg. Como efeitos secundários mais comuns destacaram-se as cefaleias transitórias (28,6%), congestão facial (29,1%), tonturas (8,8%), dispepsia (6,5%) e congestão nasal (5,4%), com um aumento da incidência de cefaleias para doses superiores [62]. Adicionalmente, Raina *et al.* (2005) avaliaram um grupo de 68 doentes prostatectomizados, ao fim de 5 anos de acompanhamento, com resposta inicial ao sildenafil para o tratamento da DE. Ao fim de 5 anos de acompanhamento 45,6% dos doentes continuavam a apresentar resposta ao sildenafil, contrariamente a 54,4% dos doentes que se demonstravam insatisfeitos com os resultados. Este último grupo optou pela descontinuação do fármaco (46%), pela sua substituição por uma opção terapêutica distinta (21,6%), ou pela associação com outro tratamento (32,4%). A perda de interesse sexual (30%), a presença de co-morbilidades cardiovasculares (30%), a mudança das circunstâncias pessoais (23%), os efeitos secundários (11%) e a perda de libido (6%) foram as razões apresentadas para a descontinuação do sildenafil (46%). A maioria dos doentes (85%), que ainda apresentava resposta ao fim de 5 anos ao sildenafil, tinha sido submetida a um procedimento com PFN bilateral [63].

O impacto do **tadalafil** no tratamento da DE pós-PR foi avaliado por Montorsi *et al.* (2004), num estudo multicêntrico, prospectivo, controlado com placebo, com distribuição aleatória e dupla ocultação. Neste ensaio clínico participaram 303 homens, com idade média de aproximadamente 60 anos e FE pré-operatória normal. Todos os doentes foram submetidos a PRPFN bilateral, apresentando-se na altura do estudo entre os 12 a 48 meses de pós-operatório, tendo sido tratados com 20 mg de tadalafil em regime esporádico (n=201) ou placebo (n=102), por 12 semanas. O grupo tratado com tadalafil apresentou uma pontuação do IIEF estatisticamente superior (17.7 no grupo tratado *versus* 13.3 no grupo placebo), taxas médias de respostas positivas também superiores para as questões 2 (“Foi capaz de inserir o seu pénis na vagina da sua parceira?”) e 3 (“As suas erecções duraram o

suficiente para ter relações sexuais bem sucedidas?) do *Sexual Encounter Profile* (SEP) e uma pontuação maior no *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction* (EDITS) (58% no grupo tratado *versus* 34% no grupo placebo). Os efeitos secundários mais relatados foram as cefaleias (21%), dispepsia (13%) e mialgias (7%). Deste modo, os autores sugerem que o tadalafil administrado esporadicamente constitui um tratamento eficaz e bem tolerado para a DE pós-PR [64]. De salientar, que o estudo e os respectivos resultados devem ser encarados como uma intervenção retardada (12 a 48 meses de pós-operatório) e não como um programa de reabilitação peniano.

Similarmente, a eficácia e segurança do **vardenafil** foi avaliada por Brock *et al.* (2003), num estudo multicêntrico, prospectivo, com distribuição aleatória, controlado por placebo e dupla ocultação. Este ensaio foi composto por um total de 440 homens, submetidos a PRPFN bilateral (73%) e unilateral (27%), entre os 0,4 e 5,1 anos de pós-operatório e com DE severa. Os doentes, de forma aleatória, tomaram placebo, vardenafil 10mg ou vardenafil 20mg, durante 12 semanas. Após o tratamento, a pontuação média do IIEF no domínio da FE foi de 15.3, 15.3 e 9.2, a taxa média de respostas positivas para o SEP-2 foi de 47%, 48% e 22% e a média de respostas positivas para o SEP-3 de 37%, 34% e 10% para os doentes a tomar vardenafil 10mg, vardenafil 20mg e placebo respectivamente. Ambas as doses de vardenafil utilizadas pareceram ser menos eficazes nos doentes submetidos a PRPFN unilateral e naqueles que apresentavam DE de base de maior severidade [65]. Posteriormente, numa análise mais alargada (Nehra *et al.*, 2005) dos mesmos doentes submetidos a PRPFN, foram abordados outros domínios do IIEF, verificando-se que o vardenafil 10mg e 20mg eram significativamente superiores ao placebo em relação à satisfação sexual, dureza da erecção, função orgásmica e satisfação global com a experiência sexual. O vardenafil foi, de um modo geral, bem tolerado, apresentando como

efeitos secundários mais comuns cefaleias, vasodilatação e rinite, e uma taxa de descontinuação de 3-4% (contra 1% no grupo placebo) [66].

Conforme já referido, apesar dos estudos em modelos animais experimentais serem consistentes relativamente ao papel protector dos PDE5-I ao nível dos tecidos penianos, a lógica para a sua aplicação como terapêutica profilática em humanos, isto é, enquanto programa de RP, não está totalmente clarificado [18]. Vários ensaios clínicos têm sido realizados no sentido de averiguar o seu papel na RP, contudo, são ainda insuficientes e detentores de várias limitações [35]. Bannowsky *et al.* (2008) comprovaram o benefício da utilização de uma dose baixa, à noite, de sildenafil na recuperação da FE em doentes submetidos a PRPFN. Vinte e três doentes com erecções nocturnas preservadas (baseada na medição da tumescência peniana nocturna e rigidez através do dispositivo Rigiscan aos 7-14 dias de pós-operatório) receberam 25mg de sildenafil à noite (grupo sildenafil), durante 52 semanas, ao passo que um grupo controlo de 18 doentes foi igualmente seguido, mas sem administração de PDE5-I. A pontuação do IIEF foi aferida às 6, 12, 24, 36 e 52 semanas de pós-operatório, tendo-se verificado que ao longo do primeiro ano, houve um aumento gradual da pontuação em ambos os grupos. No grupo sildenafil verificou-se, contudo, uma pontuação de IIEF significativamente superior às 36 e 52 semanas de pós-operatório. Às 52 semanas, 47% dos doentes a tomar sildenafil eram capazes de obter e manter erecções suficientes para a prática sexual, em oposição a apenas 28% dos doentes do grupo controlo ($p < 0,001$). De igual modo, com a administração pontual de 50-100mg de sildenafil em ambos os grupos, a potência global no grupo sildenafil aumentou para 86% *versus* 66% no grupo controlo. Os autores concluíram assim, que a administração diária de uma dose baixa de sildenafil na presença de erecções nocturnas promove uma melhor recuperação da FE, pelo que defendem que a presença de tumescência nocturna deve constituir um dos critérios para dar início à RP com PDE5-I [67]. O primeiro ensaio clínico com distribuição aleatória e

controlado por placebo, a avaliar a administração crónica dos PDE5-I, enquanto programa de RP, foi conduzido por Padma-Nathan *et al.* (2008). Após 4 semanas após PRPFN bilateral, um grupo de doentes com FE pré-operatória normal, foi distribuído aleatoriamente a receber 50mg de sildenafil ou 100mg de sildenafil ou placebo, diariamente à noite, durante 36 semanas. Uma FE normal foi definida pela presença de uma pontuação ≥ 8 no IIEF-3 e IIEF-4, e pela resposta afirmativa à questão: “As suas erecções têm sido suficientemente boas para uma actividade sexual satisfatória?”. Às 48 semanas, 27% dos doentes a receber sildenafil foram considerados respondedores, ou seja, evidenciaram uma recuperação espontânea da FE normal (sem diferença significativa na recuperação da FE entre o grupo de 50mg e de 100mg de sildenafil), contra apenas 4% no grupo placebo. Os autores concluíram que às 48 semanas após PRPFN bilateral, a administração de sildenafil, diariamente à noite, possibilita uma recuperação espontânea da FE considerada normal francamente superior (sete vezes superior) ao placebo [68]. As limitações do estudo, nomeadamente o reduzido número de participantes, a taxa de desistência apreciável (inicialmente n=123, com apenas 76 doentes a terminar o estudo) e a reduzida percentagem de respondedores no grupo placebo (4%) face à publicada na literatura (embora os critérios para a sua definição fossem bastante rigorosos), restringem a generalização destas conclusões [9, 41]. Apesar dos resultados encorajadores dos ensaios clínicos previamente expostos, não foi confirmado o benefício da utilização regular dos PDE5-I comparativamente à sua administração pontual [52, 69]. Montorsi *et al.* (2008) conduziram um estudo multicêntrico, com distribuição aleatória e dupla ocultação, com duplo placebo. Neste ensaio participaram 628 doentes que, de forma aleatória, receberam vardenafil diariamente à noite, vardenafil em regime esporádico, ou placebo durante 9 meses [70]. O ensaio clínico falhou em demonstrar a superioridade teórica do vardenafil administrado diariamente à noite comparativamente à administração esporádica, colocando em causa por um lado o papel dos programas de RP e

por outro, o design do estudo, cuja complexidade pode ter ocultado resultados importantes [2, 9, 20, 22, 31, 69].

Em suma, os PDE5-I provaram ser eficazes no tratamento da DE após PR [24, 35]. No que diz respeito à RP, os resultados contrastantes de Padma-Nathan *et al.* (2008) e de Montorsi *et al.* (2008) não permitem retirar nenhuma conclusão definitiva, pelo que permanece controversa a sua utilização nos programas de RP [24, 35, 68, 70]. Apesar das doses diárias dos PDE5-I utilizadas nos programas de RP parecerem seguras, os custos que essa administração acarreta podem ser significativos, pelo que devem ser tidos em consideração aquando do aconselhamento do doente [69]. Assim, enquanto não é desenvolvido um ensaio clínico, de grandes dimensões, prospectivo, de distribuição aleatória e controlado por placebo, que demonstre um claro benefício da administração diária dos PDE5-I na RP, esta forma terapêutica deve ser considerada experimental [24, 35, 69].

7.3. Injecções intracavernosas

7.3.1. Noções gerais sobre as Injecções intracavernosas

A administração intracavernosa de agentes vasoactivos (alprostadil, papaverina, fentolamina) constituiu o primeiro tratamento médico da DE, introduzido há mais de 20 anos [25, 47]. A papaverina é um inibidor não específico da PDE, que aumenta os níveis de AMPc e GMPc, enquanto que, a fentolamina é um antagonista directo dos receptores α -adrenérgicos, que habitualmente é utilizada em combinação com outros agentes, uma vez que em monoterapia se associa a uma resposta eréctil fraca [23, 25, 47]. Por sua vez, o alprostadil (5-40 μ g), derivado sintético da PGE-1, constitui a única substância vasoactiva aprovada para as IIC [1] e a principal forma de tratamento intracavernoso [47]. Actua nos

receptores prostanóides, com consequente aumento dos níveis de AMPc e redução dos níveis de cálcio intracelulares, induzindo assim o relaxamento do músculo liso cavernoso [1, 7, 9, 71] (Figura 4). É o agente que apresenta menor incidência de efeitos adversos [1, 9].

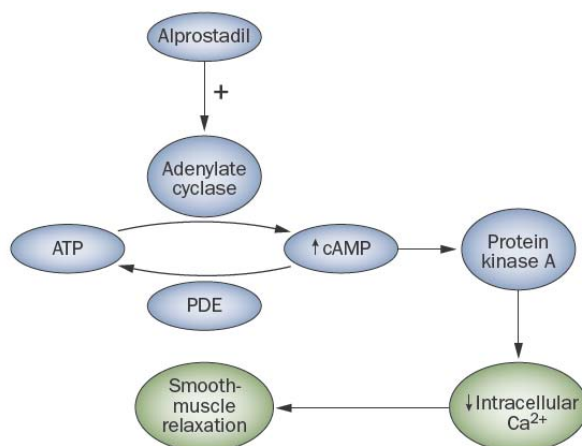


Figura 4. Mecanismo de acção do alprostadil. O alprostadil activa a adenilciclase, que sintetiza AMPc através de ATP. O AMPc actua como segundo mensageiro ao activar a proteína cinase A, o que condiciona um efluxo do cálcio intracelular e subsequente relaxamento do músculo liso e erecção [9].

Apesar de nunca terem recebido aprovação para o tratamento da DE, as combinações papaverina e fentolamina (Bimix) ou alprostadil, papaverina e fentolamina (Trimix) têm sido amplamente utilizadas. A combinação destes agentes actua sinergicamente através de diferentes mecanismos de acção, de forma a produzir um efeito erectogénico máximo e minimizar os efeitos adversos (ao utilizar doses mais baixas de cada agente) [9, 47].

A resposta eréctil às IIC ocorre habitualmente após 5-15 minutos, com uma duração dependente da dose utilizada [1]. As taxas de eficácia variam habitualmente entre os 70 a 90% [33], sendo o alprostadil o agente vasoactivo (em monoterapia) mais eficaz. As taxas de satisfação atingem os 87 a 93,5% para o doente e de 86 a 90,3% para a parceira sexual [47]. De referir que a rigidez das erecções e as tentativas de relações sexuais bem sucedidas aumentam com o uso continuado das IIC [47].

As complicações associadas à sua utilização incluem dor peniana (existente em cerca de 50% dos doentes), erecções prolongadas (5%), priapismo (1%) e fibrose (5-10%) [1, 47]. A presença de efeitos sistémicos é rara, podendo eventualmente causar hipotensão com altas doses, ou hepatotoxicidade com a utilização de papaverina [47]. As contra-indicações incluem hipersensibilidade ao agente vasoactivo ou a qualquer dos excipientes, deformações anatómicas do pénis (curvatura, fibrose cavernosa ou doença de *Peyronie*), patologias que apresentem risco aumentado de priapismo e erecções prolongadas mesmo com doses baixas [72].

Apesar de constituírem terapêuticas eficazes no tratamento da DE, a complexidade da administração para alguns doentes e a presença frequente de dor peniana condicionam elevadas taxas de descontinuação nos primeiros meses de utilização [1], que nalgumas séries ultrapassam os 40% [23, 25]. De forma a limitar este problema é necessário garantir um aconselhamento e educação adequadas e um acompanhamento regular, nomeadamente para reajustar a dose consoante a eficácia e efeitos secundários referidos [47, 63].

7.3.2. Papel das injeções intracavernosas na disfunção eréctil após prostatectomia radical

Dennis *et al.* (1988) foram os primeiros a documentar a utilização de IIC de alprostadil em doentes prostatectomizados (previamente potentes), com taxas de sucesso de cerca de 85% [73]. As IIC, em especial de alprostadil, são utilizadas quando os PDE5-I em monoterapia são considerados ineficazes [9, 35-37, 47]. No caso particular dos doentes submetidos a PR as IIC assumem um papel importante nos procedimentos SPFN, para os quais a eficácia dos agentes orais tende a ser reduzida [35, 37]. Com efeito, o PGE-1 induz uma resposta eréctil directamente através da estimulação da produção de AMPc pelas CML

cavernoso, pelo que não requer a funcionalidade dos nervos locais para promover o relaxamento do músculo liso [7, 25, 35].

Raina *et al.* (2003) realizaram um estudo no qual avaliaram a eficácia e adesão a longo prazo das IIC num grupo de 102 doentes a realizar este tratamento para a DE pós-PR. Destes doentes, 68% (69/102) alcançou e manteve erecções suficientes para o coito vaginal satisfatório e 48% (49/102) continuou com a sua utilização a longo termo. As razões para a descontinuação das IIC incluíram erecções insuficientes (33%), preferência por terapêutica oral (32%), receio de injeções (11%), complexidade do procedimento (8%), priapismo (1%) e recuperação de erecções naturais (1%). De igual modo, com base na pontuação do SHIM, não foram evidenciadas diferenças relativas à eficácia das IIC entre os procedimentos com PFN e SPFN, o que sugere que a sua eficácia é independente do tipo de prostatectomia utilizada [74].

Conforme já referido, Montorsi *et al.* (1997) foram os primeiros a fundamentar a aplicação desta opção terapêutica enquanto modalidade de RP, defendendo que a sua utilização precoce promove a recuperação de erecções espontâneas e possivelmente melhora a oxigenação cavernosa, limitando assim, o desenvolvimento de lesões teciduais secundárias à hipóxia [40]. Por sua vez, outros autores averiguaram o melhor período pós-operatório para a introdução de IIC de PGE-1 em doentes submetidos a PRSPFN, de forma a maximizar os benefícios da RP (Gontero *et al.* (2003)). Dos 73 doentes que participaram no ensaio clínico, 36 iniciaram o tratamento no prazo de 3 meses de pós-operatório (grupo 1) e 37 após 4-12 meses (grupo 2). Uma proporção significativamente maior de doentes do grupo 1 apresentou erecções de grau 3 (tumescência completa com rigidez sub-ótima) e maiores picos de velocidade sistólica em pelo menos uma artéria cavernosa, comparativamente ao grupo 2. De igual modo, os indivíduos que receberam tratamento no primeiro mês após a cirurgia evidenciaram melhor resposta eréctil em relação aos que iniciaram a terapêutica aos

2-3 meses. Contudo, os doentes que iniciaram o tratamento mais precocemente, apesar de melhores respostas erécteis, registaram maior desconforto e mais complicações associadas à administração das injecções [75].

Devido ao procedimento invasivo que as IIC acarretam, é difícil persuadir os doentes a injectarem-se com uma frequência adequada de forma a beneficiarem desta possível estratégia reabilitativa [7]. Com efeito, apesar dos resultados encorajadores dos estudos descritos, não foram ainda desenvolvidos ensaios clínicos prospectivos, controlados e de maiores dimensões que permitam concluir em definitivo relativamente ao benefício destes agentes enquanto estratégia de RP. A reduzida adesão que as IIC apresentam e por outro lado a introdução dos PDE5-I têm contribuído para este problema.

7.4. Alprostadil intra-uretral

7.4.1. Noções gerais sobre o alprostadil intra-uretral

O AIU representa um método alternativo de administração do PGE-1 ao nível dos tecidos erécteis. Consiste numa pílula semi-sólida que é colocada na uretra e absorvida pelo tecido cavernoso através de uma comunicação vascular do corpo esponjoso [25, 47]. Esta forma de administração condiciona contudo, concentrações de alprostadil de apenas 2% das alcançadas pelo método injectável, pelo que é necessário utilizar doses significativamente superiores (125-1000µg)[61]. De igual modo, a taxa de sucesso do AIU é inferior à das IIC [1].

Os efeitos secundários mais frequentes incluem dor local, tonturas, hipotensão sintomática, inflamação uretral, uretrorragia e prurido/ardor vaginal da parceira [1, 47, 76]. A fibrose peniana é uma complicação rara (<1%) e o priapismo apenas foi descrito num

pequeno número de casos [47]. As contra-indicações incluem hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes, anomalias da anatomia do pénis (estenose uretral, hipospádia grave ou curvatura grave), balanite, uretrite aguda ou crónica, patologias que apresentem risco aumentado de priapismo ou antecedentes de priapismo recorrente [76].

Actualmente, o AIU é considerado, à semelhança das IIC, uma terapêutica de segunda linha [33], e constitui uma boa alternativa às IIC nos doentes que preferem um tratamento menos invasivo, ainda que menos eficaz [47].

7.4.2. Papel do alprostadil intra-uretral na disfunção eréctil após prostatectomia radical

Recentemente, tem-se verificado um interesse crescente pelo AIU enquanto estratégia de tratamento da DE, assim como modalidade de RP [31]. Esta opção terapêutica tem evidenciado uma boa eficácia nos doentes com DE secundária a PR, com uma taxa de adesão de 63 a 68% em algumas séries [5]. Raina *et al.* (2005) avaliaram 54 doentes que utilizaram o AIU (250, 500 ou 1000 μ g) para o tratamento da DE após PR. Todos os doentes apresentaram DE durante pelo menos 6 meses pós-PR antes de iniciarem o tratamento com AIU. Destes indivíduos, 55% foram capazes de alcançar e manter erecções suficientes para a prática sexual e 48% continuaram a longo termo com esta modalidade terapêutica, com uma média de utilização de 4 vezes por mês (período de acompanhamento médio de 2,3 \pm 1,2 anos). A pontuação média do SHIM pré-cirúrgico foi de 19,2 \pm 1,3, com um decréscimo para 5,2 \pm 0,5 após a cirurgia e um aumento para 16,3 \pm 1,3 com o tratamento com AIU. Um total de 28 doentes (52%) descontinuou a utilização do AIU após um acompanhamento médio de 8 \pm 1,4 meses. As razões de descontinuação incluíram erecções insuficientes (n=16), substituição por outra modalidade terapêutica (n=4), recuperação de erecções naturais (n=4)

e dor e ardor uretral (n=4). Não se verificaram diferenças significativas nos resultados do SHIM entre os doentes submetidos a um procedimento com PFN e os submetidos a uma cirurgia SPFN e entre os doentes que utilizaram diferentes doses de AIU. Os autores concluíram assim, que o AIU constitui uma opção terapêutica bem sucedida nos doentes com DE pós-PR, com eficácia equivalente entre os procedimentos com PFN e SPFN [37].

No âmbito da RP o AIU, potente vasodilatador, parece promover um aumento do fluxo sanguíneo peniano [7, 46, 77], com conseqüente aumento da oxigenação cavernosa. Com efeito, Padmanabhan e McCullough (2006) evidenciaram num ensaio clínico de 101 doentes com DE, tratados com PGE-1 intra-uretral ou intracavernoso, um aumento de 37-57% da saturação de oxigénio cavernoso [7]. De igual modo, o PGE-1 tem demonstrado, em modelos animais, um potencial papel na regeneração nervosa [7]. Posto isto, postula-se que o PGE-1 promova a reabilitação da função peniana pós-PR através de uma melhoria da oxigenação e estimulação da regeneração nervosa local, com subsequente reversão das alterações patológicas que tendem a ocorrer no período pós-cirúrgico [7]. Neste contexto, é necessário lembrar que estudos em modelos animais demonstraram que a PGE-1 e o AMPc inibem o TGF- β 1 e subsequente formação de colagénio.

Raina *et al.* (2007) avaliaram num estudo prospectivo se a administração precoce de AIU apresenta benefícios em termos de RP e qual o seu impacto no tempo de recuperação da FE. O estudo incluiu 91 homens sexualmente activos que se submeteram a uma PRPFN, dos quais 56 foram tratados com AIU (125 ou 250 μ g, 3 vezes por semana, durante 6 meses) e 35 apenas utilizaram tratamento erectogénico para as tentativas de prática sexual. O tratamento iniciou-se 3 semanas após a cirurgia. Após os 6 meses de tratamento 74% dos doentes tratados com AIU e 37% dos doentes do grupo controlo recuperaram erecções suficientes para a prática sexual. A pontuação do SHIM do grupo tratado foi de 18,9 contra 15,8 do grupo controlo. A totalidade dos 56 doentes em tratamento com AIU referiram dor

peniana ligeira ou ardor uretral e 32% destes doentes descontinuaram o tratamento. A maioria dos doentes descontinuou o tratamento por falta de eficácia (50%), reduzido interesse sexual (27%) e efeitos adversos, tais como dor peniana ou sensação de ardor (23%). Os autores concluíram deste modo, que o início precoce de AIU após PR é seguro e tolerável, e parece acelerar a recuperação da função peniana. Persiste por esclarecer se o aumento do fluxo sanguíneo cavernoso induzido pelo alprostadil é o mecanismo subjacente a estes benefícios [77].

Contudo, apesar de existirem aparentes benefícios na administração intra-uretral de PGE-1 enquanto estratégia de RP, dado o reduzido número de estudos disponíveis até à data, o pequeno número de doentes neles incluídos e as suas limitações metodológicas, não é possível retirar qualquer conclusão definitiva. É assim fundamental conduzir um estudo multicêntrico, com elevado número de participantes, com distribuição aleatória e controlado para definir o seu papel na RP [31, 33]. De qualquer das formas, é sugestivo que a sua utilização precoce pós-PR aumente a frequência da actividade sexual, a incidência de erecções espontâneas suficientes para prática sexual e reduza o período de neuropraxia [63].

7.5. Dispositivos de vácuo

7.5.1. Noções gerais sobre os dispositivos de vácuo

Os DV constituem uma opção de tratamento bem estabelecida para os doentes com DE [47]. Este método efectivo, seguro, não-invasivo e com bom custo-benefício [78], foi introduzido no início de 1980 para o tratamento desta patologia, tendo adquirido uma maior aceitação por parte da comunidade de urologistas uma década após a sua introdução [25].

Os DV consistem em tubos de plástico que são colocados no pénis flácido, e que criam uma pressão negativa que distende os sinusóides cavernosos, aumentando o fluxo sanguíneo peniano (Figura 5) [1, 25, 61, 78]. Caso seja colocado um anel constritor na base peniana para reter o sangue aspirado e assim permitir a manutenção de uma erecção para a prática sexual, o dispositivo é denominado de dispositivo de constrição de vácuo (DCV); o dispositivo de erecção de vácuo (DEV) não utiliza o anel constritor e é utilizado, nomeadamente, para aumentar a oxigenação ao nível dos corpos cavernosos [78]. Nos casos em que é colocado um anel constritor este não deve ser mantido para além dos 30 minutos, sob risco de ocorrerem lesões isquémicas penianas [38].

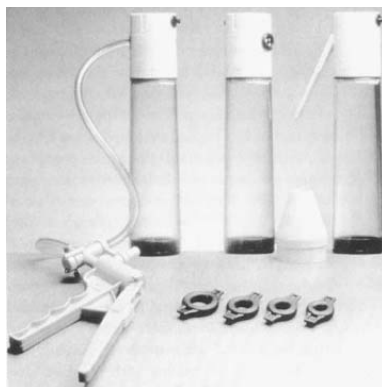


Figura 5. Três tipos de dispositivos de vácuo [78].

Os DCV, juntamente com aplicação intra-uretral e intracavernosa de agentes vasoactivos, constituem terapêuticas de segunda linha, nomeadamente quando os PDE5-I são ineficazes em monoterapia, estão contra-indicados ou apresentam efeitos secundários importantes [9, 38, 78]. Podem ser utilizados em associação com outras opções terapêuticas para a DE, nomeadamente PDE5-I e IIC. É um método geralmente indicado e mais bem aceite nos doentes mais idosos, principalmente em doentes bem informados, com relações sexuais menos frequentes e presença de co-morbilidades que exijam uma terapêutica não-invasiva e sem administração de drogas para o tratamento da DE [1, 47]. De um modo geral, costumam ser bem tolerados, com efeitos adversos limitados e habitualmente ligeiros. Os

efeitos secundários mais comuns incluem hipostesias penianas, dor, equimoses ou petéquias e disfunção ejaculatória [1, 47, 78]. A presença de complicações graves, nomeadamente necrose da pele peniana, gangrena peniana, Doença de *Peyronie* ou Síndrome de *Fournier*, são extremamente raras [78]. As contra-indicações são, de igual modo, limitadas e incluem discrasias sanguíneas, priapismo intermitente ou anomalias penianas graves (congénitas ou adquiridas) [35, 38, 78]. A anticoagulação não constitui, para a maioria dos autores, uma contra-indicação absoluta, embora os doentes devam apresentar cuidados acrescidos de forma a evitar possíveis efeitos secundários como equimoses, edema cutâneo ou abrasões [38].

Esta opção terapêutica apresenta elevadas taxas de eficácia, que podem alcançar os 90%. Porém, as taxas de satisfação são muito variáveis, alcançando valores superiores nos doentes cuja parceira sexual é motivada, interessada e compreensiva [1, 38]. A descontinuação dos dispositivos apresenta valores elevados nalgumas séries, ocorrendo principalmente nos primeiros 3 meses de utilização [47]. As razões mais frequentemente apontadas incluem desconforto associado ao anel constritor, incómodo/embaraço, e erecções frias [38].

7.5.2. Papel dos dispositivos de vácuo na disfunção eréctil após prostatectomia radical

Os DV, conforme previamente referido, desempenham um papel importante no tratamento da DE de múltiplas etiologias, nomeadamente nos doentes submetidos a PR. As taxas de eficácia alcançadas na população de doentes prostatectomizados são ligeiramente inferiores [61], variando entre os 60 a 80% em várias séries [9].

Mais recentemente tem-se verificado um interesse crescente na utilização dos DV enquanto modalidade de RP [2, 5, 38, 54]. Porém, a sua aplicação na RP continua a ser questionada, na medida em que, teoricamente, os DV podem potenciar a isquémia cavernosa, acidose e ausência de relaxamento do músculo liso, com conseqüente fibrose peniana [5, 7]. Em oposição, alguns estudos recentes têm sugerido que a utilização precoce destes dispositivos diminui a perda do comprimento e circunferência peniana, e promove a recuperação precoce da FE e da actividade sexual [5, 38, 54]. Postula-se que a sua introdução no pós-operatório precoce possa restaurar as erecções nocturnas (em frequência e em duração), facilitar a perfusão vascular/oxigenação dos corpos cavernosos, e subsequentemente inibir a hipóxia, apoptose e fenómenos de fibrose, paradoxalmente ao defendido por alguns autores [9, 54]. Uma vantagem importante dos DV prende-se com o facto de a sua actividade ser independente de mecanismos vasculogénicos ou neurogénicos, eventualmente comprometidos no pós-operatório, podendo, por conseguinte, ser aplicados após procedimentos com PFN e SPFN [54, 78]. Paralelamente, a sua utilização apresenta melhor custo-benefício relativamente à utilização diária dos PDE5-I [5].

Os DV, enquanto modalidade de RP, ao estimular as erecções naturais, promovem a reoxigenação cavernosa [78], fundamental para a manutenção da integridade do tecido eréctil [31]. Bosshardt *et al.* (1995) procederam à análise dos gases sanguíneos ao nível dos corpos cavernosos após a aplicação de um DV, com medição imediatamente após a colocação de um anel constritor, e aos 15 e 30 minutos com o anel colocado. Os resultados mostraram uma saturação de oxigénio média de 79,2%, com uma contribuição de 58% de sangue arterial e de 42% de sangue venoso. A saturação de oxigénio diminuiu significativamente após 30 minutos de aplicação contínua do anel, motivo pelo qual não se aconselha a utilização do anel constritor quando os DV são utilizados com o propósito de

RP. Nesse sentido, deve-se igualmente promover a utilização repetida dos DEV, de modo a tirar partido do elevado teor de oxigénio presente imediatamente após a sua aplicação [79].

Actualmente, existem ainda poucos ensaios clínicos que avaliem a aplicação dos DEV pós-PR, particularmente numa perspectiva de RP. Raina *et al.* (2006) realizaram um estudo prospectivo, com distribuição aleatória em 109 doentes submetidos a PRPFN e PRSPFN, tendo sido instruídos a aplicar diariamente um DEV (grupo 1, n=74) ou sujeitos a observação sem qualquer tratamento erectogénico (grupo 2, n=35). A aplicação do DEV iniciou-se um mês após a cirurgia, durante 9 meses, sem anel constritor, excepto nas tentativas de relação sexual. No grupo 1, 80% dos doentes utilizou com sucesso os DV (com anel) para a prática sexual; 32% reportaram a recuperação de erecções naturais aos 9 meses e 17% apresentaram erecções espontâneas suficientes para a prática de coito vaginal. No grupo 2, 37% dos doentes recuperou erecções espontâneas aos 9 meses, contudo, destes, só 29% apresentaram erecções suficientes para a prática de coito vaginal. Os restantes 71% procuraram tratamento adicional após o estudo terminar. A proporção de doentes que relatou uma diminuição no comprimento e circunferência peniana foi significativamente maior no grupo controlo (63% *versus* 23%). De salientar que os resultados não foram afectados consoante a cirurgia tenha sido ou não com PFN. Posto isto, os autores concluíram que a utilização precoce dos DEV pós-PR facilita a prática sexual precoce, promove a satisfação conjugal, a manutenção do comprimento e circunferência peniana e possivelmente a recuperação precoce de erecções naturais [54]. Köhler *et al.* (2007), de forma aleatória, submeteram 28 homens com PRPFN a utilizar diariamente um DEV durante 10 minutos/dia, a iniciar um mês após a cirurgia, num total de 5 meses (grupo1, n=17) ou DEV esporadicamente a iniciar aos 6 meses de pós-operatório (grupo 2, n=11). A pontuação do IIEF-5 foi estatisticamente superior aos 3 e 6 meses no grupo 1 (11.5 *versus* 1.8 aos 3 meses; 12.4 *versus* 3.0 aos 6 meses), ao passo que aos 6 meses, altura em que o grupo 2 iniciou o

tratamento com o DEV, não se verificaram diferenças estatísticas entre ambos os grupos. Relativamente ao comprimento peniano, verificou-se a sua manutenção no grupo 1, enquanto que no grupo 2 ocorreu uma diminuição significativa do mesmo, de aproximadamente 2cm, aos 3 e 6 meses. Com o início da utilização dos DEV, a redução do comprimento peniano diminui para cerca de 1cm no grupo 2. Os autores concluíram que o início da terapia com DEV após um mês da PR, melhora precocemente a função sexual e preserva o comprimento peniano [80].

Os resultados obtidos nos ensaios clínicos foram recentemente apoiados pelo estudo de Yuan *et al.* (2010) num modelo experimental de ratos submetido a esmagamento bilateral dos NC. Um dos grupos de ratos foi sujeito à aplicação de DEV (5 minutos, duas vezes ao dia, com um intervalo de 1 minuto entre cada aplicação, de segunda a sexta, iniciado 2 semanas após o esmagamento) e os restantes serviram de controlo. Os resultados preliminares do estudo indicam que a utilização diária de DEV aumenta significativamente a razão PIC/PAM, preserva a circunferência e comprimento peniano, reduz a apoptose, diminui os níveis do factor-1 α induzível por hipóxia, TGF- β 1 e colagénio, e aumenta os níveis de eNOS e α -actina do músculo liso. Por conseguinte, sugere-se que a utilização diária do DEV, neste modelo animal, preserva a FE através de mecanismos anti-hipóxicos, anti-apoptóticos e anti-fibróticos [78].

Em suma, os DV constituem uma opção eficaz e segura no tratamento dos doentes com DE pós-PR, utilizados habitualmente como terapêutica de segunda linha. Mais recentemente, alguns trabalhos têm sido consistentes relativamente aos seus benefícios enquanto estratégia de RP. Por conseguinte, para validar os dados obtidos até ao momento é crucial o desenvolvimento de estudos que tenham em conta importantes parâmetros como: um número elevado de participantes, o envolvimento de vários centros de investigação clínica, distribuição aleatória e controlo por placebo.

7.6. Associações terapêuticas

A utilização de associações terapêuticas constitui uma importante opção de tratamento nos doentes com DE pós-PR, quando as terapias individuais apresentam respostas insuficientes ou são ineficazes. A combinação das modalidades terapêuticas actualmente disponíveis parece proporcionar um resultado sinérgico, uma vez que actuam através de diferentes mecanismos de acção. De igual modo, a utilização de associações poderá impedir o recurso a outras modalidades de tratamento mais invasivas, tais como as próteses penianas [25].

7.6.1. Injecções intracavernosas e Inibidores das fosfodiesterases tipo 5

Vários autores defendem que a utilização de IIC pode ser particularmente útil nos doentes que não respondem ou apresentem reduzida eficácia com a utilização dos PDE5-I [25]. Mydlo *et al.* (2005) avaliaram a eficácia da combinação de PDE5-I com IIC de alprostadil no tratamento da DE pós-PRPFN. O estudo incluiu 34 doentes que apresentaram respostas insuficientes após utilização de sildenafil ou vardenafil nas doses máximas, tendo sido seguidamente introduzidas as IIC de alprostadil ao tratamento. Dos 32 doentes que continuaram com a terapêutica combinada, 22 (68%) apresentaram uma melhoria da FE após a introdução das IIC (avaliado pelo SHIM). Após um acompanhamento médio de 7 meses, 36% (8/22) descontinuaram a utilização das IIC devido a uma melhoria na resposta aos PDEI-5 [81].

Com efeito, uma vez que os PDE5-I apresentam menor eficácia durante o período pós-operatório precoce (período de neuropraxia), as IIC poderão constituir nesta etapa um

importante estímulo farmacológico para a regeneração nervosa nestes doentes. Após o período de neuropraxia, os doentes poderão eventualmente descontinuar as IIC e efectuar tratamento só com os PDE5-I.

7.6.2. Alprostadil intra-uretral e Inibidores das fosfodiesterases tipo 5

A associação de AIU e PDE5-I é útil nos doentes que pretendam a utilização de terapêuticas não-invasivas, mas que apresentem resposta insuficiente na administração em monoterapia destes agentes [25]. Conforme referido anteriormente, o facto de actuarem através de mecanismos de acção diferentes propicia um efeito sinérgico e uma resposta máxima [71]. Raina *et al.* (2005) avaliou a eficácia da combinação de sildenafil e AIU em 23 doentes submetidos a PRPFN que se encontravam insatisfeitos com a utilização de sildenafil em monoterapia. Destes 23 doentes, 4 (17%) não apresentaram uma melhoria com adição do AIU e descontinuaram-no, enquanto que 19 (83%) reportaram um aumento das pontuações do IIEF-5 e da rigidez das erecções. Os autores sugerem, deste modo, que a associação do AIU ao sildenafil melhora a satisfação sexual e a rigidez peniana nos doentes insatisfeitos com o sildenafil isoladamente [71].

7.6.3. Dispositivos de vácuo e Inibidores das fosfodiesterases tipo 5

Os agentes farmacológicos orais nem sempre apresentam uma eficácia e rigidez satisfatória em monoterapia. A associação com os DV pode constituir uma opção útil, aumentando não só a satisfação como também a adesão [38]. O inverso, isto é, a combinação de DV com PDE5-I para aumentar a eficácia e adesão dos primeiros, também se tem verificado [38]. Raina *et al.* (2005) investigaram um conjunto de doentes (n=31; subgrupo de doentes do estudo Raina *et al.* (2006), referido em 7.5.2.) insatisfeitos com a

utilização isolada de DV para o tratamento da DE pós-PR. Com a adição de sildenafil 100mg, a utilizar 1-2h antes da utilização do dispositivo, verificou-se uma melhoria significativa da FE (com base no IIEF-5) em 77% dos doentes. Os autores concluíram assim que esta associação terapêutica é útil para os doentes insatisfeitos com a utilização isolada do DV [82].

7.7. Próteses penianas

As próteses penianas são habitualmente consideradas uma opção terapêutica de último recurso para os doentes refractários aos tratamentos de primeira e segunda linha, ou que pretendam uma solução permanente [1, 61]. Apesar de dispendiosas e invasivas apresentam uma taxa de satisfação entre os doentes e as suas parceiras sexuais de 70-87% [47]. Em termos de eficácia, desde que o dispositivo seja de qualidade e devidamente implantado, é expectável que a totalidade dos doentes apresente erecções suficientes para a prática sexual [47].

As próteses penianas podem ser semi-rígidas ou insufláveis, de dois ou de três componentes [1]. A maioria dos doentes prefere próteses penianas de três componentes, visto que são as que mais se aproximam do processo fisiológico da erecção, com rigidez peniana normal e flacidez natural após desinsuflação [1]. Contudo, as de dois componentes constituem, de igual modo, uma opção confiável, com complicações mecânicas reduzidas e técnica de implantação simples [47]. Por sua vez, as semi-rígidas condicionam uma rigidez peniana constante e são uma opção válida para doentes mais velhos com actividade sexual infrequente [35, 47].

As duas principais complicações associadas à implantação de uma prótese peniana são a infecção e a disfunção mecânica [1, 47]. A infecção constitui a complicação mais temida no pós-operatório, cujo tratamento passa pela remoção da prótese, realização de antibioterapia e re-implantação após 6-12 meses [1, 47]. Actualmente, com o desenvolvimento de próteses com revestimento antibiótico ou hidrofílico, a taxa de infecção é inferior a 1% [1]. A disfunção mecânica é mais comum nas próteses penianas mais antigas, sendo actualmente inferior a 5% aos cinco anos com as próteses insufláveis de três componentes [1, 47].

Relativamente aos doentes submetidos a PR, as próteses penianas constituem, de igual modo, uma opção confiável ainda que de terceira linha para o tratamento da DE. De salientar que, não devem ser encaradas como estratégia de RP. Stephenson *et al.* (2005) verificaram, numa população de doentes com DE secundária ao tratamento de cancro da próstata localizado (submetidos a PR ou radioterapia externa), que dos doentes que optaram por realizar tratamento da DE (50%), apenas 1,9% optou pela colocação de uma prótese peniana. Constituiu a opção terapêutica menos escolhida, embora tenha sido considerada a mais útil no tratamento da DE [83].

Nos doentes que previamente à cirurgia apresentam DE refractária aos PDE5-I, aos DV e às IIC, as próteses penianas podem ser implantadas no mesmo tempo cirúrgico da PR, sem acréscimo significativo na morbilidade cirúrgica [84]. Nos restantes doentes, a opção de colocar uma prótese deve ser desencorajada antes dos primeiros 2 anos de pós-operatório, durante os quais se devem optar por formas terapêuticas menos invasivas [61, 84, 85]. Nos doentes portadores de prótese insuflável prévia à PR, a cirurgia pode ser realizada sem compromisso do implante peniano [84].

7.8. Tratamentos futuros para a disfunção eréctil após prostatectomia radical

7.8.1. Novos inibidores das fosfodiesterases tipo 5

Actualmente, encontram-se em desenvolvimento novos PDE5-I com potencial aplicação na DE pós-PR. O avanafil, um PDE5-I altamente selectivo, apresenta uma absorção rápida e uma semi-vida reduzida (<1,5h). A principal vantagem deste novo PDE5-I face aos actualmente existentes diz respeito ao facto de, aparentemente, não existir qualquer contra-indicação à sua co-administração com nitroglicerina. Os resultados precoces relativos à segurança e eficácia do SLX-210, outro PDE5-I novo, são encorajadores. A manutenção de níveis séricos terapêuticos para além das 24h é uma das vantagens deste novo fármaco. De igual modo, o udenafil e o mirodenafil têm-se demonstrado seguros e eficazes, estando já disponíveis para comercialização na Coreia. A grande vantagem do udenafil é a sua longa duração de acção. O mirodenafil apresenta um perfil semelhante ao sildenafil e vardenafil [9].

7.8.2. Terapêuticas de Neuromodulação

De forma a superar o efeito prejudicial da neuropraxia pós-PR e a recuperar precocemente a FE, os investigadores têm procurado desenvolver diferentes estratégias de neuromodulação, isto é, intervenções neuroprotectoras e neurotróficas [29, 86]. Estão actualmente em investigação diversas opções de neuromodulação, quer médicas quer cirúrgicas, das quais se destacam as abordadas seguidamente [33].

A **eritropoietina** (EPO) é uma citocina que estimula a eritropoiese sob condições de hipóxia [33, 35]. A EPO e o respectivo receptor encontram-se expressos abundantemente ao

nível do sistema nervoso central e periférico. Liu *et al.* (2007) comprovaram a sua presença no tracto urogenital humano, mais especificamente ao nível dos gânglios peri-prostáticos dos FNV, nos nervos dorsais penianos e no endotélio sinusoidal dos corpos cavernosos [87]. Allaf *et al.* (2005) verificaram que a sua administração em ratos promove a recuperação da FE após lesão dos NC, principalmente por intermédio da regeneração axonal dos NC [88]. Por sua vez, Burnett *et al.* (2008) avaliaram retrospectivamente o potencial benefício da administração pré-operatória de EPO em doentes submetidos a PRPFN bilateral (40.000 UI, injeção única, subcutânea). Todos os doentes puderam utilizar PDE5-I em regime esporádico. Os doentes tratados com EPO apresentaram uma pontuação do IIEF-5 significativamente superior comparativamente ao grupo controlo; aos 12 meses de pós-operatório 87% dos doentes tratados apresentavam actividade sexual *versus* 68% no grupo controlo [89]. Estes resultados preliminares sugerem a utilidade da EPO enquanto terapêutica neuromoduladora, pelo que são necessários mais ensaios clínicos para confirmar o seu papel no tratamento da DE pós-PR.

Os **ligandos de imunofilina**, que incluem a ciclosporina e o FK506 (também conhecido como tacrolimus), representam uma classe de agentes farmacológicos com actividade neuroprotectora e neuroregenerativa [7, 29, 33]. Estes agentes têm sido aplicados em modelos animais (ratos) de lesão dos NC, com resultados francamente promissores: efeito neurotrófico ao nível dos nervos penianos autonómicos, redução do grau de degeneração do tecido cavernoso e promoção da recuperação da FE [86]. Burnett *et al.* (2007) realizaram um estudo no qual avaliaram o potencial efeito do ligando de imunofilina GPI 1485 (análogo não-imunossupressor do FK506) num grupo de doentes submetidos a PRPFN bilateral, com FE pré-operatória normal. Porém, o ensaio clínico falhou em demonstrar um benefício neuroprotector a curto-prazo do ligando de imunofilina, sendo contudo, possível que o período de acompanhamento dos doentes tenha sido insuficiente

para identificar resultados significativos [7, 33]. Mais uma vez, é fundamental desenvolver mais ensaios clínicos para averiguar o eventual benefício destes agentes.

O conceito de **enxerto de nervo** foi pela primeira vez introduzido por Quinlan *et al.* (1991), que consideraram que quando um ou ambos os NC são sacrificados durante a PR se poderá eventualmente proceder à sua reconstrução, no mesmo tempo cirúrgico, através da interposição de um enxerto de nervo [90]. Para comprovar esta possibilidade testaram-na num modelo de ratos com ablação dos NC. Os animais foram divididos em 3 grupos: ratos com interposição de enxerto de nervo genitofemoral, ratos apenas com ablação dos NC e ratos com cirurgia simulada. Após 4 meses, a estimulação eléctrica produziu erecção em 50% dos ratos com enxerto, 10% dos ratos apenas com ablação dos NC e 100% dos ratos com cirurgia simulada. Estes resultados sugeriram que o enxerto de nervo poderá ser útil na restauração da potência após lesão dos NC [90].

Por sua vez, Walsh (2001) foi o primeiro a realizar um estudo com distribuição aleatória e ocultação, em 12 doentes submetidos a PR com excisão alargada dos FNV em 1991 e 1992. Destes 12 doentes, 6 receberam um enxerto de nervo genitofemoral, e os restantes 6 serviram de controlo. Porém, em 5 anos de acompanhamento não se identificaram diferenças relativamente à recuperação da FE entre ambos os grupos [91]. Chang *et al.* (2003) verificaram que em 30 doentes submetidos a PRSPFN e enxerto autólogo de nervo sural, 18 (60%) demonstraram objectiva e subjectivamente a presença de actividade eréctil espontânea e 13 (40%) foram capazes de ter relações sexuais (6 assistidos por sildenafil 50mg ou 100mg e os restantes 7 sem qualquer assistência), num acompanhamento médio de 23 meses. Os autores concluíram assim, que a utilização de enxertos autólogos de nervo sural em PRSPFN parece ser uma forma eficaz de preservar a actividade eréctil espontânea pós-operatória [92].

Para além destes dois estudos em humanos outros tantos foram realizados, com resultados de igual modo conflituosos. Com efeito, enquanto que alguns evidenciaram benefícios na restauração da FE através da utilização de enxertos de nervo uni ou bilateralmente, outros não demonstraram qualquer diferença comparativamente às cirurgias SPFN ou com PFN unilateral isoladas [9]. Paralelamente, têm sido apontadas várias críticas a esta terapia experimental, com destaque para o facto de condicionar uma cirurgia mais extensa e demorada com risco de aumentar a morbilidade peri-operatória, de existirem possíveis diferenças nas propriedades bioquímicas entre o nervo utilizado no enxerto e os NC, e dos doentes com neoplasia localmente avançada serem habitualmente candidatos a terapêuticas adjuvantes com eventual prejuízo para a viabilidade dos enxertos [2, 33]. De igual modo, os doentes com doença não confinada à próstata, independentemente do *status* nervoso, recuperam improvavelmente a função sexual [9]. Por conseguinte, enquanto não se desenvolverem estudos com distribuição aleatória e reprodutíveis que sejam consistentes em demonstrar um benefício inequívoco dos enxertos de nervo, não será possível generalizar sua a utilização.

Embora com resultados bastante preliminares, a **terapia genética** e a **engenharia tecidual** ou terapia com células estaminais constituem igualmente abordagens francamente promissoras para a DE pós-PR [9, 33, 35]. Relativamente à terapia genética, enquanto modalidade terapêutica para a DE secundária à lesão dos NC, têm sido exploradas múltiplas opções, com destaque para os factores neurotróficos, para os quais se postula um eventual efeito promotor da sobrevivência neuronal e da capacidade de regeneração dos neurónios lesados envolvidos na regulação da FE [35]. Por sua vez, já que a DE dos doentes prostatectomizados se acompanha tipicamente por perda de CML, a cultura bem sucedida de CML humanas constitui um potencial tratamento a aplicar nestes doentes [9].

8. CONCLUSÃO

Na era moderna do diagnóstico precoce do cancro da próstata, a PR constitui um procedimento cada vez mais praticado e abrangendo uma população de doentes progressivamente mais jovem. A DE constitui a complicação pós-operatória mais frequente e com maior impacto na qualidade de vida dos doentes, em especial dos mais jovens. De forma a prever o risco e eventualmente a severidade desta sequela pós-operatória é necessário ter em consideração a FE pré-cirúrgica, a idade e co-morbilidades do doente, o estágio da neoplasia, a experiência do urologista e o grau de PFN da cirurgia.

A DE pós-PR tem despertado o interesse por parte da comunidade científica, em especial no que diz respeito às estratégias de RP. O objectivo destas estratégias passa pela implementação precoce de um esquema de tratamento, de modo a impedir o desenvolvimento de alterações estruturais ao nível dos corpos cavernosos, potenciando assim, a recuperação espontânea da FE. No entanto, embora os estudos em modelos animais apresentem resultados consistentes quanto aos benefícios dos programas de RP, os ensaios clínicos, apesar de sugestivos, não são ainda conclusivos.

Dentro das várias modalidades terapêuticas actualmente disponíveis, os PDE5-I são os agentes farmacológicos preferencialmente escolhidos na população de doentes prostatectomizados, com particular destaque para os submetidos a procedimentos com PFN. Por sua vez, quer as IIC de alprostadil quer o AIU constituem alternativas adequadas quando se verifica uma resposta insuficiente aos PDE5-I. A utilização dos DV, isoladamente ou em combinação com os agentes farmacológicos, deve igualmente ser considerada. Habitualmente, as próteses penianas ficam reservadas para último recurso, ou seja, quando mais nenhuma opção terapêutica menos invasiva pode ser oferecida ao doente.

Contrariamente aos PDE5-I, agentes vasoactivos intracavernosos ou intra-uretrais e DV, as próteses penianas não estão incluídas nas estratégias de RP. Presentemente, estão em desenvolvimento outras potenciais opções terapêuticas, com resultados promissores ainda que bastante preliminares.

Em suma, dada a indefinição actual quanto ao papel dos programas de RP na prática clínica, é fundamental investir em ensaios clínicos com parâmetros bem definidos e de elevado poder estatístico. Com efeito, enquanto os benefícios terapêuticos e a razão custo-benefício destes programas não for determinada, torna-se difícil recomendar um protocolo de tratamento específico, em especial quanto ao tipo de terapia, dose, altura para a sua introdução e duração do tratamento. Posto isto, presentemente recomenda-se que, após aconselhamento médico apropriado e sustentado nos conhecimentos científicos actuais, seja o doente a optar pelo tratamento que considera mais adequado para si e para a sua parceira sexual.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Dias, J.S., *Urologia Fundamental na prática clínica*. 2010, Lisboa: Lidel.
2. Garcia, F.J. and Brock, G., *Current state of penile rehabilitation after radical prostatectomy*. *Curr Opin Urol*, 2010. **20**(3): p. 234-40.
3. Ferlay, J., Parkin, D.M. and Steliarova-Foucher, E., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(4): p. 765-81.
4. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
5. Defade, B.P., Carson, C.C. 3rd and Kennelly, M.J., *Postprostatectomy erectile dysfunction: the role of penile rehabilitation*. *Rev Urol*, 2011. **13**(1): p. 6-13.
6. Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(19): p. 1977-84.
7. McCullough, A.R., *Rehabilitation of erectile function following radical prostatectomy*. *Asian J Androl*, 2008. **10**(1): p. 61-74.
8. Walsh, P.C. and Donker, P.J., *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. *J Urol*, 1982. **128**(3): p. 492-7.
9. Magheli, A. and Burnett, A.L., *Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment*. *Nat Rev Urol*, 2009. **6**(8): p. 415-27.
10. Zippe, C.D. and Pahlajani, G., *Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy*. *Urol Clin North Am*, 2007. **34**(4): p. 601-18, viii.
11. Mulhall, J.P. and Morgentaler, A., *Penile rehabilitation should become the norm for radical prostatectomy patients*. *J Sex Med*, 2007. **4**(3): p. 538-43.
12. Penson, D.F. and Litwin, M.S., *Quality of life after treatment for prostate cancer*. *Curr Urol Rep*, 2003. **4**(3): p. 185-95.

13. Kendirci, M., Bejma, J. and Hellstrom, W.J., *Update on erectile dysfunction in prostate cancer patients*. *Curr Opin Urol*, 2006. **16**(3): p. 186-95.
14. Burnett, A.L., Aus, G., Canby-Hagino, E.D., et al., *Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment*. *J Urol*, 2007. **178**(2): p. 597-601.
15. Tal, R., Alphas, H.H., Krebs, P., et al., *Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis*. *J Sex Med*, 2009. **6**(9): p. 2538-46.
16. Gallina, A., Salonia, A., Briganti, A., et al., *Prevention and management of postprostatectomy erectile dysfunction*. *European Urology Supplements*, 2009. **8**: p. 80-87.
17. Penson, D.F., McLerran, D., Feng, Z., et al., *5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study*. *J Urol*, 2005. **173**(5): p. 1701-5.
18. Deho, F., Gallina, A., Salonia, A., et al., *Prophylaxis of erectile function after radical prostatectomy with phosphodiesterase type 5 inhibitors*. *Curr Pharm Des.*, 2009. **15**(30): p. 3496-501.
19. Giuliano, F., Amar, E., Chevallier, D., et al., *How urologists manage erectile dysfunction after radical prostatectomy: a national survey (REPAIR) by the French urological association*. *J Sex Med*, 2008. **5**(2): p. 448-57.
20. Peltier, A., van Velthoven, R. and Roumeguere, T., *Current management of erectile dysfunction after cancer treatment*. *Curr Opin Oncol*, 2009. **21**(4): p. 303-9.
21. Mulhall, J.P., Bella, A.J., Briganti, A., et al., *Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient*. *J Sex Med*, 2010. **7**(4 Pt 2): p. 1687-98.
22. Mazzola, C. and Mulhall, J.P., *Penile rehabilitation after prostate cancer treatment: outcomes and practical algorithm*. *Urol Clin North Am*, 2011. **38**(2): p. 105-18.

23. Raina, R., Agarwal, A. and Zippe, C.D., *Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy*. Urology, 2005. **66**(5): p. 923-9.
24. Hatzimouratidis, K., Burnett, A.L., Hatzichristou, D., et al., *Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 334-47.
25. Nandipati, K.C., Raina, R., Agarwal, A., et al., *Erectile dysfunction following radical retropubic prostatectomy: epidemiology, pathophysiology and pharmacological management*. Drugs Aging, 2006. **23**(2): p. 101-17.
26. Ghalayini, I.F., *Nitric oxide-cyclic GMP pathway with some emphasis on cavernosal contractility*. Int J Impot Res, 2004. **16**(6): p. 459-69.
27. Fazio, L. and Brock, G., *Erectile dysfunction: management update*. CMAJ, 2004. **170**(9): p. 1429-37.
28. Carson, C.C., *Erectile dysfunction: evaluation and new treatment options*. Psychosom Med, 2004. **66**(5): p. 664-71.
29. Wang, R., *Penile rehabilitation after radical prostatectomy: where do we stand and where are we going?* J Sex Med, 2007. **4**(4 Pt 2): p. 1085-97.
30. Mulhall, J.P., Slovick, R., Hotaling, J., et al., *Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function*. J Urol, 2002. **167**(3): p. 1371-5.
31. Mulhall, J.P., *The role and structure of a postradical prostatectomy penile rehabilitation program*. Curr Urol Rep, 2009. **10**(3): p. 219-25.
32. Mulhall, J.P., *Penile rehabilitation following radical prostatectomy*. Curr Opin Urol, 2008. **18**(6): p. 613-20.
33. Fazio, F. and Burnett, A.L., *Penile rehabilitation and neuromodulation*. Scientific World Journal, 2009. **9**: p. 652-64.

34. Rogers, C.G., Trock, B.P. and Walsh, P.C., *Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results.* Urology, 2004. **64**(1): p. 148-51.
35. Segal, R. and Burnett, A.L., *Erectile preservation following radical prostatectomy.* Ther Adv Urol, 2011. **3**(1): p. 35-46.
36. Raina, R., Lakin, M.M., Agarwal, A., et al., *Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy.* Urology, 2004. **63**(3): p. 532-7; discussion 538.
37. Raina, R., Agarwal, A., Zaramo, C.E., et al., *Long-term efficacy and compliance of MUSE for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis.* Int J Impot Res, 2005. **17**(1): p. 86-90.
38. Pahlajani, G., Raina, R., Jones, S., et al., *Vacuum Erection Devices Revisited: Its Emerging Role in the Treatment of Erectile Dysfunction and Early Penile Rehabilitation Following Prostate Cancer Therapy.* J Sex Med, 2010.
39. Briganti, A. and Montorsi, F., *Penile rehabilitation after radical prostatectomy.* Nat Clin Pract Urol, 2006. **3**(8): p. 400-1.
40. Montorsi, F., Guazzoni, G., Strambi, L.F., et al., *Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial.* J Urol, 1997. **158**(4): p. 1408-10.
41. Brewer, M.E. and Kim, E.D., *Penile rehabilitation therapy with PDE-V inhibitors following radical prostatectomy: proceed with caution.* Adv Urol, 2009: p. 852437.
42. Brock, G., Tu, L.M. and Linet, O.I., *Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment.* Urology, 2001. **57**(3): p. 536-41.

43. Mulhall J, Land, S., Parker, M., et al., *The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function.* . J Sex Med., 2005. **2**(4): p. 532-40.
44. Schwartz, E.J., Wong, P. and Graydon, R.J., *Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy.* J Urol, 2004. **171**(2 Pt 1): p. 771-4.
45. Teloken, P., Mesquita, G., Montorsi, F., et al., *Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners.* J Sex Med, 2009. **6**(7): p. 2032-8.
46. Kim, E.D., *Local therapies to heal the penis: fact or fiction?* J Androl, 2009. **30**(4): p. 384-90.
47. Hatzimouratidis, K. and Hatzichristou, D.G., *A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient?* Drugs, 2005. **65**(12): p. 1621-50.
48. Mikhail, N., *Management of erectile dysfunction by the primary care physician.* Cleve Clin J Med, 2005. **72**(4): p. 293-4, 296-7, 301-5 passim.
49. http://www.infarmed.pt/prontuario/mostra.php?flag_palavra_exacta=1&id=1800&palavra=Tadalafil&flag=1.
50. http://www.infarmed.pt/prontuario/mostra.php?flag_palavra_exacta=1&id=1792&palavra=Vardenafil&flag=1.
51. http://www.infarmed.pt/prontuario/mostra.php?flag_palavra_exacta=1&id=811&palavra=Sildenafil&flag=1.
52. Briganti, A., Salonia, A., Gallina, A., et al., *Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy in 2007.* World J Urol, 2007. **25**(2): p. 143-8.

53. Garcia-Cardoso, J., Vela, R., Mahillo, E., et al., *Increased cyclic guanosine monophosphate production and endothelial nitric oxide synthase level in mononuclear cells from sildenafil citrate-treated patients with erectile dysfunction.* Int J Impot Res, 2010. **22**(1): p. 68-76.
54. Raina, R., Agarwal, A., Ausmundson, S., et al., *Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function.* Int J Impot Res, 2006. **18**(1): p. 77-81.
55. Ferrini, M.G., Davila, H.H., Kovanecz, I., et al., *Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat.* Urology, 2006. **68**(2): p. 429-35.
56. Vignozzi, L., Filippi, S., Morelli, A., et al., *Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat.* J Sex Med, 2006. **3**(3): p. 419-31.
57. Kovanecz, I., Rambhatla, A., Ferrini, M., et al., *Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by cavernosal nerve resection in rats.* Int J Impot Res, 2008. **20**(2): p. 202-12.
58. Kovanecz, I., Rambhatla, A., Ferrini, M.G., et al., *Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection.* BJU Int, 2008. **101**(2): p. 203-10.
59. Mulhall, J.P., Müller, A., Donohue, J.F., et al., *The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate.* J Sex Med, 2008. **5**(5): p. 1126-36.
60. Lysiak, J.J., et al., *Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation.* J Urol, 2008. **179**(2): p. 779-85.

61. Matthew, A.G., Goldman, A., Trachtenberg, J., et al., *Sexual dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, treatments, restricted use of treatments and distress*. J Urol, 2005. **174**(6): p. 2105-10.
62. Zippe, C.D., Jhaveri, F.M., Klein, E.A., et al., *Role of Viagra after radical prostatectomy*. Urology, 2000. **55**(2): p. 241-5.
63. Raina, R., Pahlajani, G., Agarwal, A., et al., *Early penile rehabilitation following radical prostatectomy: Cleveland clinic experience*. Int J Impot Res, 2008. **20**(2): p. 121-6.
64. Montorsi, F., Nathan, H.P., McCullough, A., et al., *Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 1036-41.
65. Brock, G., Nehra, A., Lipshultz, L.I., et al., *Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1278-83.
66. Nehra, A., Grantmyre, J., Nadel, A., et al., *Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy*. J Urol, 2005. **173**(6): p. 2067-71.
67. Bannowsky, A., Schulze, H., van der Horst, C., et al., *Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil*. BJU Int, 2008. **101**(10): p. 1279-83.
68. Padma-Nathan, H., McCullough, A.R., Levine, L.A., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the*

- prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy.* Int J Impot Res, 2008. **20**(5): p. 479-86.
69. Shindel, A.W., *2009 update on phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy part 1: Recent studies on routine dosing for penile rehabilitation, lower urinary tract symptoms, and other indications (CME).* J Sex Med, 2009. **6**(7): p. 1794-808; quiz 1793, 1809-10.
70. Montorsi, F., Brock, G., Lee, J., et al., *Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy.* Eur Urol, 2008. **54**(4): p. 924-31.
71. Raina, R., Nandipati, K.C., Agarwal, A., et al., *Combination therapy: medicated urethral system for erection enhances sexual satisfaction in sildenafil citrate failure following nerve-sparing radical prostatectomy.* J Androl, 2005. **26**(6): p. 757-60.
72. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1510&tipo_doc=fi.
73. Dennis, R.L. and McDougal, W.S., *Pharmacological treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy.* J Urol, 1988. **139**(4): p. 775-6.
74. Raina, R., Lakin, M.M., Thukral, M., et al., *Long-term efficacy and compliance of intracorporeal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis.* Int J Impot Res, 2003. **15**(5): p. 318-22.
75. Gontero, P., Fontana, F., Bagnasacco, A., et al., *Is there an optimal time for intracavernous prostaglandin E1 rehabilitation following nonnerve sparing radical prostatectomy? Results from a hemodynamic prospective study.* J Urol, 2003. **169**(6): p. 2166-9.
76. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10044&tipo_doc=rcm.

77. Raina, R., Pahlajani, G., Agarwal, A., et al., *The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity.* BJU Int, 2007. **100**(6): p. 1317-21.
78. Yuan, J., Hoang, A.N., Romero, C.A., et al., *Vacuum therapy in erectile dysfunction- -science and clinical evidence.* Int J Impot Res, 2010. **22**(4): p. 211-9.
79. Bosshardt, R.J., Farwerk, R., Sikora, R., et al., *Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device.* Br J Urol, 1995. **75**(6): p. 786-91.
80. Kohler, T.S., Pedro, R., Hendlin, K., et al., *A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy.* BJU Int, 2007. **100**(4): p. 858-62.
81. Mydlo, J.H., Viterbo, R. and Crispen, P., *Use of combined intracorporal injection and a phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for men with a suboptimal response to sildenafil and/or vardenafil monotherapy after radical retropubic prostatectomy.* BJU Int, 2005. **95**(6): p. 843-6.
82. Raina, R., Agarwal, A., Allamaneni, S.S., et al., *Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy.* Urology, 2005. **65**(2): p. 360-4.
83. Stephenson, R.A., Mori, M., Hsieh, Y., et al., *Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study.* J Urol, 2005. **174**(2): p. 646-50.
84. McCullough, A.R., *Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy.* Urol Clin North Am, 2001. **28**(3): p. 613-27.

85. Meuleman, E.J. and Mulders, P.F., *Erectile function after radical prostatectomy: a review*. Eur Urol, 2003 **43**(2): p. 95-101.
86. Burnett, A.L. and Lue, T.F., *Neuromodulatory therapy to improve erectile function recovery outcomes after pelvic surgery*. J Urol, 2006. **176**(3): p. 882-7.
87. Liu, T., Allaf, M.E., Lagoda, G., et al., *Erythropoietin receptor expression in the human urogenital tract: immunolocalization in the prostate, neurovascular bundle and penis*. BJU Int, 2007. **100**(5): p. 1103-6.
88. Allaf, M.E., Hoke, A. and Burnett, A.L., *Erythropoietin promotes the recovery of erectile function following cavernous nerve injury*. J Urol, 2005. **174**(5): p. 2060-4.
89. Burnett, A.L., Allaf, M.E. and Bivalacqua, T.J., *Erythropoietin promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective analysis*. J Sex Med, 2008. **5**(10): p. 2392-8.
90. Quinlan, D.M., Nelson, R.J., and Walsh, P.C., *Cavernous nerve grafts restore erectile function in denervated rats*. J Urol, 1991. **145**(2): p. 380-3.
91. Walsh, P.C., *Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy*. Urology, 2001. **57**(6): p. 1020-4.
92. Chang, D.W., Wood, C.G., Kroll, S.S., et al., *Cavernous nerve reconstruction to preserve erectile function following non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a prospective study*. Plast Reconstr Surg, 2003. **111**(3): p. 1174-81.