

Disfunção Erétil Após Prostatectomia Radical

Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy

João Vasco Barreira^{#1}, Gil Falcão^{#2}, Anuraj Parmanande¹, Francisco Fernandes², Nuno Louro³

Autor Correspondente/Corresponding Author:

João Vasco Barreira [joaovascobarreira@gmail.com]
Alameda Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa, Portugal
ORCID iD: 0000-0002-4527-5660

RESUMO

A disfunção erétil é uma complicação bem conhecida decorrente de cirurgias pélvicas. A procura de ótima qualidade de vida pós-operatória tem sido cada vez mais importante e a disfunção erétil pode ter um profundo efeito nesta. A incidência do cancro da próstata continua a aumentar, o diagnóstico tende a ser feito em estádios mais precoces de doença, e um maior número de homens acaba por ser submetido a terapêuticas com intenção curativa, nomeadamente a prostatectomia radical. A patofisiologia da disfunção erétil pós- prostatectomia radical envolve três fatores *major*: lesão neural, lesão vascular e danos no músculo liso corporal. Consequentemente, a recuperação da função erétil está dependente do grau e reversibilidade dessas lesões. Concomitantemente ao acentuado avanço cirúrgico, também o tratamento da disfunção erétil mudou drasticamente ao longo dos anos. O conceito de reabilitação peniana precoce após prostatectomia radical ocorreu na década de 1990. A profilaxia farmacológica com fármacos orais ou intracavernosos, bem como o uso de outros dispositivos, podem ter um papel crescente nas estratégias terapêuticas que visem a preservação da função erétil pós-operatória. Novos desenvolvimentos baseados em pressupostos interessantes requerem estudo a longo prazo. Focar a atenção sobre esta temática permitirá conhecer as vantagens das diversas opções terapêuticas, bem como uma sistematização dos conhecimentos nesta área e consequente contributo para uma melhor prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Disfunção Erétil; Neoplasias da Próstata; Prostatectomia

[#]Os autores contribuíram de igual forma para a elaboração do presente trabalho/ [#]Joint first authors

1. Serviço Oncologia Médica - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal. 2. Serviço Urologia - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal. 3. Serviço Urologia - Centro Hospitalar Universitário Porto, Porto, Portugal.

Recebido/Received: 09/10/2019 - Aceite/Accepted: 20/12/2019 - Publicado/Published: 31/12/2019

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

Erectile dysfunction is a well-recognized complication resulting from pelvic surgery. The demand for good post-operative quality of life has been increasingly important and erectile dysfunction can have a profound effect on this. The incidence of prostate cancer continues to increase; the diagnosis tends to be done at earlier stages of the disease than before, and a greater number of men will eventually be subjected to curative therapy, including radical prostatectomy. The pathophysiology of erectile dysfunction after radical prostatectomy involves three major factors: neural injury, vascular injury and damage to the corporal smooth muscle. Consequently, the recovery of erectile function is dependent on the degree and reversibility of these lesions. Concurrent with the sharp advancement of surgery, also the treatment of erectile dysfunction has changed dramatically over the years. The concept of early penile rehabilitation after radical prostatectomy occurred in the 1990s. The pharmacological prophylaxis with oral agents or intracavernous as well as the use of other devices, may have an increasing role in therapeutic strategies aimed at preservation of erectile function postoperatively. New developments are interesting, but they require long-term study. Focusing attention on treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy will reveal the advantages of proposed therapies as well as a systematization of knowledge in this area and the resulting contribution to a better clinical practice.

KEYWORDS: *Erectile Dysfunction; Prostatectomy; Prostatic Neoplasms*

INTRODUÇÃO

A ereção peniana é um evento neurovascular complexo que envolve a interação de vários sistemas fisiológicos: o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico, o músculo liso peniano, sistema vascular bem como o sistema hormonal.¹ O relaxamento do músculo liso peniano é necessário para a ereção, resultando num fluxo de sangue para as estruturas do pênis, culminando num aumento da pressão intracavernosa.² Deste aumento de pressão resulta a compressão das vénulas subtúnicas contra a túnica albugínea (mecanismo veno-oclusivo), reduzindo-se simultaneamente a drenagem venosa dos corpos cavernosos. Este efeito duplo aumenta ainda mais a pressão dentro dos corpos cavernosos, possibilitando a ereção. O relaxamento do músculo liso durante a ereção depende da diminuição do cálcio intracelular, quer através do encerramento dos canais de cálcio da membrana, quer da entrada do cálcio no retículo endoplasmático.³ O óxido nítrico (ON) é provavelmente o principal neurotransmissor que medeia a ereção peniana. Este é responsável pela ativação da enzima guanilato ciclase. Esta enzima citoplasmática aumenta a formação de um mensageiro secundário, cGMP. Níveis elevados de cGMP periféricos promovem o efluxo de Ca^{2+} das células do músculo liso cavernoso potenciando o relaxamento muscular, o que leva a um maior afluxo sanguíneo para os corpos cavernosos, ajudando assim a obtenção e manutenção de uma ereção peniana.⁴ A enzima fosfodiesterase-5 degrada o cGMP, levando à contração do músculo liso peniano e à detumescência. A inibição desta enzima aumenta os níveis de cGMP e facilita a ereção. Um aumento dos níveis de cAMP propicia

também a ereção. Muitos neurotransmissores, incluindo VIP e PG, estimulam a formação de cAMP, e relaxam, assim, o músculo liso peniano.⁴ Durante a detumescência peniana, uma drenagem venosa aumentada através de canais de efluxo diminui a pressão intracavernosa. O estado flácido do pênis é assim mantido pela contração do músculo liso peniano causado pela acumulação intracelular de iões de Ca^{2+} , efetuada principalmente pela estimulação de receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos através da noradrenalina.^{5,6} A disfunção erétil (DE) é clinicamente definida como a incapacidade de obter e/ou manter uma ereção peniana suficiente para sustentar uma relação sexual satisfatória, durante pelo menos três meses.⁷ A DE tem um impacto negativo na qualidade de vida (QoL) quer do doente, quer da sua parceira(o).⁸ Estima-se que a prevalência de qualquer tipo de DE, incluindo as ligeiras, atinge aproximadamente 840 000 portugueses, correspondente a 24% da população com mais de 18 anos. Contudo, a prevalência global da DE significativa, grau moderado a grave, é muito menor – 204 000 homens (5,8%).⁹ A DE pode ser de origem psicogénica ou orgânica, sendo que na maior parte dos casos a etiologia constitui uma fusão de ambas. A doença oncológica constitui um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Globalmente, o número absoluto de doentes tem vindo a aumentar ao longo das últimas década,¹⁰ sendo o cancro da próstata a segunda causa de morte por patologia oncológica nos homens, responsável por uma em cada 10 mortes por cancro nos países desenvolvidos.¹¹ Nos últimos anos, o rastreio sistemático, e o desenvolvimento de campanhas de rastreio tiveram um papel fundamental no aumento dos casos diagnosticados em

estádio inicial e este aumento da incidência do cancro da próstata reflete-se num maior número de prostatectomias radicais (PR) realizadas.¹² A PR é uma opção terapêutica cada vez mais utilizada para doentes com cancro da próstata clinicamente localizado e com expectativa de vida de pelo menos dez anos.¹³ O trabalho pioneiro de Walsh e Donker contribuiu significativamente para a compreensão da anatomia cirúrgica da próstata e constituiu as bases para o posterior desenvolvimento da técnica da prostatectomia radical anatómica, ou seja, uma abordagem cirúrgica que visa remover completamente a próstata, facultando o controlo do cancro, mantendo a integridade das estruturas anatómicas dedicadas às funções de continência urinária e potência sexual.¹⁴ Atualmente, existem várias técnicas, mas apesar da ampla difusão da prostatectomia radical laparoscópica (PRL) e da prostatectomia radical laparoscópica assistida por *robot* (PRLR), poucos estudos que comparem os resultados destas técnicas com a prostatectomia radical retropúbica (PRR) estão disponíveis.¹⁵ Embora a PRL e PRLR obtenham significativamente menor perda sanguínea e taxas de transfusão e têm todas as vantagens tradicionais de um procedimento minimamente invasivo, não é possível afirmar superioridade de uma abordagem cirúrgica em termos funcionais. É provável que a questão mais crítica seja a seleção do melhor cirurgião, em vez da abordagem cirúrgica escolhida.¹⁵ Desde os relatos iniciais sobre a técnica da prostatectomia, um número crescente de estudos relatam taxas pós-operatórias muito satisfatórias de continência urinária, enquanto a preservação da função erétil (FE) pós-cirurgia mostrou claramente ser um grande desafio para a maioria dos urologistas.¹⁶ Esta constatação contribuiu para o desenvolvimento de um interesse crescente no esclarecimento da fisiopatologia da DE pós-operatório, bem como, na profilaxia e tratamento potencial. Além disso a DE pós-PR revelou ter um efeito profundo na QoL. Foi mostrado que mais de 70% dos doentes submetidos a PR retropúbica tinha uma QoL moderadamente ou fortemente afetada pela DE pós-operatória, quando investigado.¹⁷ Embora a técnica cirúrgica e experiência continuem a ser as variáveis dominantes no resultado, outros fatores que afetam a DE pós-cirúrgica incluem a idade do doente, a FE prévia à cirurgia, a preservação dos feixes neurovasculares, incontinência urinária, e os tratamentos sequenciais (radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia).¹⁸

MÉTODOS

A função sexual deve ser considerada um fator essencial para a manutenção da qualidade de vida e, como tal, para

os homens submetidos a PR existe hoje uma plenitude de opções terapêuticas capazes de proporcionarem a recuperação da FE pós-cirúrgica. Este trabalho pretende abordar o tratamento da disfunção erétil pós-prostatectomia radical, facultando uma revisão do estado de arte na matéria em causa. A pesquisa de artigos foi realizada em sites de publicação científica, nomeadamente MEDLINE-PubMed, UpToDate, Elsevier Masson, *guidelines* da European Association of Urology. A seleção ou exclusão de artigos realizou-se de acordo com o conteúdo do título e/ou resumo. Não foi restringida a pesquisa quanto à revista de publicação nem à língua de publicação. As palavras-chave utilizadas incluem *Erectile dysfunction; Radical prostatectomy; Oncology patients*.

PRESERVAÇÃO DA FUNÇÃO ERÉTEL APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL

FISIOPATOLOGIA DA DE PÓS-PR

A fisiopatologia da DE pós-PR envolve três fatores *major*: lesão neural, lesão vascular e danos no músculo liso corporal. Consequentemente, a recuperação da função erétil (FE) está dependente do grau e reversibilidade dessas lesões.¹⁹

TRAUMA NERVOSO

Reconhece-se que a lesão macroscópica dos nervos cavernosos durante PR como transeção ou lesão térmica, irá resultar numa perda permanente da FE pós-cirúrgica. Até a tração mínima dos nervos cavernosos é suscetível de causar danos a longo prazo.²⁰ Consequentemente, a recuperação da FE tem sido atribuída, em grande parte, ao sucesso da preservação macroscópica do feixe neurovascular no momento da PR. Porém, a capacidade do cirurgião para preservar os nervos cavernosos na altura da cirurgia não é o único fator que influencia a FE pós PR. Conforme descrito num estudo realizado por Katz *et al*²¹ 25% dos doentes que tiverem ereções funcionais, com ou sem inibidores da fosfodiesterase-5 (iPDE5), nos primeiros 3 meses pós-cirurgia foram não funcionais por 6 meses. Estes dados sugerem que fatores pós-operatórios, como edema e inflamação podem levar à degeneração walleriana pós-operatória, que, por sua vez, pode ser responsável pelo prolongamento do dano dos nervos cavernosos. Os mecanismos patofisiológicos subjacentes que levam desde a neuropraxia ou neurotomia até à DE estão muito bem documentados em modelos animais e implicam consequências tanto em células do músculo liso como endoteliais.¹⁹

ALTERAÇÕES DO MÚSCULO LISO CORPORAL/OXIGENAÇÃO CAVERNOSA

As alterações no músculo liso corporal são resultado de dois mecanismos, cada um conduz a um aumento da deposição de colagénio com a diminuição da distensibilidade peniana, que se traduz em disfunção veno-oclusiva.¹⁹ Após a PR, na ausência de ereção devido a neuropraxia, a oxigenação cavernosa fica diminuída e, como tal, as células musculares lisas ficam expostas a um ambiente prolongado de diminuição de oxigénio. Isto resulta na inibição de prostaglandina E1 (PGE1), que suspende o seu efeito inibidor sobre substâncias pró-fibróticas, como fator de transformação de crescimento β -1 (TGF- β 1) e TGF- β 1 dependente de endotelina-1 (ET-1). Consequentemente, o TGF- β 1 promove a síntese de tecido (especialmente colagénio I e III), com a subsequente substituição do músculo liso trabecular.¹⁹ Num homem saudável é plausível que a alternância entre o estado flácido e ereto, ocorrendo com certa frequência, permita a preservação do tecido erétil. Depois da PR, o balanço entre o estado flácido e ereto pode ser deslocado em favor da produção de citocinas fibrogénicas, levando a mudanças estruturais e de desenvolvimento de fuga venosa.¹⁹ A ausência de quaisquer ereções durante o período de neuropraxia tem sido implicada na produção de hipoxia peniana persistente e fibrose. Leungwatanakij *et al*²² relataram, em modelos aplicados a ratos, que 3 meses após a lesão do nervo cavernoso a biópsia peniana revelou sobre-expressão de TGF- β 1 e colagénio. Similarmente, User e colegas²³ demonstraram existência de apoptose significativa no músculo cavernoso liso trabecular, sendo substituído por colagénio. Esta apoptose e, conseqüente, deposição de colagénio, resulta em doença veno-oclusiva, podendo, também, causar redução peniana devido ao tecido cicatricial. É evidente, a partir da literatura, que a DE pós-PR é multifatorial. A hipoxia peniana tem sido um dos fatores precipitantes mais importantes na formação da fibrose cavernosa. A subsequente doença veno-oclusiva tem sido implicada como uma das causas mais importantes de DE de longo prazo pós RP.

LESÃO ARTERIAL

As artérias pudendas acessórias (APAs) são vasos que têm origem acima do elevador do ânus (habitualmente a partir das artérias ilíacas, femorais, obturadoras ou vesicais) e dirigem-se para o períneo anterior. O fato de se localizarem na região periprostática coloca-as em risco de lesão durante a PR.²⁴ As APAs são uma fonte significativa de sangue para os corpos cavernosos. Num estudo de Rosen *et al*,²⁵ no qual foi realizada angiografia seletiva bilateral da pudenda interna em 195 homens com sus-

peita de DE arteriogénica, as APAs foram a principal fonte de sangue para o pênis em todos os casos onde foram identificadas. Ereções induzidas farmacologicamente provocam alterações hemodinâmicas nas APAs similares às descritas nas artérias cavernosas, sugerindo um papel funcional das APAs na ereção.²⁶ Num estudo realizado no Hospital Johns Hopkins, com 52 doentes com APAs identificadas, submetidos a cirurgia conservadora nervosa bilateral, o efeito da preservação da artéria mostrou aumentar a probabilidade de recuperação da FE para mais do dobro e encurtar significativamente o tempo de recuperação da FE – 6 *versus* 12 meses.²⁷ No entanto, estas conclusões não foram confirmadas por outros investigadores. Box *et al*²⁸ mostraram não haver associação significativa entre a presença ou ausência de APAs e FE pré-operatória. Sacrificar APAs não se correlacionou com o tempo de recuperação da FE, qualidade pós-operatório das ereções, ou média da pontuação no IIEF. Em qualquer doente que seja submetido a PR, o dano pode ser primariamente neurogénico, vasculogénico ou misto. O processo que vai desde a cirurgia até à recuperação é dinâmico. Tanto nervos como fluxo sanguíneo são comprometidos em cada cirurgia, o que se torna evidente pelo facto de a resolução da neuropraxia estar associada a um período de nove a doze meses.²⁹

SELEÇÃO DOS DOENTES PARA PROSTATECTOMIA RADICAL COM PRESERVAÇÃO

A prostatectomia radical com preservação nervosa (PRPN) é considerada em doentes com cancro da próstata clinicamente localizado. Os melhores candidatos são aqueles com estadiamento clínico T1 ou T2. O estádio clínico é muitas vezes relacionado com o valor do antígeno prostático específico (PSA) e *score* de Gleason. Uma abordagem conservadora do feixe nervoso pode ser colocada em situações de PSA < 10 ng/mL e *score* de Gleason \leq 7.³⁰ Os doentes considerados para PRPN devem ter potência sexual prévia. Doentes que relatam algum grau de DE ou que fazem uso dos inibidores da fosfodiesterase-5 (iPDE5) pré-cirurgia são mais propensos a desenvolver DE grave pós-cirurgia.³¹ A morfologia dos corpos cavernosos deteriora-se com a idade, o que pode estar relacionado com a elevada prevalência de DE nos homens idosos.³² Taxas de recuperação da FE pós-PRPN são inversamente proporcionais à idade, surgindo uma melhor recuperação em doentes mais jovens. A idade parece ser um dos fatores mais importantes na recuperação da potência sexual. As comorbilidade também afetam a recuperação da FE pós PR, porque podem afetar os processos hemodinâmicos penianos. Diagnóstico concomitante de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial,

doença cardíaca isquêmica ou dislipidemia, história de tabagismo são tidos em conta como fatores preditivos negativos para a recuperação da FE pós-cirúrgica.³¹

TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL

A fisiopatologia da DE pós-PR envolve três fatores *major*: lesão neural, lesão vascular e danos no músculo liso corporal. Consequentemente, a recuperação da função erétil (FE) está dependente do grau e reversibilidade dessas lesões. Uma vez que a DE é desencadeada por múltiplos fatores, a terapêutica de intervenção deve cobrir os vários aspectos envolvidos e, sobretudo, ser orientada para cada doente em particular. A(o) parceira(o) do doente deve participar na discussão e escolha do tratamento. Existem intervenções básicas comuns a qualquer tipo de DE como aconselhamento sexual ou modificações do estilo de vida. O tratamento da DE é uma ótima oportunidade de controle de co-morbilidades associadas (como diabetes, hipertensão) sendo este controle essencial, mas nem sempre suficiente para controlar a DE.

PRIMEIRA LINHA

Terapia oral

Os inibidores da fosfodiesterase-5 têm um papel estabelecido no tratamento da DE pós PR. Como o seu mecanismo de ação implica a presença de óxido nítrico no interior das células do músculo liso corporal, apenas os doentes submetidos a PRPN devem responder a estes agentes. As principais contraindicações dos IPDE5 são o tratamento concomitante com nitratos orgânicos (p.ex. nitroglicerina) ou outras preparações de nitrato; doentes nos quais a atividade sexual esteja desaconselhada (aqueles com angina instável, insuficiência cardíaca grave, enfarte recente) e doentes alérgicos ou intolerantes.³³ O Sildenafil está no mercado mundial desde 1998 e é, portanto, o medicamento mais extensivamente estudado neste subgrupo de doentes. Vários estudos têm examinado o papel pós-operatório do sildenafil no tratamento da DE pós-PRPN³⁴⁻³⁶: a taxa de resposta foi desde os 35% até aos 75% entre os que realizaram PRPN e entre 0% até 15% naqueles que realizaram cirurgia sem preservação nervosa. Um estudo recente identificou inúmeros fatores associados a um melhor resultado do restabelecimento da FE com tratamento à base de sildenafil pós-cirurgia.³⁷ Estes incluem a presença de pelo menos um feixe neurovascular, boa FE pré-operatória, idade menor ou igual a 65 anos, intervalo entre a PR e a iniciação da terapia > 6 meses.³⁷ Outros, tais como tadalafil, vardenafil e avanafil são alternativas disponíveis. Até à data não existem dados disponíveis a comparar

a eficácia e/ou preferência do doente para os diversos IPDE5. A escolha dependerá da frequência do coito e da experiência pessoal do doente.

Dispositivos de vácuo e anéis de constrição

Os dispositivos de vácuo (DCV) e os anéis de constrição são outra alternativa de primeira linha úteis em doentes com ED multifatorial. Embora possam limitar a espontaneidade do ato sexual, uma baixa incidência de efeitos colaterais e baixo custo associado são considerações importantes. Os índices de satisfação dos doentes são altos e as complicações são geralmente mínimas, no entanto, eles são raramente utilizados. Quando a ereção inicial é satisfatória, mas o problema é a detumescência prematura, podem ser utilizados anéis de constrição. Estes são aplicados na base do pênis, onde bloqueiam o retorno venoso, mantendo a ereção. Tal como com os dispositivos de vácuo, só pode ser utilizado por um período curto e não superior a 30 minutos, devido à necessidade de oxigenação do músculo liso peniano.³⁸

SEGUNDA LINHA

Quando os tratamentos de primeira linha falham ou não podem ser usados, um tratamento mais agressivo é necessário. Entramos, então, numa abordagem terapêutica designada de segunda linha. O médico deve possuir formação suficiente e capacidade de reposta em caso de complicações imediatas ou tardias.

Injeções intracavernosas

Esta estratégia pode ser considerada em doentes cuidadosamente selecionados antes de se prosseguir para tratamentos de terceira linha. O alprostadil, prostaglandina que atua através do relaxamento muscular, é o primeiro e único medicamento aprovado para o tratamento intracavernoso da DE.³⁹ É a monoterapia mais eficaz em doses de 5-40 µg. A ereção sucede após 5-15 minutos e a duração está dependente da dose injetada. É necessário ensinar ao doente a correta execução das injeções, se existir uma escassa destreza manual a técnica pode ser ensinada à parceira. A taxa de eficácia para o alprostadil intracavernoso na população em geral é superior a 70%, bem como em subgrupos de doentes (diabéticos, por exemplo). A atividade sexual descrita após 94% das injeções e taxas de satisfação em torno dos 87% - 93,5% em doentes e 86% - 90,3% nas parceiras.⁴⁰⁻⁴² As complicações incluem dor peniana (50% dos doentes), ereções prolongadas (5%), priapismo (1%) e fibrose (2%).⁴³ A dor é geralmente autolimitada após uso prolongado, podendo ser aliviada com a adição de bicarbonato de sódio ou anestesia local.^{44,45} O aparecimento de fibrose requer a suspensão temporária do programa de injeções por

vários meses. Os efeitos colaterais sistêmicos são raros, o mais comum é a hipotensão leve, especialmente, quando se utilizam doses mais elevadas. Contraindicações incluem homens com hipersensibilidade ao alprostadil, aqueles com risco de priapismo e com distúrbios hemorrágicos. As injeções intracavernosas estão associadas a altas taxas de abandono e *compliance* limitada. A taxa de abandono tem rondado os 41% - 68%,^{46,47} com a maioria das desistências nos primeiros 3 meses. O tratamento combinado permite que o doente possa tirar partido de diferentes modos de ação dos fármacos associados, bem como reduzir os efeitos colaterais pela utilização de doses inferiores desses mesmos fármacos.

Alprostadil intrauretral

Uma fórmula específica de alprostadil (125-100 mg) foi aprovado para utilização na DE. A interação vascular entre a uretra e os corpos cavernosos permite a transferência de drogas entre estas estruturas.⁴⁸ Ereções suficientes para a relação sexual foram alcançadas em 30-65,9% dos doentes. A aplicação de um anel de constrição na raiz do pênis pode melhorar a eficácia.⁴⁹ Os eventos adversos mais comuns são dor local (29% - 41%) e tontura (1,9% - 14%). Fibrose e priapismo são muito raros (< 1%). Hemorragia uretral (5%) e infecções do trato urinário (0,2%) são eventos adversos relacionados com o modo de administração. As taxas de eficácia são significativamente mais baixas que a terapia intracavernosa,⁵⁰ contudo fornece uma alternativa às injeções intracavernosas em doentes que preferem um tratamento menos invasivo, apesar de menos eficaz.

TERCEIRA LINHA

Próteses penianas

O papel das próteses penianas na prática atual é limitado a doentes que não respondam a todas as outras terapêuticas supracitadas ou que não estejam interessados em usar tratamentos convencionais, preferindo uma solução permanente. A taxa de satisfação em doentes implantados com as mais recentes gerações de próteses é superior a 90% e as grandes desvantagens, incluindo a infecção e falha mecânica, estão atualmente abaixo de 5%.⁵¹

OUTRO TRATAMENTOS – TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

Estimulação nervosa intracavernosa

Durante a cirurgia, a identificação nervosa nem sempre é alcançada. O sistema CaverMap® é um dispositivo de estimulação nervosa para auxiliar na identificação intra-operatória dos nervos, comprovando, objetivamente, a preservação nervosa pós-PR. Ainda não está claro se o

uso do CaverMap® aumenta a FE. O principal benefício pode passar por obrigar o cirurgião a prestar especial atenção à componente da preservação nervosa da operação, na tentativa de a realizar otimamente.⁵²

Recurso a enxertos do nervo sural

Enxertos do nervo sural podem agir como modelos para a potencial regeneração nervosa pós-cirúrgica. Apesar do enxerto nervoso ser um procedimento que prolonga o tempo operatório pode ser uma opção razoável num doente jovem que realizou PR sem preservação nervosa ou PRPN unilateral. Kim *et al*⁵³ averiguaram que quatro (33%) dos 12 doentes que receberam um enxerto nervoso sural tinham ereções espontâneas suficientes para a relação sexual em comparação com um doente no grupo de controlo (sem tratamento).

Fatores de crescimento para regeneração do nervo cavernoso

Estudos recentes em animais têm fornecido resultados promissores sobre o uso de fatores de crescimento vasculares e nervosos na promoção da regeneração dos nervos cavernosos danificados e, conseqüente, retorno da FE. Lee *et al*⁵⁴ mostraram que a administração intracavernosa de fatores neurotróficos cerebrais após crioblação bilateral do nervo cavernoso em ratos preveniu a degeneração dos neurónios que continham síntese do óxido nítrico e melhoraram a recuperação da FE. Além disso, a injeção intracavernosa de fator de crescimento endotelial vascular em ratos com DE arteriogénica protegia a FE de base.⁵⁴ A aplicabilidade deste conceito a um modelo humano ainda está para ser determinado.

REABILITAÇÃO PENIANA

Uma melhor compreensão da fisiopatologia da DE pós PR, incluindo o dano tecidual induzido pela má oxigenação corporal, sustentou o caminho para o uso de esquemas farmacológicos para melhorar o preenchimento de sangue corporal no pós-operatório imediato. O uso de um DCV foi proposto como programa de reabilitação peniana precoce para promover a oxigenação cavernosa adequada, evitando a fibrose do pênis.⁵⁵ Montorsi *et al*⁵⁶ mostraram que com a administração de injeções intracorpóreas de alprostadil logo após PRPN a taxa de recuperação das ereções espontâneas era significativamente maior quando comparada apenas com a observação. A terapia de injeção de Alprostadil deve ser iniciada tão cedo quanto possível após PR, geralmente no final do primeiro mês pós-operatório. Brock *et al*⁵⁷ demonstraram que o uso contínuo de alprostadil intracavernoso melhorou significativamente a hemodinâmica peniana e trouxe um retorno das ereções espontâneas (parcial ou

total) em doentes com DE arteriogénica. Uma descoberta que confirma o potencial papel curativo para esta modalidade terapêutica em doentes selecionados. A justificação para a utilização dos iPDE5 como reabilitação não é bem compreendido. O conceito básico consiste em administrar-lo ao deitar para facilitar as ereções noturnas, o que se crê ter um efeito protetor natural na função base dos corpos cavernosos. Schwartz *et al*⁵⁸ demonstraram que a administração a longo prazo de sildenafil aumenta o teor de musculatura lisa intracavernosa pós-cirurgia. A administração diária de iPDE5 em doses elevadas pode ser um fator-chave na preservação do músculo liso cavernoso, o que reforça a ideia do seu uso pós-cirurgia como reabilitação para DE. Vários estudos em modelos animais têm demonstrado um efeito positivo referente ao uso regular de iPDE5 (tadalafil, sildenafil ou vardenafile) após lesão do nervo cavernoso. Tal pode resultar de um mecanismo protetor dos iPDE5 em vários tecidos envolvidos na FE. Tem sido demonstrado em modelos de rato com acidente vascular cerebral (AVC) que a administração de iPDE5 (sildenafil) aumenta os níveis cerebrais de GMP cíclico, induz neurogênese e reduz os défices neurológicos quando administrado a ratos 2 ou 24 horas depois do AVC.^{59,60} Este efeito neuroprotector decorrente do uso crónico do iPDE5 foi mostrado por Mulhall *et al*⁶¹ ocorrer, também, nos nervos cavernosos. Os iPDE5 são eficazes na prevenção da fibrose. De facto, vários estudos têm demonstrado uma diminuição da deposição de colagénio e fibrose nos tecidos do pénis de animais tratados cronicamente com iPDE5.^{62,63} O mecanismo molecular subjacente parece estar relacionado com o facto de o iPDE5 ter um efeito anti-fibrótico em níveis persistentemente elevados numa variedade de tecidos e funcionar como dador de NO.⁶⁴ Além disso, foi demonstrado que os iPDE5 têm um efeito protetor contra a apoptose. Mulhall *et al*⁶² mostraram que a sua administração crónica foi capaz de reduzir o processo de apoptose cavernosa após lesão do nervo cavernoso. A eficácia do iPDE5 na preservação do tecido é presumível ser altamente tempo-dependente. Na verdade, o efeito do sildenafil em todas as alterações pós-lesão nervosa foi mais evidente quanto mais cedo foi administrado.⁶⁵ Além disso, no modelo de rato, a maior taxa de recuperação da FE ocorreu com doses mais elevadas e maior tempo de administração de sildenafil.⁶²

O primeiro estudo a comparar diretamente a capacidade de alprostadil e iPDE5 para melhorar a recuperação peniana pós-PRPN foi publicado por McCullough *et al*⁶⁶ em 2010. Neste, dois grupos de doentes pós-PR com cancro da próstata clinicamente localizado iniciaram o tratamento noturno após um mês da cirurgia com alprostadil intrauretral (n=139) e 50 mg de citrato de

sildenafil oral (n=73), respetivamente, durante nove meses. Noventa e sete doentes completaram o ensaio do grupo alprostadil e 59 no grupo sildenafil. O retorno da FE com recurso ao citrato de sildenafil foi comparado ao do alprostadil Intrauretral no primeiro ano de cirurgia, mostrando não haver diferença estatística em qualquer ponto de tempo entre os dois grupos.

Atualmente, está claro que os androgénios têm um efeito não só no aumento do desejo sexual, como também na manutenção e melhoria dos componentes estruturais e funcionais da ereção peniana.⁶⁷ Existem relatos recentes de doentes que após PR receberam suplementação de testosterona sem um aumento significativo nos valores de PSA mensuráveis⁶⁸ e existem dados que sugerem que a terapia de substituição de testosterona pode melhorar significativamente a FE pós-PR. A privação de androgénios é pensado afetar negativamente a FE através de 4 mecanismos principais. Estes incluem a deficiência na libertação da síntese do ON; alterações na expressão e atividade da fosfodiesterase tipo 5; afetação da função do nervo cavernoso; contribuição para doença veno-oclusiva peniana.⁶⁷ A recuperação da FE pós-PR pode ser melhorada com a utilização de androgénios. Uma diminuição destes tem sido associada a um aumento significativo da taxa de fuga venosa. Isto sugere que a suplementação com testosterona pode retardar a progressão da fuga venosa pós-PR em homens com hipogonadismo. Os iPDE5 desempenham um importante papel na reabilitação peniana, e a sua atividade tem demonstrado ser androgénio dependente. Os androgénios têm, também, revelado melhorar a função do nervo cavernoso.⁶⁷ Estes dados sugerem que homens com hipogonadismo pós-PR podem estar em desvantagem na recuperação da FE quando comparados com homens eugonadais. Apesar dos aparentes benefícios da terapia de substituição de testosterona, a questão da segurança deve ser abordada. A combinação dos fatores supracitados justifica o papel da testosterona pós-cirúrgico. No entanto, a preocupação com a suplementação de testosterona pós-PR permanece controverso.^{69,70} A reabilitação peniana pós-operatória deve ser discutida com o doente. Este deve ter a oportunidade de orientar a sua decisão, com base na informação fornecida pelo profissional de saúde de modo a recuperar a sua FE pós-PR.⁷¹

CONCLUSÃO

O cancro de próstata é o cancro mais frequentemente diagnosticado em homens nos países ocidentais. A PR em doentes com cancro da próstata localizado é uma das abordagens terapêuticas mais usadas. Embora os resultados oncológicos a longo prazo sejam positivos, a

taxa de DE pós-operatória não deve ser negligenciada. Tendo em consideração que a idade média dos doentes diagnosticados com cancro de próstata diminuiu nas últimas décadas, devido à deteção precoce pelo rastreamento do PSA, consideramos que a importância da recuperação da função erétil no pós-operatório aumentou significativamente, devido ao seu impacto na QoL dos doentes e dos seus parceiros.

O atual dilema em torno da DE pós-PR é a grande variação nas taxas de potência relatados em estudos publicados. Embora a técnica cirúrgica e experiência continuem a ser as variáveis dominantes no resultado, outros fatores que afetam a DE pós-PR incluem a idade do doente, a FE prévia à cirurgia, a preservação dos feixes neurovasculares, e os tratamentos sequenciais (radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia).

A abordagem terapêutica de DE pós-PR foi revolucionada pelo advento de iPDE5, tendo demonstrado alta eficácia e impacto positivo na QoL. Atualmente os iPDE5 são a escolha de primeira linha em doentes que foram submetidos a PRPN. A utilização de armas farmacológicas pós-PR é muito importante na reabilitação da FE, havendo maior recuperação de FE pós-PR em doentes que receberam qualquer fármaco (terapêutico ou em regime de reabilitação) para DE. Historicamente, as opções de tratamento incluíam injeções intracavernosas, uretrais, DCV e implantes penianos. Injeções e implantes penianos ainda são sugeridos como segunda e terceira linhas de tratamento, respetivamente, quando os componentes orais não são suficientemente eficazes ou contraindicados para doentes no pós-operatório.

Foi demonstrado que as avaliações da QoL em doentes oncológicos podem contribuir para melhorar o tratamento e até ter valor prognóstico. A gestão da DE é uma questão crítica neste subgrupo de doentes oncológicos. Todos os profissionais de saúde devem garantir que os seus doentes recebam educação e cuidados adequados e adaptados. Novos avanços no tratamento estão a ser explorados, tendo pressupostos interessantes, exigindo, contudo, estudos a longo prazo.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

- Giuliano F, Rampin O. Central control of erection and its pharmacological modification. *Curr Opin Urol.* 2000;10:629-33.
- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995;75:191-236.
- Lue TF. Erectile dysfunction. *New Engl J Med.* 2000;342:1802-13.
- Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod.* 1995;52:485-9.
- Hedlund H, Andersson KE. Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol.* 1985;5:81-8.
- Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krane RJ, Goldstein I. Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. *J Urol.* 1989;142:1117-21.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA.* 1993;270:83-90.
- Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology.* 2002;59:803-10.
- Lafuente-de-Carvalho JM, Tomada N, Monteiro Pereira N, Vendeira P. Estudo EPISEX-PT/Masculino: prevalência das disfunções sexuais masculinas em Portugal. *Cadernos Sexol.* 2011;4:15-22.
- Emanu JC, Avildsen IK, Nelson CJ. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016;10:102-7. doi: 10.1097/SPC.0000000000000195.
- Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health.* 2018;12:1807-23. doi: 10.1177/1557988318798279.
- Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA.* 2015;314:2054-61. doi: 10.1001/jama.2015.14905.
- Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:781-9.
- Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2000;55:58-61.
- Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55:1037-63.
- Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA.* 2000;283:354-60.
- Meyer JP, Gillatt DA, Lockyer R, Macdonagh R. The effect of erectile dysfunction on the quality of life of men after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2003;92:929-31.
- Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary con-

- tinence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1993;150:905-7.
19. Mazzola C, Mulhall JP. Penile rehabilitation after prostate cancer treatment: outcomes and practical algorithm. *Urol Clin North Am*. 2011;38:105-18. doi: 10.1016/j.ucl.2011.03.002.
 20. Masterson TA, Serio AM, Mulhall JP, Vickers AJ, Eastham JA. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int*. 2008;101:1217-22.
 21. Ka Katz D, Bennett NE, Stasi J, Eastham JA, Guillonneau BD, Scardino PT, Mulhall JP. Chronology of erectile function in patients with early functional erections following radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2010;7:803-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01516.x.
 22. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl*. 2003;24:239-45.
 23. User HM, Hairston JH, Zelner DJ, McKenna KE, McVary KT. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol*. 2003;169:1175-9.
 24. Mulhall JP, Secin FP, Guillonneau B. Artery sparing radical prostatectomy--myth or reality? *J Urol*. 2008;179:827-31. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.021.
 25. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, Grant P, Guben JK, Dubrow J, Bettmann MA, Goldstein I. Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radiology*. 1990;174:1043-8.
 26. Droupy S, Hessel A, Benoît G, Blanchet P, Jardin A, Giuliano F. Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound. *J Urol*. 1999;162:1987-91.
 27. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology*. 2004;64:148-51.
 28. Box GN, Kaplan AG, Rodriguez E Jr, Skarecky DW, Osann KE, Finley DS, 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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01459.x.
 29. Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am*. 2007;34:601-18, viii.
 30. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Guidelines 2003 [consultado Jan 2019] Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
 31. McCullough AR. Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2001;28:613-27.
 32. Wespes E. Erectile dysfunction in the ageing man. *Curr Opin Urol*. 2000;10:625-8.
 33. Brotons FB, Campos JC, Gonzalez-Correales R, Martín-Morales A, Moncada I, Pomeroy JM. Core document on erectile dysfunction: key aspects in the care of a patient with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;16 Suppl 2:S26-39.
 34. Feng MI, Huang S, Kaptein J, Kaswick J, Aboseif S. Effect of sildenafil citrate on post-radical prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol*. 2000;164:1935-8.
 35. Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE, Brendler CB. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56:631-4.
 36. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, et al. Role of viagra after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;55:241-5.
 37. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montague DK, Klein E, et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2004;63:960-6.
 38. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *The J Urol*. 1993;149:290-4.
 39. Leungwattanakij S, Flynn V, Jr., Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001;28:343-54.
 40. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:873-7.
 41. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol*. 1996;155:802-15.
 42. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res*. 2001;13:317-21.
 43. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol*. 1990;143:1138-41.
 44. Kattan S. Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence. *Urology*. 1995;45:1032-6.
 45. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol*. 1993;149:1299-300.
 46. Flynn RJ, Williams G. Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self-injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine. *Br J Urol*. 1996;78:628-31.
 47. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:932-5.
 48. Guay AT, Perez JB, Velasquez E, Newton RA, Jacobson JP. Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection. *Eur Urology*. 2000;38:671-6.
 49. Lewis R, Weldon K, Nemo K, the MUSE-ACTIS Study Group. Combined use of transurethral alprostadil and an adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction: results from a multicentre trial. *Int J Impot Res*. 1998;10:1-3.
 50. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*. 2000;55:109-13.
 51. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol*. 2003;169:1429-33.
 52. Klotz L, Herschorn S. Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *Urology*. 1998;52:537-42.
 53. Kim ED, Nath R, Kadmon D, Lipschultz LI, Miles BJ, Slawin KM, et al. Bilateral nerve graft during radical retropubic prostatectomy: 1-year follow-up. *J Urol*. 2001;165:1950-6.

54. Lee MC, El-Sakka AI, Graziottin TM, Ho HC, Lin CS, Lue TF. The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. *J Urol*. 2002;167:761-7.
55. 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.
56. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, 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;158:1408-10.
57. Brock G, Tu LM, Linet OI. Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment. *Urology*. 2001;57:536-41.
58. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2004;171:771-4.
59. Mulhall J, Barnas J, Aviv N, Anderson M, Parker M. Sildenafil citrate response correlates with the nature and the severity of penile vascular insufficiency. *J Sex Med*. 2005;2:104-8.
60. Zhang R, Wang Y, Zhang L, Zhang Z, Tsang W, Lu M, et al. Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke*. 2002;33:2675-80.
61. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol*. 2002;167:1371-5.
62. Mulhall JP, Muller A, Donohue JF, Mullerad M, Kobylarz K, Paduch DA, et al. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med*. 2008;5:1126-36. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00794.x.
63. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini M, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, 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;20:202-12.
64. Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, Vernet D, Mitani K, Rajfer J, et al. Gene therapy of erectile dysfunction in the rat with penile neuronal nitric oxide synthase. *Biol Reprod*. 2002;67:1033-41.
65. Vignozzi L, Morelli A, Filippi S, Vannelli GB, Mungai S, Marini M, et al. Effect of sildenafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *Int J Impot Res*. 2008;20:60-7.
66. 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;183:2451-6.
67. Podlasek CA, Mulhall J, Davies K, Wingard CJ, Hannan JL, Bivalacqua TJ, et al. Translational perspective on the role of testosterone in sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2016;13:1183-98. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.06.004.
68. Morgentaler A 3rd, Connors WP. Testosterone therapy in men with prostate cancer: literature review, clinical experience, and recommendations. *Asian J Androl*. 2015;17:206-11. doi: 10.4103/1008-682X.148067.
69. Khera M. Androgen replacement therapy after prostate cancer treatment. *Curr Urol Rep*. 2010;11:393-9. doi: 10.1007/s11934-010-0143-3.
70. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol*. 2013;189:S26-33. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.028.
71. Clavell-Hernandez J, Wang R. Penile rehabilitation following prostate cancer treatment: review of current literature. *Asian J Androl*. 2015;17:916-22; discussion 921. doi: 10.4103/1008-682X.150838.