

## Índice

1. Resumo
2. Introdução
3. Fisiopatologia
4. Dados que suportam a reabilitação peniana
5. Opções Terapêuticas
  - i. Inibidores da 5 fosfodiesterase
  - ii. Injecções intracavernosas
  - iii. Terapia a vácuo
  - iv. Supositórios intrauretrais de Prostaglandinas
  - v. Próteses Penianas
  - vi. Interposição do Nervo Sural
6. Uma Nova Terapêutica
  - ❖ Eritropoetina
7. Uma Estratégia em Estudo
  - ❖ Terapia com genes
8. Conclusão
9. Bibliografia

## **Índice de Figuras**

Figura 1- Mecanismo Venoclusivo da Ereção	Pag. 9
Figura 2- Mecanismo Bioquímico da Ereção	Pag. 15
Figura 3- Prótese insuflável com 2 compartimentos	Pag. 25
Figura 4 – Prótese insuflável com 3 compartimentos	Pag. 25
Figura 5 – Prótese semi-rígida	Pag. 25

## **Índice de Gráficos**

Gráfico 1- Estudo REINVENT	Pag.12
----------------------------	--------

## **Lista de Abreviaturas**

DE – Disfunção Erétil

DCV – Dispositivo de Constrição a Vácuo

DV – Dispositivo de Vácuo

ET-1 - Endotelina 1

EPO – Eritropoetina

GMPc – Guanosina cíclica monofosfato

GTP – Guanosina trifosfato

ICSM – International Consensus of Sexual Medicine

IIC – Injeções Intra-Cavernosas

IIEF – Índice Internacional da Função Erétil

IPDE5 – Inibidores da 5 Fosfodiesterase

NO – Óxido Nítrico

PDE5 – Fosfodiesterase 5

PGE-1 – Prostaglandina E1

PR – Prostatectomia Radical

REINVENT – Recovery of Erections: Intervention with Vardenafil Early Nightly Therapy

SEP – Sexual Encounter Profile

SHIM – Sexual Health Inventory in Men

SIP – Supositório Intrauretral de Prostaglandina

TGF $\beta$ 1 – Factor de Crescimento Transformador  $\beta$ -1

TPN – Tumenescência Peniana Nocturna

### 1. Resumo

O cancro da próstata é a segunda neoplasia mais comum nos homens. Para as neoplasias localizadas o “*gold standard*” terapêutico é a prostatectomia radical. Porém, esta apresenta duas principais complicações urológicas que podem afectar de maneira bastante significativa a qualidade de vida dos doentes e que são, a incontinência e a disfunção erétil.

A disfunção erétil é bastante comum após a prostatectomia radical (PR), atingindo cerca de 56% dos homens, que acabam por passar por esta má experiência, mesmo que por um curto período após a cirurgia.

Para facilitar a recuperação da função sexual, as estratégias de reabilitação peniana visam os nervos cavernosos, a vascularização arterial, a manutenção da arquitectura do músculo cavernoso e a distribuição do colagénio (actuando nos mecanismos arteriais, venosos e nervosos).

O objectivo desta revisão será explicar as várias opções terapêuticas disponíveis, como os inibidores da 5 fosfodiesterase (IPDE5), injeções intracavernosas, supositórios intra-uretrais de alprostadil, aparelhos de erecção a vácuo e as próteses penianas e a administração de eritropoetina. E por fim uma breve revisão da terapia com genes, ainda em estudo, que um dia poderá ser utilizada na reabilitação peniana. Grande controvérsia rodeia estas terapêuticas, no entanto há evidências que o seu uso precoce pode melhorar a recuperação da função erectil pós-prostatectomia radical.

Além disso, é de extrema importância o aconselhamento médico, sobre estas estratégias terapêuticas, aos doentes que serão ou que já foram prostatectomizados, de maneira a estimular a adesão à reabilitação peniana.

Mais estudos são necessários, para confirmar os benefícios assim como para determinar protocolos eficazes de tratamento na reabilitação da função sexual.

## **Palavras Chave**

Reabilitação da função sexual; Prostatectomia Radical; Disfunção erétil; Reabilitação Peniana.

## **Abstract**

Prostate cancer is the most common cancer among men. For clinically localized prostate cancer, the gold standard for therapy is radical prostatectomy. The major urological complications of this procedure are incontinence and erectile dysfunction, which can have a significant impact on the patient's quality of life.

Erectile dysfunction is a common problem after radical prostatectomy, with almost all men experiencing this complication for at least a short period after surgery.

To facilitate the recovery of spontaneous erections, penile rehabilitative strategies attempt the cavernous nerve, the penile arterial supply, the architecture of the corporal smooth muscle and collagen distribution (acting in mechanisms including arteriogenic, venogenic, and neurogenic types)

The purpose of this review is to explain the various treatments options available, like phosphodiesterase type 5 inhibitors, intracavernosal injections, intraurethral alprostadil suppositories, vacuum erection devices, penile prostheses and the administration of erythropoietin. And finally, a short review about the gene therapy which now, is being study, but maybe one day will be possible to use this strategy in penile rehabilitation.

Great controversy surrounds the efficacy of these treatments, however there are evidences that if used early the recovery of erectile function after radical prostatectomy are improved.

It is very important the clinical counseling about this strategies, to stimulates patients adherence to penile rehabilitation.

More study is needed, to confirm its benefits, as well as to determine optimal rehabilitation protocols.

**Key Words**

Sexual Function Rehabilitation; Radical Prostatectomy; Erectile Dysfunction; Penile Rehabilitation.

## 2. Introdução

Na Europa e nos Estados Unidos da América, o cancro da próstata é o segundo tumor mais comum em homens e, também, o segundo a liderar as causas de morte devido a neoplasias malignas, após o cancro do pulmão.<sup>(1)</sup> O cancro da próstata representa cerca de 12% de todas as neoplasias.<sup>(2)</sup> Em Portugal surgem cerca de 4000 novos casos por ano com uma mortalidade aproximada de 1000 doentes.<sup>(3)</sup>

Para homens com carcinoma da próstata localizado, o “*gold standard*” da terapêutica curativa é a prostatectomia radical (PR). Mais recentemente, as técnicas laparoscópicas com ou sem assistência de robot têm sido utilizadas, com uma eficácia referente ao pós-operatório e à morbilidade cirúrgica, similar à técnica aberta de PR.<sup>(4)</sup>

As principais complicações urológicas deste procedimento são a incontinência urinária e a disfunção erétil (DE). Ambas influenciam muito negativamente a qualidade de vida dos doentes e de seus parceiros, sendo a DE a mais frequente destas duas.<sup>(5)</sup>

A incidência de disfunção erétil após PR nos homens que antes da cirurgia possuíam uma função erétil normal, varia entre os 24 e os 82%.<sup>(6)</sup> Bergman et al.<sup>(7)</sup>, referiu que 56% dos homens submetidos a qualquer tratamento dirigido ao órgão no carcinoma da próstata, tiveram queixas relativamente à erecção. O atraso na recuperação da função sexual é frequente, e o tempo para que as erecções possam ser, pelo menos, parcialmente recuperadas pode se prolongar até 3 anos.<sup>(8)</sup>

A disfunção erétil não é a única função sexual afectada após PR, a não ocorrência de ejaculação, uma disfunção do orgasmo, o encurtamento e a diminuição da espessura do pénis também estão presentes em vários níveis após esta cirurgia.<sup>(9,10)</sup>

Apesar da técnica da PR actualmente descrita, preservar os nervos cavernosos, esta nem sempre tem sucesso. E apesar da introdução de técnicas menos invasivas, com ou sem a assistência de robot, melhorarem a visualização do campo operatório e aumentarem as

probabilidades de preservação dos nervos, não há evidência clínica que suporte uma potencial vantagem relativamente a técnica por cirurgia aberta.<sup>(11,12,13)</sup>

Sabe-se também que a recuperação da função erétil após PR depende não só de um procedimento cirúrgico perfeito, mas também da idade, de co-morbilidades (Diabetes Mellitus, Coagulopatias, Aterioesclerose) e da função sexual pré-operatória.<sup>(6)</sup> Pacientes jovens e com a função erétil normal no pré operatório, com poucas ou nenhuma co-morbilidades têm melhor hipótese de manter uma erecção bastante funcional após a PR.

Após uma breve revisão sobre a fisiopatologia da disfunção erétil pós-PR, irão ser explicados os vários tipos de tratamento para a disfunção erétil assim como a reabilitação peniana, incluindo por fim, uma breve visão sobre o desenvolvimento da terapia genética, sendo uma abordagem em estudo e ainda não utilizada como terapêutica.

### **3. Fisiopatologia**

A fisiopatologia da disfunção erectil após PR inclui 3 principais grupos: lesão do nervo cavernoso, lesão arterial e dano da musculatura lisa do tecido cavernoso induzindo disfunção endotelial. O recobro da função erectil depende do grau e da reversibilidade destas lesões.

#### **❖ Lesão nervosa**

Sabe-se que a lesão macroscópica dos nervos cavernosos durante a PR, tal como a transecção do nervo ou a lesão térmica, pode resultar em disfunção erectil pós-operatoriamente. Quando há preservação do nervo, as taxas de sucesso da recuperação da função sexual aumentam.<sup>(14,15)</sup>

Se ambos os nervos cavernosos forem preservados, as taxas de recuperação são ainda maiores quando comparadas com a preservação unilateral. E ainda é de referir que ambas as cirurgias têm melhor recuperação do que a cirurgia em que não há preservação de nervos.<sup>(16,17)</sup>

No entanto, a integridade macroscópica dos nervos na cirurgia não garante a manutenção da função erétil. Foi demonstrado por Masterson and colleagues<sup>(18)</sup> que mesmo uma mínima tracção nervosa pode provocar danos a longo prazo.

A experiência do cirurgião em preservar os nervos durante a cirurgia não é o único factor que influencia a recuperação da função erétil. O edema e a inflamação que podem ocorrer no pós-operatório, podem conduzir a degeneração dos neurónios e da sua bainha de mielina, provocando um dano tardio nos nervos cavernosos.<sup>(19)</sup>

Sabe-se que qualquer trauma do nervo pode conduzir a uma redução da produção de óxido nítrico e induzir disfunção do endotélio cavernoso.<sup>(20)</sup> E ainda, é de notar que o atraso no retorno da função erectil pós-PR pode ser devido um processo de regeneração dos nervos.

### ❖ **Lesão arterial**

As artérias pudendas acessórias não são as únicas responsáveis pela vascularização do corpo cavernoso mas são conhecidas como uma das principais fontes de vascularização do mesmo. Estudos afirmam que a preservação destes vasos pode duplicar as probabilidades de recuperação da função erétil e diminuir significativamente o tempo médio de recuperação da erecção peniana espontânea.<sup>(21)</sup>

No entanto, há outros investigadores referem que a lesão destas artérias não está correlacionada com o tempo de recuperação da função erectil, com a qualidade das erecções no pós-operatório ou com o score do Internationale Index of Erectile Function (IIEF5).<sup>(22)</sup>

### ❖ **Dano da musculatura lisa do tecido cavernoso**

O dano na musculatura lisa do tecido cavernoso pode decorrer de 2 mecanismos, ambos conduzindo ao aumento da deposição de colagénio, o que resulta em fibrose. Deste modo há diminuição da distensibilidade peniana, provocando uma disfunção venoclusiva, não

permitindo que as vénulas existentes na subtúnica peniana sejam comprimidas, ocorrendo então uma fuga venosa.

Um dos mecanismos fisiopatológicos induzidos pela neuropraxia após PR baseia-se na diminuição da oxigenação cavernosa. As células musculares lisas são prolongadamente expostas a um meio com teor reduzido de oxigénio, resultando na inibição da prostaglandina E1 (PGE-1). Esta inibição estimulará substâncias pró-fibróticas, como o factor de crescimento transformador  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) e o factor de crescimento transformador dependente da endotelina 1 (ET-1), havendo um aumento da síntese de tecido conjuntivo (especialmente colagénio I e II), com a substituição do tecido liso trabecular por tecido fibrótico.<sup>(23-28)</sup> Para evitar tais mecanismos, estudos sugerem que erecções ainda que parciais, induzidas de forma regular e continuada no pós-operatório podem ser suficientes para oxigenar o tecido peniano protegendo-o de uma lesão por hipóxia prolongada.<sup>(29)</sup> Isto torna-se um factor importante para a manutenção da vitalidade do tecido erectil e para a reabilitação da função peniana.<sup>(13)</sup>

O segundo mecanismo refere-se à apoptose que ocorre no tecido eréctil, induzida por uma citocina pró-apoptótica libertada devido à lesão axónica dos nervos. Um estudo demonstrou, entre outros resultados, que tanto a lesão de apenas um nervo, como a de ambos, afecta o processo de apoptose, principalmente das células lisas localizadas por baixo da túnica albuginea. Estes investigadores sugerem que esta apoptose súbita e maciça pode constituir um dos mecanismos que leva a disfunção venoclusiva após PR.<sup>(24)</sup>

Durante a erecção, os músculos lisos expandem-se tridimensionalmente sob o controlo do óxido nítrico, induzindo a compressão das vénulas da subtúnica . Se não houver expansão destes músculos, as vénulas não são comprimidas, e ocorre uma fuga.

Foi também demonstrado que o processo de apoptose não só está relacionado com as células musculares lisas, mas também com as células endoteliais.<sup>(31,32)</sup>

Muitas teorias foram propostas para explicar as alterações da musculatura lisa peniana e o aumento da colagenização do corpo cavernoso após PR.<sup>(25,27)</sup>

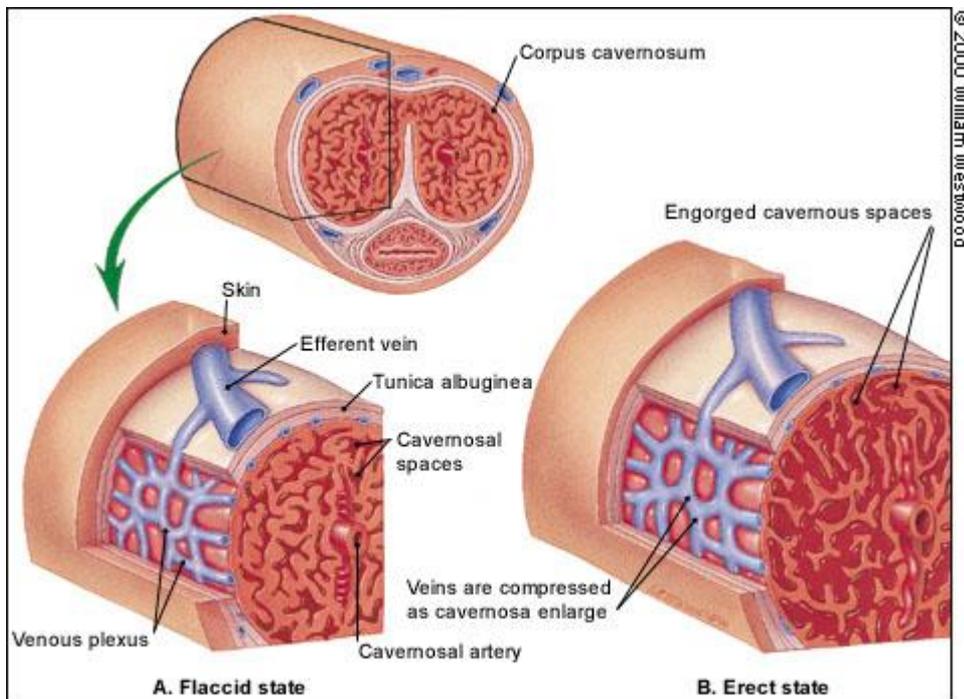


Figura 1- Mecanismo Venoclusivo da Ereção.  
(Imagem de William Westwood)

#### 4. Dados clínicos que suportam a Reabilitação Peniana

O primeiro estudo a apoiar a reabilitação peniana após PR foi um ensaio randomizado publicado em 1997 por Montorsi et al.<sup>(34)</sup>, onde 30 pacientes com cancro da próstata localizado foram escolhidos após PR com preservação dos feixes neurovasculares. O primeiro grupo constituído por 15 homens, recebeu injeções intracavernosas de alprostadil (PGE-1) três vezes por semana durante 12 semanas, o grupo controlo somente foi observado sem qualquer tratamento. Foram seguidos durante 6 meses, sendo avaliados pela história clínica sexual, exame objectivo, eco doppler das artérias cavernosas e o registo de erecções nocturnas. Mais de dois terços dos pacientes tratados com injeções intracavernosas completaram o ensaio e 8 deles (67%) afirmaram terem recuperado as erecções espontâneas, suficientemente satisfatórias para manter relação sexual, comparativamente com 3 dos 15

(20%) pacientes do grupo controlo. Todos os pacientes de ambos os grupos que reportaram erecções pós-operatórias (excepto um) demonstraram ter erecções normais no teste nocturno, e também obtiveram uma hemodinâmica peniana normal registada pelo eco doppler. No grupo controlo 53% dos pacientes que não recuperaram a erecção funcional revelaram possuir disfunção venoclusiva no eco doppler. Apesar deste ensaio ser limitado pelo pequeno número de doentes, estes dados sugerem que quanto mais cedo ocorrerem as erecções após PR melhor será a reabilitação da função sexual. Infelizmente este estudo não foi duplicado, e não existem dados publicados de seguimento a longo prazo destes pacientes para determinar se os efeitos seriam duradouros para este tratamento com injeções cavernosas.

Mulhall et al<sup>(35)</sup> demonstrou que os inibidores da 5 fofodiesterase (IPDE5) assim como as injeções intracavernosas parecem promover mais rapidamente erecções espontâneas pós-PR. Apesar deste estudo já ter possuído um maior número de doentes (n=132), foi um estudo não randomizado, retrospectivo e no qual o grupo sob tratamento recebeu terapêutica combinada com comprimidos (IPDE-5) e injeções intracavernosas.

Estudos como estes mencionados, semearam o interesse pela reabilitação da função sexual abrindo caminho para outros estudos que se seguiram.

A primeira publicação que apresentou dados conclusivos, de que um tratamento farmacológico precoce, com Sildenafil poderia modificar a história natural da disfunção erétil pós-PR<sup>(36)</sup> foi realizado por Padma-Nathan et al<sup>(25)</sup>. Observou-se que o uso deste medicamento permitia a estes pacientes recuperar as erecções espontâneas, similares às que eram obtidas pré operatoricamente.

É de salientar que a tumescência peniana nocturna (TPN) é um bom parâmetro de avaliação da integridade peniana para erecção após PR. Dados, demonstram que ocorre perda da capacidade erétil 4 semanas após a cirurgia, comparativamente a 1 semana, onde a função

erétil ainda está preservada em 95% dos casos. Comprovando que a reabilitação peniana deve ser realizada o mais precocemente possível.<sup>(37)</sup>

O REINVENT<sup>(38)</sup> também foi outro estudo que ajudou a corroborar a ideia de que a reabilitação peniana é eficaz. Aqui os resultados foram avaliados pelo uso do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) e pelos questionários do Sexual Encounter Profile (SEP), sendo realizados pré-operatoriamente e no final do estudo. Ao 14º dia de pós-operatório foram seleccionados ao acaso 423 pacientes sendo divididos em 3 grupos. Todos os grupos realizaram 9 meses de tratamento, sendo que o 1º grupo foi medicado com 10mg de Vardenafil à noite mais placebo em SOS, o 2º grupo foi medicado com uma dose inicial de 10mg (podendo variar entre 5 e 20mg) de Vardenafil em SOS mais placebo à noite e o 3º grupo medicado com placebo em SOS e placebo à noite. Assim que esta parte do estudo foi completada, 2 meses de tratamento somente com placebo foi realizada, seguido então de mais 2 meses com os pacientes a utilizar Vardenafil em SOS.

Descobertas interessantes deste estudo demonstraram que existe uma diferença significativa na reabilitação quando avaliados os *scores* do IIEF e SEP entre os grupos sob tratamento e placebo, havendo uma superioridade estatística significativa no tratamento em SOS com Vardenafil comparativamente à administração nocturna diária.

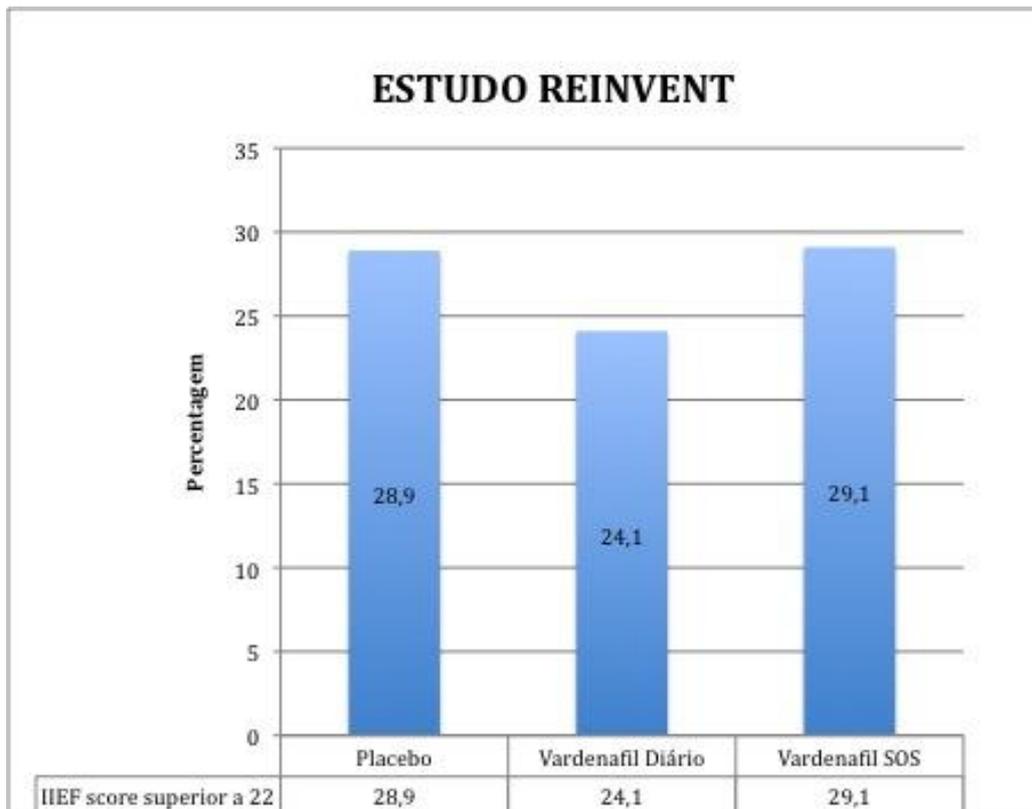


Gráfico 1- Adaptado de Mulhall et al. (40)

Este estudo foi muito criticado, e falhou ao demonstrar as diferenças entre as erecções naturais e as assistidas por Vardenafil em homens que utilizaram Vardenafil em SOS ou diariamente. Levantou outras questões como a eficácia a longo prazo dos IPDE5 assim como se estes fármacos de facto oferecem protecção endotelial ou permitem preservação muscular, entre outras questões. Além disso é um estudo com um desenho bastante complexo, permitindo aos doentes violar as doses recomendadas no protocolo (17%) e uma vez que a avaliação primária da função erétil foi efectuada através de um questionário, os doentes podem ter interpretado mal, disfarçando os resultados.

Apesar de ser criticado este estudo tem muitos pontos a favor, incluindo a sua aliatoriedade, ocultação, utilização de múltiplos centros, o grande número de participantes e a documentação da função erétil no pós-operatório.

Cabe ainda ressaltar que dados recentes sugerem que pode haver melhorias, mesmo que subjectivas, nos doentes com disfunção erétil pós-PR, até 4 anos após a cirurgia.<sup>(30)</sup>

Finalmente, devido à falta de dados definitivos até ao momento, o Internacional Consensus of Sexual Medicine (ICSM), no comité de reabilitação após Prostatectomia Radical em 2009, não conseguiu definir uma abordagem óptima para a reabilitação peniana, mas recomenda que os médicos devem (1) informar as taxas de prevalência, (2) explicar a fisiopatologia da disfunção erétil após PR, (3) fornecer informações sobre os factores de risco para a reabilitação da função sexual, (4) usar instrumentos literários válidos, (5) discutir a eficácia da reabilitação com os pacientes, (6) o potencial benefício que está associado à reabilitação e (7) integrar os parceiros dos doentes nessas discussões para que estes conheçam as dificuldades desse processo pós-PR e forneçam o apoio necessário aos doentes.<sup>(40)</sup>

### **5. Opções Terapêuticas**

Existem 2 situações específicas nas quais o tratamento deve ser fornecido ao doente para melhorar a função erétil após PR: (I) quando um paciente foi submetido a prostatectomia já à algum tempo mas ainda não recuperou a função erétil e (II) quando a um paciente é proposto um tratamento para prevenir a disfunção erétil logo após a cirurgia (reabilitação da função sexual)

#### **i) Inibidores da 5 fosfodiesterase (IPDE5)**

##### **❖ IPDE5 na disfunção erétil após PR**

Uma vez diagnosticada a disfunção erétil pós PR, pela anamnese, podendo ou não ser completada por questionários como o IIEF e em certos casos recorrendo ainda a exames auxiliares como o eco doppler existem várias opções de tratamento viáveis que devem ser discutidas com o paciente. Desde farmacoterapia menos invasiva, até outras auto-administradas mais invasivas e inclusive opções cirúrgicas.

É importante entender que nem todos os homens com uma DE após PR necessitam de tratamento. Aproximadamente 75% dos homens não irá à procura de reabilitação após a cirurgia<sup>(17)</sup>, no entanto mais pacientes poderiam aderir ao tratamento da DE se estivessem devidamente informados antes da cirurgia.<sup>(41,42)</sup>

A maioria dos homens sentem embaraço em abordar o tema da disfunção erétil com o seu médico. Por este motivo os médicos devem, de preferência antes da cirurgia, iniciar um diálogo com os pacientes sobre a possível disfunção sexual que pode ocorrer após PR sendo vital integrar a/o parceira/o nessas discussões para prevenir sentimentos de alienação e depressão nos pacientes e para ajudá-los a ultrapassar este difícil período.<sup>(43,44,45)</sup>

Os inibidores da 5 fosfodiesterase (IPDE5) são utilizados como agentes de primeira linha no tratamento da DE após PR.<sup>(45,46)</sup> A via de administração é a oral e a posologia é de fácil percepção para todos os pacientes, o que os torna uma terapêutica ideal. A eficácia destes comprimidos depende da existência de uma tumescência residual após PR<sup>(37)</sup> e da preservação ainda que parcial dos feixes neurovasculares durante a cirurgia. Se o nervo se mantiver intacto é possível que haja produção de óxido nítrico pela óxido nítrico sintetase, o NO vai promover a transformação da guanosina trifosfato (GTP) em guanosina cíclica monofosfato (GMPc). Há por conseguinte uma diminuição intracelular de cálcio e por fim o relaxamento da musculatura lisa cavernosa. As células endoteliais também são capazes de sintetizar óxido nítrico<sup>(47,48)</sup>. A PDE5 vai de imediato promover a degradação do GMPc.

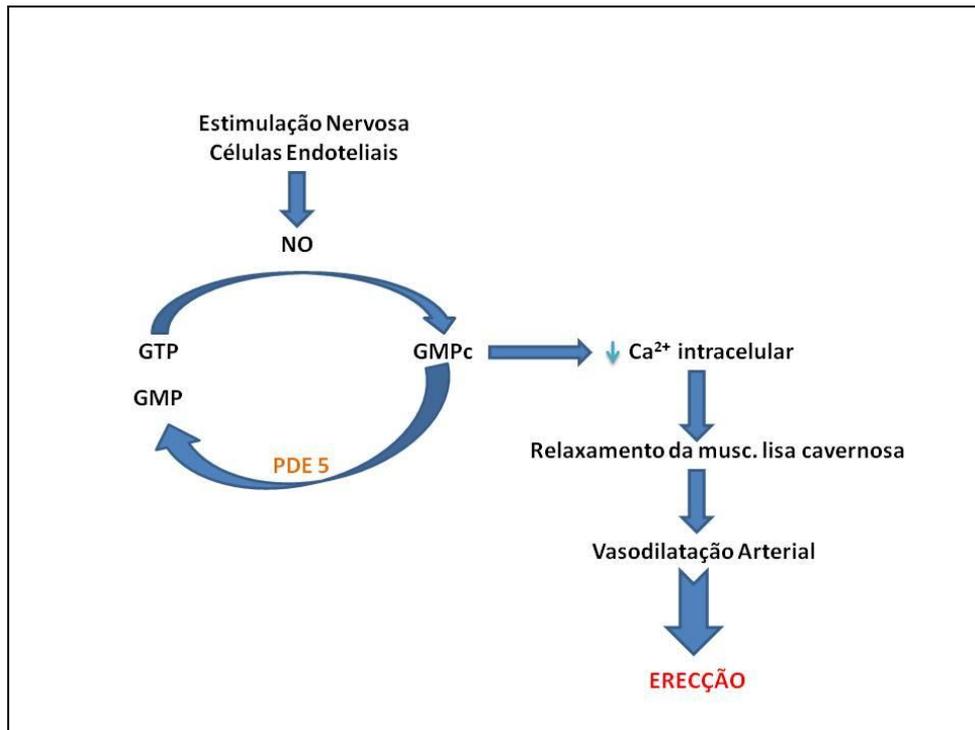


Figura 2 – Mecanismo Bioquímico da Ereção

Se inibir-mos a PDE5 vamos conseguir manter os níveis de GMPc mais elevados contornando assim a sua fraca produção caso não haja NO ou este não seja abundante, como no caso de haver uma lesão nervosa durante a PR.

Além disso, quanto maior for o tempo de utilização deste medicamento após cirurgia melhor será a sua eficácia.<sup>(47,49)</sup>

Não existe nenhum estudo randomizado, com placebo e grupos de controlo publicados que revelem a eficácia do Sildenafil no tratamento da DE após PR.<sup>(50)</sup> A literatura afirma que as melhores taxas de sucesso ocorrem em pacientes onde foi possível a preservação bilateral dos nervos e após 1 ano da cirurgia em indivíduos sem lesão vascular, sendo a dose mais eficaz a de 100 mg.<sup>(47,51)</sup>

Brock et al.<sup>(52)</sup> levou a diante um estudo de 12 semanas (multicêntrico, prospectivo, randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com doses fixas, e um grupo paralelo de estudo) para demonstrar a eficácia do Vardenafil no tratamento da DE após PR.

Pacientes na casa dos 60 anos de idade com preservação neurovascular utilizaram doses de 10mg, 20mg ou placebo. Sendo o tempo decorrido entre a cirurgia e a apreciação dos resultados de um ano e sete meses. Foram registados critérios baseados no IIEF analisando a percentagens de sucesso nas tentativas de penetração e de sucesso de coito.

O uso de Vardenafil a 10mg e 20mg foi associado a uma resposta significativamente maior do que o placebo em todos os parâmetros avaliados, sendo mais eficazes se os pacientes tivessem ambos os nervos preservados.

Os resultados demonstraram que o tratamento nos pacientes que utilizaram o Vardenafil pós-PR foi eficaz apesar da taxa de sucesso bastante modesta.

Um outro estudo efectuado<sup>(53)</sup>, analisou a eficácia e segurança do Tadalafil no tratamento da DE. Foram escolhidos ao acaso 303 pacientes, que 12 a 48 meses antes, foram submetidos à PR com preservação bilateral dos nervos. O grupo sob tratamento utilizou uma dose de 20 mg de Tadalafil o grupo controlo foi medicado com placebo, sendo a média de idade dos pacientes de ambos os grupos, 59 anos. Todas as respostas aos parâmetros analisados no grupo sob tratamento foram significativamente melhores do que aquelas obtidas no grupo placebo. No grupo sob tratamento com Tadalafil, 24% dos pacientes conseguiram obter uma função erétil normal, comparativamente ao grupo placebo onde somente 4% dos pacientes alcançou este resultado. Os investigadores conduziram uma sub-análise em um sub-grupo de pacientes que demonstraram ter tumescência peniana pós PR. Constatou-se que o *score do IIEF-EF* no fim do tratamento, assim como as percentagens de sucesso nas tentativas de penetração e nas tentativas de coito foram 21, 69% e 52% comparativamente aos 15,2, 42% e 26% do grupo controlo. Demonstrou-se que a existência de uma tumescência residual após PR é preditiva de uma melhor resposta ao Tadalafil.

Não foram registados eventos adversos inesperados nos pacientes sob tratamento com os inibidores da 5 fosfodiesterase após PR. Sendo estes eventos similares tanto para o Sildenafil,

para o Vardenafil e para o Tadalafil. As taxas de descontinuação do tratamento também são similares para todos os fármacos.<sup>(50,52,53)</sup>

### ❖ IPDE5 na reabilitação peniana

Reabilitação da função peniana é definida como o uso de qualquer medicamento ou aparelho durante ou após a PR para prevenir alterações estruturais dos músculos lisos e maximizar a recuperação espontânea da função erétil.

Muitos estudos foram realizados para explorar a potencial eficácia dos IPDE5 na reabilitação da função sexual. A utilização a longo termo de IPDE5 como o Sildenafil, Vardenafil e Tadalafil após lesão dos nervos cavernosos, em animais, mostrou prevenir a fibrose e a perda de tecido muscular liso.<sup>(40)</sup> Um recente estudo de Lee et al<sup>(54)</sup> demonstrou que a utilização de Udenafil melhora a oxigenação peniana e reduz a fibrose induzida pela lesão dos nervos cavernosos.

Em 2008, foi evidenciado que o uso a longo termo de Sildenafil pode contribuir de maneira bastante significativa para a recuperação da função erétil após PR com preservação nervosa, aumentando marcadamente o retorno espontâneo das ereções.<sup>(36)</sup>

Foi relatado por Bannowsky et al.<sup>(55)</sup>, em 2008, que a utilização de uma baixa dose de Sildenafil, à noite diariamente é benéfica para a recuperação da função erétil pós-PR. Vinte e três pacientes foram medicados com 25mg de Sildenafil todos os dias à noite e o grupo controlo de dezoito pacientes não utilizou este medicamento. Os scores no IIEF foram avaliados às 6, 12, 24, 36 e 52 semanas após a cirurgia. Ao fim das 52 semanas, 47% dos pacientes no grupo sob tratamento foram capazes de ter e manter uma ereção que os permitiu completar o coito, comparativamente a 28% dos pacientes no grupo controlo. E ainda convém ressaltar que ao utilizarem, em ambos os grupos, Sildenafil em SOS os resultados obtidos no grupo sob tratamento diário foi muito superior a do grupo controlo. Concluindo-se que a toma

diária pela noite, de uma baixa dose de Sildenafil na presença de erecções nocturnas, conduzem a uma mais rápida recuperação da função eréctil, demonstrando que a tumescência peniana nocturna deve ser critério para a iniciação da reabilitação peniana com os IPDE5.

Montorsi et al. comparou a eficácia do uso diário de IPDE5 *versus* o uso em SOS com o REINVENT, estudo que já foi mencionado mais acima neste artigo.<sup>(38)</sup> Estes investigadores compararam o uso de Vardenafil diariamente à noite e em SOS, com placebo administrado da mesma forma à noite e em SOS durante 9 meses após PR. Constatou-se que há uma diferença significativa na reabilitação da função sexual quando avaliados os *scores* IIEF e SEP entre o grupo sob tratamento com Vardenafil e o grupo placebo, obtendo melhores resultados o grupo sob tratamento. E ainda há uma superioridade significativa destes *scores* quando comparamos o uso de Vardenafil em SOS com o uso diário, levando-nos a crer que é possível, na reabilitação, optar pela estratégia em SOS em detrimento ao uso diário, proporcionando aos pacientes que desejam manter uma vida sexual activa uma maior comodidade na toma dos comprimidos e menores custos com a terapêutica.

Muitas questões permanecem por responder e mais estudos são necessários para que se possa estabelecer um padrão terapêutico e de dosagem na reabilitação peniana. Alguns autores (56) defendem que uma toma à noite de Vardenafil ou Sildenafil é suficiente para estimular erecções nocturnas. No entanto sabe-se que estes medicamentos têm semi-vida curta e em muitas situações como na hipertensão pulmonar deveriam ser utilizados 2 ou 3 ao dia devido à sua farmacocinética.

Outra questão que merece ser respondida reflecte-se sobre o melhor momento para se iniciar a reabilitação. Recentemente, demonstrou-se que passados 6 meses da cirurgia a resposta terapêutica é pior quando comparada aos doentes que iniciaram tratamento precoce logo após

a cirurgia.<sup>(57)</sup> Muitos estudos supra citados referem que a reabilitação deve começar no dia em que o cateter de Foley for retirado.

Até que mais estudos acerca da reabilitação sexual sejam realizados, as conclusões sobre a sua eficácia, benefícios a longo prazo, qual o melhor agente, dose e horário permanecem limitadas.

### ii) **Injeções Intra-cavernosas (IIC)**

#### ❖ IIC na disfunção erétil

A utilização injeções intra-cavernosas de Alprostadil, uma prostaglandina sintética (PGE1) para tratar a disfunção erétil, foi reportado por Virag<sup>(58)</sup> em 1982. Muitas drogas foram utilizadas isoladamente ou em combinação, como a Papaverina e/ou Fentolamina, sendo bastante eficazes em pacientes com disfunção erétil (98%).<sup>(59,60)</sup>

Ciaro et al.<sup>(61)</sup>, demonstrou retrospectivamente que os homens, submetidos a PR e que pré-operatoriamente teriam uma função erétil normal e nos quais a terapêutica de 1ª linha falhou, tiveram sucesso com o uso das IIC. Com uma taxa de sucesso de 94%, definido pela capacidade de ter erecção suficientemente rígida para uma relação sexual.

Poucos estudos especificaram o valor do uso das IIC a longo termo em pacientes pós PR. Dennis e McDougal<sup>(62)</sup> registaram que a combinação de Papaverina com Fentolamina foi eficaz em 85% dos pacientes. Um outro estudo relatou que 1/3 dos pacientes (102/306) pós-PR preferiram IIC como terapêutica de 1ª linha e 48% destes (49/102) continuaram com a terapia a longo termo, apresentando melhorias significativas nos scores do Sexual Health Inventory in Men (SHIM). E ainda é de ressaltar que estes resultados foram similares aos verificados pré-operatoriamente.<sup>(63)</sup>

As IIC tem a vantagem de produzir erecções sem que haja necessidade de estimulação nervosa e permite aos pacientes ter uma erecção funcional assim que queiram.

As complicações desta terapêutica incluem equimose, nódulos e fibrose peniana, erecções prolongadas e dor, no entanto estas não são frequentes.<sup>(60)</sup>

As razões para a descontinuação incluem erecções insuficientes (33%), preferência pela medicação oral (32%), medo de injeções (11%), problemas na administração (8%), priapismo (1%), retorno das erecções naturais (1%).

### ❖ IIC na reabilitação peniana

No âmbito da reabilitação peniana o uso de IIC dois estudos importantes apoiaram-se no uso precoce de IIC de Alprostadil ou a sua combinação com o IPDE5 (Sildenafil), demonstrando que se a abordagem fosse precoce, logo após a cirurgia, o início das relações sexuais era alcançado mais precocemente, o prazer do paciente era aumentado e ainda era possível o retorno das erecções espontâneas mais rapidamente. Esta combinação também permite o uso de uma dose mais baixa de IIC, diminuindo o desconforto da dor ou das erecções prolongadas.<sup>(34, 64)</sup>

### **iii) Dispositivos de Vácuo (DV)**

A terapia a vácuo utiliza a pressão negativa para distender os sinusóides cavernosos e aumentar o fluxo sanguíneo para o pénis. Se um anel constritor for utilizado a terapia a vácuo será caracterizada por dispositivo de constrição a vácuo (DCV). Um dispositivo de vácuo (DV) é uma forma de terapia a vácuo sem o anel de constrição, onde um dos objectivos é de aumentar a oxigenação dos corpos cavernosos. É um método não invasivo, seguro, não farmacológico, de baixo custo e de grande eficácia na disfunção erétil.

Acreditando-se que a oxigenação do corpo cavernoso é importante para a saúde dos tecidos eréteis e para os resultados da reabilitação peniana é de valorizar o desenvolvimento desta terapia como uma estratégia terapêutica.

### ❖ DV na disfunção erétil

Os aparelhos de vácuo podem ser eficazmente aplicados a todas as causas de DE, apesar do seu sucesso depender do uso adequado e prática no manuseamento, mais de 90% dos homens podem experimentar uma erecção funcional com o uso deste aparelho.<sup>(65,66,67)</sup>

É actualmente uma terapêutica de 2ª linha, juntamente com a IIC e os supositórios intrauretrais.<sup>(46)</sup> Chen et al, reportou que a terapia com DV é ainda a preferida entre casais que atingiram erecções satisfatórias com a associação do dispositivo aos IPDE5.<sup>(68)</sup>

DV também pode ser associado a outras opções terapêuticas, como os IPDE5, injeções intracavernosas, supositórios intrauretrais, psicoterapia e próteses penianas, para efeitos sinérgicos.<sup>(69-74)</sup>

O uso do DV é contra-indicado em pacientes com tendência espontâneas para priapismo ou erecções intermitentes e prolongadas, e para aqueles que possuem anormalidades severas no pénis (adquiridas ou congénitas). Pacientes com problemas de coagulação ou sob terapêutica com anti-coagulantes constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de petéquias, equimoses ou hematomas, no entanto já foi verificado que estes riscos são pouco frequentes.<sup>(75)</sup>

As principais complicações desta estratégia terapêutica são dormência, dor, traumatismo peniano ou petéquias<sup>(66,76)</sup>. Relativamente aos anéis constrictores as complicações mais frequentes são, ejaculação dolorosa ou sensação de ejaculação retida.<sup>(66,75)</sup> As mais raras são espasmos dos membros inferiores, migração testicular e uretrorragias.<sup>(77)</sup> No grupo das mais graves encontra-se a doença de Peyronie, necrose da pele do pénis, gangrena do pénis e Síndrome de Fournier.<sup>(77,78)</sup>

### ❖ DV na reabilitação peniana.

Os aparelhos de terapia a vácuo, usados na reabilitação peniana, simulam a erecção natural e permitem a reoxigenação do pénis.<sup>(79)</sup> Estudos preliminares indicam que o uso diário do DV melhora significativamente a oxigenação intracavernosa, preservando o comprimento e o perímetro peniano, diminuindo o nível de hipóxia e reprimindo a substituição tecidual lisa por colagénio e aumentando o nível de óxido nítrico sintetase entre outras vantagens.<sup>(80)</sup>

Raina et al.<sup>(81)</sup> em 2006, prospectivamente comparou o uso diário de DV (grupo 1 com 74 participantes) com a inexistência de tratamento para a reabilitação da erecção (grupo 2 com 35 participantes). O seguimento dos pacientes foi realizado pelo SHIM. O tratamento com DV começou 1 mês após a cirurgia e o tempo decorrido entre o início do estudo e a avaliação dos resultados foi de 9 meses. Ao fim dos 9 meses observou-se que no primeiro grupo 60 pacientes conseguiram ter relações sexuais ao utilizar o aparelho com uma taxa de satisfação de 55%. Deste mesmo grupo 19 pacientes tiveram recuperação das erecções espontâneas e 17 obtiveram erecções suficientemente firmes para penetração vaginal. Já no grupo que não estava sob tratamento 37% (13 em 35) recuperaram a erecção espontânea. Somente 23% dos pacientes que utilizaram DV relataram uma diminuição no comprimento e perímetro peniano, enquanto que no grupo onde não foi utilizado o DV as taxas de encurtamento atingiram os 60%.

Outros autores investigaram sobre melhor momento para se iniciar o tratamento com DV. Kohler et al.<sup>(82)</sup> em 2007, realizou um estudo piloto com 28 doentes escolhidos ao acaso. O grupo 1 com 17 pacientes iniciou o tratamento um mês após a PR, o DV seria utilizado diariamente durante 10 minutos durante 5 meses. O grupo 2 com 11 elementos só iniciaria a utilização do DV 6 meses após a cirurgia. No 1º grupo os scores IIEF-5 foram significativamente superiores no “follow-up” dos 3 aos 6 meses. A partir dos 6 meses, não houve diferenças estatísticas nos scores IIEF-5 entre ambos os grupos. Quando avaliado o

encurtamento peniano nos indivíduos do grupo 1 não se observou qualquer redução de comprimento, enquanto que no grupo 2 aos 3 meses o encurtamento atingia até 1,87cm e aos 6 meses 1,82cm. Os autores concluíram que a iniciação imediata da terapêutica com DV após PR, permite a recuperação da função sexual mais precocemente e ajuda a preservar o comprimento peniano.

Recentemente um estudo realizado em animais corroborou os benefícios acima descritos da terapia com aparelho de vácuo na reabilitação da função sexual. Os resultados descritos por este estudo indicam que o tratamento com aparelhos de vácuo preserva a função erétil através de mecanismos anti-apoptóticos, inibindo a hipoxia e a fibrose muscular.<sup>(80)</sup>

#### **iv) Supositórios Intrauretrais de Prostaglandinas (SIP)**

O interesse no uso de supositórios intrauretrais de Prostaglandinas (SIP) ressurgiu recentemente como uma estratégia para a DE assim como para a reabilitação da função sexual.

Uma análise realizada a um sub-grupo aleatoriamente escolhido demonstrou que pacientes que fizeram o tratamento com estes supositórios em SOS durante 3 meses após PR obtiveram taxas significativamente mais altas de ereções possibilitando relações sexuais em 57,1% dos casos comparativamente ao grupo placebo em que as taxas só atingiram os 6,6%.<sup>(83)</sup>

Outro estudo prospectivo e não aleatório questionou se os SIP podem ser benéficos na reabilitação da função sexual e qual seria o tempo certo para iniciar a terapêutica.<sup>(84)</sup>

Formaram-se 2 grupos, o 1º grupo era composto por 56 pacientes que foram medicados com os supositórios em SOS, três vezes por semana, com o início da terapêutica entre o 12º e o 15º dia após a remoção do cateter e o 2º grupo, com 35 pacientes, não recebeu qualquer tratamento para facilitar a reabilitação da função erétil. Do 1º grupo 55% dos elementos foram capazes de ter relações sexuais utilizando os supositórios, e 48% mantiveram o

tratamento a longo termo. A adesão ao tratamento a longo termo (dois anos e três meses) foi de 63%, sendo motivos para a descontinuação a falta de eficácia ou ereções não funcionais e efeitos adversos como a sensação de ardor ou dor uretral. O score SHIM foi mais elevado em doentes do 1º grupo comparativamente aos doentes do grupo controlo, permitindo aos autores constatar que se a terapêutica for imediatamente iniciada após a PR, a reabilitação da função erétil pode dar-se mais precocemente.

Há ainda um estudo publicado em 2010 que comparou a eficácia dos SIP com os IPDE5 na reabilitação peniana após PR com preservação neurovascular.<sup>(85)</sup> Os resultados obtidos não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos na avaliação do questionário de tratamento da DE ou na aferição do comprimento peniano.

Apesar da eficácia comprovada pelos resultados supracitados, mais estudos são necessários para esclarecer o lugar dos SIP no tratamento da reabilitação da função sexual.

### v) **Próteses penianas**

O uso de próteses está reservado para pacientes que não têm interesse no tratamento médico, ou mais frequentemente para os quais o tratamento médico foi insuficiente.

A utilização destas próteses pode contribuir significativamente para a melhoria na qualidade de vida, em pacientes que descontinuaram o tratamento médico por estarem insatisfeitos com os resultados obtidos ou por perderem o interesse em manter o relacionamento sexual.<sup>(86,87)</sup>

Existem 2 tipos diferentes de próteses; as insufláveis e as não insufláveis, também chamadas semirrígidas. Estas últimas são mais baratas e mais simples no seu modo funcionamento, possuem no entanto elevado risco de erosão e podem ser mais desconfortáveis uma vez que, a ereção é permanente.<sup>(88)</sup> As insufláveis podem-se apresentar com configurações de 2 ou 3 peças; trazem um reservatório para líquido que pode ser implantado na região hipogástrica, retroperitonealmente, a nível subcutâneo ou ainda por detrás dos músculos retos do abdómén.

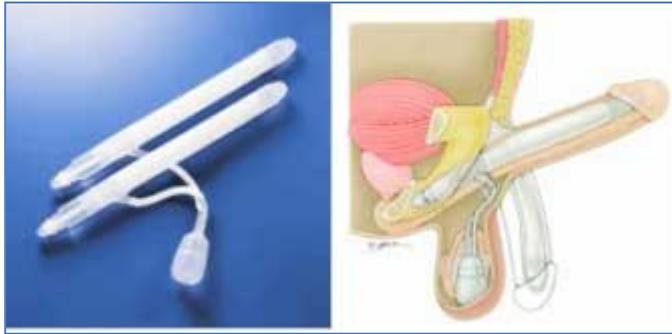


Figura 3 - Prótese insuflável de 2 compartimentos



Figura 4 - Prótese insuflável de 3 compartimentos



Figura 5 - Prótese semi-rígida

Um estudo examinou os benefícios da implantação das próteses durante a PR e relatou que os pacientes que optaram primeiramente por esta estratégia terapêutica obtiveram; uma melhoria significativa na sua qualidade de vida, ereções funcionais e relações sexuais mais proveitosas do que os que preferiram o tratamento médico. Sendo de ressaltar que esta opção é bastante válida para as cirurgias prostáticas onde a preservação dos nervos não pode ser seguramente conseguida.<sup>(89)</sup>

**vi) Interposição de enxerto do nervo Sural**

No fim dos anos 90 foi introduzida na comunidade de Urologia a estratégia de enxertar o nervo sural durante a prostatectomia com o intuito de reduzir o número de casos de disfunção erétil, provocada pela lesão do nervo cavernoso. A interposição do enxerto sural serve como um apoio para a regeneração e mielinização dos nervos cavernosos lesados. Esta técnica facilita a organização e adaptação da inervação motora e sensorial peniana.<sup>(90)</sup>

Um grupo da Faculdade de Medicina de Baylor foi o primeiro a publicar acerca da utilização e eficácia do enxerto deste nervo após PR sem preservação dos nervos cavernosos.<sup>(91)</sup>

Observou-se que 43% dos homens avaliados conseguiram ter relações sexuais após a cirurgia com a associação de um IPDE5, o Sildenafil. Apesar de demonstrada a viabilidade desta técnica, estudos recentes revelam que somente 7% das prostatectomias radicais realizadas cursam com a ressecção bilateral dos nervos cavernosos.<sup>(92)</sup> E ainda, a maior eficácia desta técnica somente observa-se quando há lesão unilateral do nervo cavernoso, sendo deste modo o enxerto somente realizado unilateralmente.

É de salientar que a interposição de um enxerto do nervo sural é irreversível, com elevada probabilidade de complicações pós-operatórias como déficit sensorial e ainda é necessária uma incisão adicional também havendo aumento o tempo operatório. E um enxerto unilateral não parece conferir qualquer vantagem sobre a cirurgia com conservação unilateral dos nervos cavernosos, não podendo ser considerada uma terapêutica standard para a maioria das situações.<sup>(93)</sup>

## 6. Uma nova terapêutica

### ❖ Eritropoetina

Sabe-se que na condição de hipoxia a eritropoetina (EPO) produzida nos rins e no fígado estimula a eritropoese<sup>(94)</sup> e que os receptores desta citoquina foram encontrados em grande quantidade nos sistemas nervoso central e periférico<sup>(95)</sup>. Uma vez administrada, a EPO pode reduzir as lesões nervosas e acelerar a recuperação funcional do nervo<sup>(96)</sup>. Um estudo realizado em 2002 demonstrou a eficácia da eritropoetina na recuperação após um acidente vascular cerebral isquémico.<sup>(97)</sup>

Na Urologia, a eritropoetina foi primeiramente estudada por Liu et al.<sup>(98)</sup>, em 2007. Demonstrando que existem receptores para a eritropoetina nos corpos celulares das ligações neurovasculares periprostáticas, no epitélio glandular da próstata, nos nervos do pênis, no endotélio dos sinusóides do corpo cavernoso, no endotélio das veias dorsais do pênis e artérias que vascularizam a próstata e os tecidos penianos.

Foi relatado que a administração de eritropoetina em ratos, restituiu a função erétil após a lesão dos nervos cavernosos, nos mesmos. E quando este resultado foi avaliado por microscopia eletrónica constatou-se que havia sido promovida a regeneração dos axónios.<sup>(99)</sup>

O único estudo documentado em humanos que relacionava especificamente a administração de eritropoetina à recuperação da função erétil após a Prostatectomia Radical com preservação dos nervos cavernosos, foi realizado por Burnet and colleagues.<sup>(100)</sup> O grupo sob tratamento foi medicado com 40.000 IU de eritropoetina subcutânea um dia antes da cirurgia. No grupo controlo somente seria administrado inibidores da 5- fosfodiesterase em SOS. Como conclusão, o grupo sob tratamento com eritropoetina obteve melhores resultados no IIEF-5 e uma maior proporção de pacientes deste grupo conseguiu manter erecções suficientemente adequadas para completar o coito, comparativamente ao grupo controlo. Em

suma, os homens tratados com EPO pré-operatoriamente recuperaram de maneira mais significativa as erecções funcionais do que os homens somente medicados com os IPDE5.

Esta é uma estratégia terapêutica muito promissora, principalmente no âmbito da reabilitação da função sexual sendo necessários contudo, mais estudos prospectivos para confirmação da sua eficácia.

### **7. Uma estratégia em estudo**

#### **❖ Terapia com Genes**

Para homens em que o tratamento com os IPDE5 falhou, uma nova estratégia está a ser estudada: a terapêutica com genes. Muitos estudos realizados já confirmaram a sua viabilidade. Existem vários genes que podem ser rastreados dependendo da etiologia da DE, desde genes mediadores do óxido nítrico até uma enorme variedade de genes mediadores dos factores de crescimento<sup>(101, 102)</sup>. Quanto melhor percebermos sobre a fisiologia da erecção, a fisiopatologia da disfunção erétil e conhecermos os princípios da terapia com genes, melhores serão os resultados que se poderão alcançar com esta nova abordagem terapêutica.

Se tivermos em conta que grande parte dos homens apresenta uma DE após PR na qual ocorreu lesão de pelo menos um dos nervos cavernosos, então o alvo desta nova estratégia deve ser o rastreio de genes capazes de expressar factores neurotróficos de maneira a promover a sobrevivência nervosa e estimular a regeneração dos nervos afectados, se lesão bilateral, de modo a que a função erétil possa ser regulada.

Num estudo de 2001 realizado em ratos, no qual genes mediadores de factor neurotrófico derivados do cérebro foram transferidos por injeção intracavernosa para o pénis, constatou-se que houve uma maior expressão de óxido nítrico sintetase nos neurónios dos gânglios

pelúcidos e um aumento da pressão intracavernosa durante a estimulação do nervo cavernoso.<sup>(103)</sup>

Outro estudo mais recente, realizado em 2009 por Kato et al.<sup>(104)</sup>, demonstrou que a administração de factores de crescimento derivados das células gliais à volta dos nervos cavernosos lesados, promovia aumento da pressão intracavernosa durante a estimulação nervosa. Também foi observado que ocorre uma maior expressão destes factores nos gânglios nervosos pélvicos após 4 semanas da administração no grupo sob tratamento comparativamente ao grupo controlo

Trata-se de uma estratégia terapêutica em estudo e os resultados obtidos por estes estudos, embora promissores, ainda se encontram aquém daqueles obtidos pré-operatoriamente.

### **8. Conclusão**

Sabe-se que a Prostatectomia Radical ainda é o melhor tratamento para o carcinoma da próstata e que a disfunção erétil continuará a ser uma complicação bastante frequente entre os pacientes que passam por esta cirurgia. Apesar do surgimento de técnicas menos invasivas, para a PR, a disfunção erétil será um problema que irá atingir muitos homens com especial repercussão naqueles em que os tratamentos de reabilitação não foram explicados pré-operatoriamente.

Os inibidores da 5 fosfodiesterase constituem a primeira linha terapêutica e devem ser utilizados sempre que possível. Quando há falência no tratamento com estes fármacos outras estratégias como as injeções intracavernosas de prostaglandinas, os supositórios intrauretrais ou a terapia com aparelhos de vácuo podem e devem ser experimentadas. Além disso, existem terapêuticas de vanguarda, como a administração de eritropoetina pré-operatoriamente, que

apesar de ainda ser muito recente, demonstra ter resultados muito satisfatórios relativamente à recuperação das erecções espontâneas competentes para o acto sexual.

É importante ter em conta que o início da reabilitação deve ser efectuado o mais atempadamente possível, idealmente entre o sétimo e o décimo quarto dias, ou ainda pré ou peri-operatoriamente. Além disso é de ressaltar que o período de reabilitação pode durar entre 6 a 36 meses. Se a recuperação não ocorrer até 2 anos ou o paciente não aceitar a terapêutica médica após a cirurgia, o implante de próteses penianas é outra modalidade terapêutica que deve ser abordada pelo médico.

Na medida que a esperança de vida dos pacientes continua a aumentar é dever dos médicos assegurar uma boa qualidade de vida aos pacientes, procurando e experimentando novas técnicas e tratamentos para que esse objectivo seja alcançado.

Existem actualmente muitos estudos que apoiam a reabilitação peniana, no entanto para que seja estabelecido um protocolo de tratamento ainda são necessários mais estudos. Assim como para confirmar os benefícios da reabilitação a longo prazo e das combinações terapêuticas que podem ou devem ser utilizadas.

## 9. Bibliografia

1. American Cancer Society. What are the key statistics about prostate cancer? (online). URL: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics> (último acesso em 18/03/2012)
2. Sá EB. Prevenção do Cancro da Próstata – Que evidências existem? Rev Port Clín 2003;19: 493-500.
3. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Epidemiological situation of prostate cancer in Spain. Actas Urol Esp 2006;30:574-82.
4. Lowrance, W.T., Elkin, E.B., Jacks, L.M., Yee, D.S., Jang, T.L., Laudone, V.P. et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: A population based analysis of postoperative outcomes. J Urol 2010; 183: 1366\_1372.
5. Arai Y, Okubo K, Aoki Y, Maekawa S, Okada T, Maeda H et al. Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Urol 1999; 6: 78\_86.
6. Sadovsky R, Basson R, Krychman M, et al. Cancer and sexual problems. J Sex Med 2010; 7: 349-73
7. Bergman J, Gore JL, Penson DF, et al. Erectile aid use by men treated for localized prostate cancer. J Urol 2009; 182: 649-54
8. Burnett AL. Erectile dysfunction following radical prostatectomy. JAMA 2005; 293: 2648-2653.
9. Dubbelman Y, Wildhagen M, Schröder F, et al. Orgasmic dysfunction after open radical prostatectomy: clinical correlates and prognostic factors. J Sex Med 2010; 7: 1216-23
10. Yu Ko WF, Degner LF, Hack TF, et al. Penile length shortening after radical prostatectomy: men's responses. Eur J Oncol Nurs 2010; 14: 160-5
11. Garcia FJ, Brock G. Current state of penile rehabilitation after radical prostatectomy. Curr Opin Urol 2010; 20:234-40
12. Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, et al. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 1984; 131: 273-80
13. Hu J, Gu X, Stuart R, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs. open radical prostatectomy. J Am Med Assoc 2009; 302: 1557-64
14. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, et al. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 1991; 145: 998-1002
15. Marien T, Sankin A, Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. J Urol 2009; 181: 1817-22

16. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162: 433-8
17. Zippe CD, Kedia AW, Kedia K, et al. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 1998; 52: 963-6
18. Masterson TA, Serio AM, Mulhall JP, et al. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int* 2008; 101: 1217-22
19. Katz D, Bennett NE, Stasi J, et al. Chronology of erectile function in patients with early functional erections following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2010; 7: 803-9
20. Carrier, S., Zvara, P., Nunes, L., Kour, N.W., Rehman, J. and Lue, T.F. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol* 1995; 169: 1722-1727.
21. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology* 2004; 64: 148-51
22. Box GN, Kaplan AG, Rodriguez E Jr, et al. Sacrifice of accessory pudendal arteries in normally potent men during robot-assisted radical prostatectomy does not impact potency. *J Sex Med* 2010; 7: 298-303.
23. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl* 2003; 24: 239-45.
24. User HM, Hairston JH, Zelner DJ, et al. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 169: 1175-9
25. Ferrini MG, Davila HH, 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: 429-35
26. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, et al. Fibrosis and loss of smooth muscle in the corpora cavernosa precede corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by experimental cavernosal nerve damage in the rat. *J Sex Med* 2009; 6: 415-28
27. Kovanecz I, Rambhatia A, Ferrini MG, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008; 101: 203-10
28. Mulhall JP, Muller A, Donohue JF, et al. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med* 2008; 5: 1126-36
29. Tal R, Mueller A, Mulhall JP. The correlation between intracavernosal pressure and cavernosal blood oxygenation. *J Sex Med* 2009; 6: 2722-7
30. Muller A, Tal R, Donohue JF, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on erectile function recovery in a rat cavernous nerve injury model. *J Sex Med* 2008; 5: 562-70

- 31.** Moskovic DJ, Alphas H, Nelson CJ, et al. Subjective characterization of nerve sparing predicts recovery of erectile function after radical prostatectomy : defining the utility of a nerve sparing grading system. *J Sex Med* 2011; 8(1): 255-60
- 32.** Podlasek CA, Gonzalez CM, Zelner Dj, et al. Analysis of NOS isoform changes in a post radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001; 13(Supl5): S1-S5
- 33.** Rambhatla , Kosvanecz I, Ferrini M, et al. Rationale for phosphodiesterase 5 inhibitor use post-radical prostatectomy: experimental and clinical review. *Int J Impot Res* 2008; 20: 30-4
- 34.** Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, 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; 158:1408–1410.
- 35.** 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; 2:532–540; discussion 540–542.
- 36.** Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al. Randomized, doubleblind, 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; 20:479–486.
- 37.** Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, et al. Nocturnal tumescence: a parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2006; 175:2214–2217.
- 38.** 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; 54:924–931.
- 39.** Glickman L, Godoy G, Lepor H. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 181:731–735.
- 40.** Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, et al. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med* 2010; 7: 1687-98
- 41.** Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-60
- 42.** McCammon KA, Kolm P, Main B, et al. Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 509-16
- 43.** Nelson CJ, Deveci S, Stasi J, et al. Sexual bother following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2010; 7: 129-35

- 44.** Kava BR. Advances in the management of post-radical prostatectomy erectile dysfunction: treatment strategies when PDE-5 inhibitors don't work. *Rev Urol* 2005; 7: S39-50
- 45.** Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. EAU guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol* 2006; 49: 806-15
- 46.** Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, et al. Chapter 1: the management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol* 2005; 174: 230-9
- 47.** Hatzimouratidis K, Burnett AL, 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: 334-47
- 48.** Garcia-Cardoso J, Vela R, Mahillo E, Mateos-Caceres PJ, Modrego J, Macaya C, 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: 68-76
- 49.** Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 241-5
- 50.** Montorsi F, McCullough A. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. *J Sex Med* 2005; 2: 658-67
- 51.** Ohebshalom M, Parker M, Waters B, et al. Erectile haemodynamic status after radical prostatectomy correlates with erectile functional outcome. *BJU Int* 2008; 102: 592-6
- 52.** Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1278-83
- 53.** Montorsi F, Nathan HP, 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: 1036-41
- 54.** Lee CH, Shin JH, Ahn GJ, et al. Udenafil enhances the recovery of erectile function and ameliorates the pathophysiological consequences of cavernous nerve resection. *J Sex Med* 2010; 7: 2564-71
- 55.** 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: 1279-83
- 56.** 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: 3496-501

- 57.** Mulhall JP, Parker M, Waters BW, et al. The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int* 2010; 105:37-41
- 58.** Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure [letter]. *Lancet* 1982; 2: 938
- 59.** Sidi AA, Reddy PK, Chen KK. Patient acceptance of and satisfaction with vasoactive intracavernous pharmacotherapy for impotence. *J Urol* 1988; 140: 293-4
- 60.** Gheorghiu S, Godschalk M, Gentili A, et al. Quality of life in patients using self-administered intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction. *J Urol* 1996; 156: 80-1
- 61.** Ciaro J, de Aboim J, Maringolo M, Andredo E, Agular W, Noguera M, et al. Intracavernous injection in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy: An observational study. *Sao Paulo Med J* 2001; 119: 135-137
- 62.** Dennis RL, McDougal WS. Pharmacological treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 775-6
- 63.** Raina R, Lakin MM, Thukral M, et al. Long-term efficacy and compliance of intracorporal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impôt Res* 2003; 15: 318-22
- 64.** Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: Intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006;18: 446-451
- 65.** Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain erection-like state. *Urology* 1986; 27: 126-131
- 66.** Witherington R. Vacuum constriction device for management of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141:320-322
- 67.** Tan HL. Economic cost of male erectile dysfunction using a decision analytic model: for a hypothetical managed-care plan of 100000 members. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 77-107
- 68.** Chen J, Mabweesh NJ, Greenstein A. Sildenafil versus the vacuum erectile device: patient preference. *J Urol* 2001; 166: 1779-81
- 69.** Canguvem O, Bailen J, Fredriksson W, Bock D, Burnett AL. Combination of vacuum erection device and PDE5 inhibitors as salvage therapy in PDE5 inhibitor nonresponders with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6: 2561-67
- 70.** Marmar JL, DeBenedictis TJ, Prais DE. The use of vacuum constrictor device to augment a partial erection following an intracavernous injection. *J Urol* 1988; 140: 975-79
- 71.** Chen J, Godschalk MF, Katz PG, Mulligan T. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1995; 153: 1476-77

- 72.** John H, Lehmann K, Hauri D. Intraurethral prostaglandin improves quality of vacuum erection therapy. *Eur Urol* 1996; 29: 224-26
- 73.** Segenreich E, Israilov SR, Shmueli J, Servadio C. Vacuum therapy combined with psychotherapy for management of severe erectile dysfunction. *Eur Urol* 1995; 28: 47-50
- 74.** Korenman SG, Viosca SP. Use of a vacuum tumescence device in the management of impotence in men with history of penile implant or severe pelvic disease. *J Am Geriatric Soc* 1992; 40: 61-64
- 75.** Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997; 15: 78-82
- 76.** Baltaci S, Aydos K, Kosar A, Anafarta K. treating erectile dysfunction with vacuum tumescence device: a retrospective analysis of acceptance and satisfaction. *Br J Urol* 1995; 76: 757-60
- 77.** Ganem JP, Lucey DT, Janosko EO, Carson CC. Unusual complications of vacuum erection device. *Urology* 1998; 51: 627-31
- 78.** Hakim LS, Munarriz RM, Kulaksizoglu H, Nehra A, Udelson D, Goldstein I. Vacuum erection associated impotence and Peyronie's disease. *J Urol* 1996; 155: 134-35
- 79.** Lehrfeld T, Lee DI. The role of vacuum erection devices in penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2009; 21: 158-64
- 80.** Yuan JH, Lin HC, Berardinelli F, Li P, Paredes AM, Zhang RZ, et al. The molecular mechanism of vacuum therapy in penile rehabilitation: a novel animal study. *J Sex Med* 2010; 7(suplemento 1): S1 (abstract 27)
- 81.** Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, 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: 77-81
- 82.** Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, et al. A pilot study on the early use of vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2007; 100: 858-62
- 83.** Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1325-28.
- 84.** Raina R, Agarwal A, Zaramo CE, 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: 86-90
- 85.** McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, Lepor H, Wagner KR, Engel JD. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol* 2010; 183: 2451-56.

- 86.** Hassan A, El-Hadidy M, El-Deeck BS, Mostafa T. Couple satisfaction to different therapeutic modalities for organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008; 5: 2381-91
- 87.** Salonia A, Gallina A, Zanni G, Briganti A, Deho F, Sacca A, et al. Acceptance of and discontinuation rate from erectile dysfunction oral treatment in patients following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53: 564-70.
- 88.** Lane BR, Abouassaly R, Angermeier KW, Montague, DK. Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision. *Urology* 2007; 70: 539-42.
- 89.** Ramsawh HJ, Morgentaler A, Covino N, Barlow DH, DeWolf WC Quality of life following simultaneous placement of penile prosthesis with radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174: 1395-98
- 90.** Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8: current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol* 2009; 87: 141-72
- 91.** Kim ED, Nath R, Kadmon D, et al. Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. *Urology* 2001; 58: 983-87
- 92.** Slawin KM, Canto EI, Shariat SF, et al. Sural nerve interposition grafting during radical prostatectomy. *Rev Urol* 2002; 4: 17-23
- 93.** Davis JW, Chang DW, Chevray P, et al. Randomized phase II trial evaluation of erectile function after attempted unilateral cavernous nerve-sparing retropubic radical prostatectomy with versus without unilateral sural nerve grafting for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1135-44
- 94.** Koul D, Dhar S, Chen-Scarabelli C, Guglin M, Scarabelli TM. Erythropoietin: New horizon in cardiovascular medicine. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2007; 2: 5-12
- 95.** Campana WM, Myers RR. Erythropoietin and erythropoietin receptors in the peripheral nervous system: Changes after nerve injury. *FASEB J* 2001; 15: 1804-06
- 96.** Erbayraktar S, Grasso G, Sfacteria A, Xie QW, Coleman T, Kreilgaard M, et al. Erythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 6741-46
- 97.** Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002; 8: 495-505
- 98.** Liu T, Allaf ME, Lagoda G, Burnett AL. Erythropoietin receptor expression in the human urogenital tract: immunolocalization in the prostate, neurovascular bundle and penis. *BJU Int* 2007; 100: 1103-06
- 99.** Allaf ME, Hoke A, Burnett AL. Erythropoietin promotes the recovery of erectile function following cavernous nerve injury. *J Urol* 2005; 174: 2060-64

**100.** Burnett AL, Allaf, ME, Bivalacqua TJ. Erythropoietin promotes erection recovery after nervesparing radical retropubic prostatectomy: A retrospective analysis. *J Sex Med* 2008;5:2392-98

**101.** Kendirci M, Teloken PE, Champion HC, Hellstrom WJG, Bivalacqua TJ. Gene therapy for erectile dysfunction: Fact or fiction? *Eur Urol* 2006; 50: 1208-22

**102.** Yoshimura N, Kato R, Chancellor MB, Nelson JB, Glorioso JC Gene therapy as future treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1-10

**103.** Bakircioglu ME, Lin CS, Fan P, Sievert KD, Kan YW, Lue TF. The effect of adenoassociated virus mediated brain derived neurotrophic factor in an animal model of neurogenic impotence. *J Urol* 2001; 165: 2103-09

**104.** Kato R, Wolfe D, Coyle CH, Wechuck JB, Tyagi P, Tsukamoto T, et al. Herpes simplex virus vector-mediated delivery of neurturin rescues erectile dysfunction of cavernous nerve injury. *Gene Ther* 2009; 16: 26-33