



Abordagem Terapêutica da Disfunção Erétil

Novidades e Perspetivas Futuras

Ana Francisca Melo Mendes Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

maio de 2020

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero expressar a minha profunda gratidão ao meu orientador, Doutor Bruno Pereira, pelo apoio, disponibilidade e dedicação, prestados durante a realização deste trabalho.

À Faculdade Ciências da Saúde, pela excelente preparação teórica e prática.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e por terem sido um enorme suporte, ao longo desta caminhada.

Aos meus tios, por terem contribuído para o meu crescimento, enquanto pessoa, e pelo apoio incondicional que demonstraram, ao longo de toda a minha vida.

Aos meus avós, por todo o carinho, pelo exemplo que são, enquanto seres humanos excepcionais, e por sempre terem demonstrado o grande orgulho que sentem com todas as minhas conquistas.

Ao João, pela constante presença e por nunca me fazer deixar de acreditar.

Por último, um agradecimento muito especial aos meus pais e ao meu irmão, por terem tornado possível a concretização de um sonho de criança, ser médica. Tudo o que sou hoje, devo-o a eles.

Resumo

A disfunção erétil é definida como a incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Trata-se de uma das disfunções sexuais mais prevalentes no sexo masculino, classicamente relacionada com o envelhecimento. Esta patologia encontra-se, geralmente, associada a repercussões no bem-estar psicológico e social do homem, bem como na própria relação com o(a) parceiro(a), sendo, por isso, considerada uma importante causa de diminuição da qualidade de vida. Os tratamentos atualmente disponíveis, na maioria dos casos, resolvem os sintomas, no entanto, nenhum deles consegue reverter a base fisiopatológica da disfunção erétil, além de que podem interferir com a espontaneidade sexual, o que se pode revelar um obstáculo à sua utilização.

A investigação de novas alternativas terapêuticas para disfunção erétil encontra-se em constante expansão. Uma vez que a sexualidade é um elemento fulcral na vida do ser humano, torna-se pertinente uma atualização acerca dos avanços terapêuticos que poderão, eventualmente, alterar o paradigma de tratamento desta patologia.

Esta dissertação pretende realizar uma revisão da evidência acumulada acerca das modalidades de tratamento que emergiram, recentemente, para a disfunção erétil, designadamente, a terapia com ondas de choque de baixa intensidade, a terapêutica com toxina botulínica e a terapêutica com plasma enriquecido em plaquetas. Para isso, será efetuada uma ampla pesquisa bibliográfica, através do recurso a bases de dados eletrónicas, bem como a livros que se considerem relevantes.

Palavras-chave

Disfunção erétil; Tratamento; Terapia com ondas de choque de baixa intensidade; Plasma enriquecido em plaquetas; Toxina botulínica.

Abstract

Erectile dysfunction is defined as the inability to get or keep an erection that is sufficient for satisfactory sexual intercourse. It is one of the most prevalent sexual dysfunctions in men, usually correlated with aging. This pathology is generally associated with repercussions in the psychological and social well-being of the patient and his relationship with his partner. This way, it is considered an important cause of a decrease in quality of life. The treatments available today, in most cases, solve the symptoms, however, none of them can reverse the physiopathological basis of erectile dysfunction. In addition to that, they can also interfere with the spontaneity of sexual intercourse, which may be an obstacle to their use.

The search for new therapeutic alternatives for erectile dysfunction is in constant development. As sexuality is an important element in human life, an update on these therapeutic advances becomes pertinent, since they could eventually change the paradigm of treatment of this pathology.

This dissertation aims to produce a review of the evidence on recent therapeutic advances in erectile dysfunction, as low-intensity shockwave therapy, botulinum toxin treatment, and platelet-rich plasma therapy. This way, a wide bibliography research will be conducted, through online databases and relevant manuscripts.

Keywords

Erectile dysfunction; Treatment; Low intensity shockwave therapy; Platelet rich plasma; Botulinum toxin.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1. Introdução e Contextualização	1
Capítulo 2. Metodologia	5
Capítulo 3. Novidades no Tratamento da Disfunção Erétil	7
3.1 <i>Low-intensity Shock Wave Therapy</i> (LiSWT)	7
3.1.1 Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	7
3.1.2 LiSWT na Disfunção Erétil Vasculogénica	10
3.1.3 LiSWT na Disfunção Erétil Pós-Prostatectomia	18
3.2 Terapêutica com Toxina Botulínica	20
3.2.1 Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	20
3.3 Terapêutica com Plasma Enriquecido em Plaquetas (PRP)	25
3.3.1 Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	25
Capítulo 4. Reflexão e Perspetivas Futuras	29
Capítulo 5. Conclusão	33
Capítulo 6. Bibliografia	35

Lista de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de ação pressuposto da terapia com ondas de choque na DE	8
Figura 2 - Fornecimento de ondas de choque ao tecido peniano através de uma sonda	9
Figura 3 - Terapia com ondas de choque focais e lineares	9
Figura 4 - Mecanismo de ação da toxina botulínica no músculo	21
Figura 5 - Técnica de injeção intracavernosa da BoNT-A	24
Figura 6 - Mecanismo de ação proposto da toxina botulínica no músculo liso cavernoso	25

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos geradores de LiSWT contemporâneos	10
Tabela 2 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens com DE vascular	13
Tabela 3 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens refratários ao tratamento com iPDE5	16
Tabela 4 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens com DE secundária a prostatectomia radical	19

Lista de Acrónimos

BoNT-A	Neurotoxina Botulínica do Subtipo A
DE	Disfunção Erétil
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EHS	<i>Erection Hardness Score</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
IIEF-5	<i>Short Form International Index of Erectile Function</i>
IIEF-ED	<i>International Index of Erectile Function - Erectile Function Domain</i>
iPDE5	Inibidores da Fosfodiesterase 5
LiSWT	<i>Low-intensity Shock Wave Therapy</i>
NO	Óxido Nítrico
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PRP	Plasma Enriquecido em Plaquetas
SDF-1	<i>Stromal cell-derived factor 1</i>
SHIM	<i>Sexual Health Inventory for Men</i>
SNAP-25	<i>Synaptosome-Associated Protein-25</i>
SNARE	<i>Soluble N-ethylmaleimide Sensitive Factor Attachment Protein Reception</i>
TPN	Tumescência Peniana Noturna
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

Capítulo 1

Introdução e Contextualização

Em 1993, no *The National Institute of Health Consensus Conference on Impotence*, surgiu, pela primeira vez, o conceito de disfunção erétil (DE), que substituiu o termo “impotência”, usado até então. Neste consenso, a DE foi definida como sendo a incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. (1)

A DE é uma das disfunções sexuais mais frequentes no sexo masculino, sendo a mais prevalente entre os 50 e os 80 anos de idade. Esta patologia afeta mais de 152 milhões de homens em todo o mundo, estimando-se que este número, no ano de 2025, aumente para cerca de 320 milhões. O *Massachusetts Male Aging Study* revelou que a prevalência da DE é de 52%, em homens não institucionalizados e com idades compreendidas entre os 40 e os 70 anos. A idade é a variável mais fortemente associada ao aparecimento da DE. No entanto, apesar da firme associação que existe entre a DE e o envelhecimento, surgem, cada vez mais, publicações que evidenciam uma tendência crescente desta patologia em homens com menos de 40 anos; as estimativas apontam para uma prevalência, nesta faixa etária, superior a 30%. No *Massachusetts Male Aging Study*, averiguou-se ainda que, após um ajuste para a idade, a probabilidade de desenvolver DE é mais elevada, na presença de doença cardíaca, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* (DM), ansiedade e depressão. (2-4)

A DE está associada a diversas repercussões negativas na qualidade de vida, não só do homem, que padece da condição, mas também do(a) parceiro(a). Vários estudos têm revelado que homens com DE têm défice de autoestima e apresentam níveis mais elevados de ansiedade e depressão. Por outro lado, verificou-se que as parceiras de homens com DE não só têm diminuição do desejo, do *arousal*, do orgasmo e da satisfação com a atividade sexual em geral, como também possuem um maior risco de elas próprias desenvolverem uma disfunção sexual de forma concomitante. A ideia de que a DE tem um impacto negativo em ambos os elementos do casal é reforçada por diferentes investigações que comprovam que o tratamento desta patologia melhora a qualidade de vida, tanto do membro masculino como do feminino. (3,5,6)

O tratamento da DE tem como objetivo primordial possibilitar, tanto ao homem, como ao casal, uma experiência sexual satisfatória. A modificação dos vários fatores do estilo de

vida que se encontram frequentemente associados à DE, como o tabagismo, o consumo de álcool, a obesidade e o sedentarismo, tem efeitos consideráveis na melhoria da função erétil. Desta forma, a adoção de estilos de vida que melhorem a função vascular, tais como a manutenção de um peso corporal adequado e a prática regular de exercício físico, além da cessação tabágica, se for o caso, encontra-se recomendada em todos os homens com DE. Como terapêutica de primeira linha, nos indivíduos que não apresentem qualquer contraindicação à sua toma, utilizam-se os inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5). Ainda que o aparecimento destes fármacos tenha revolucionado a abordagem terapêutica da DE, cerca de 35% dos doentes são refratários a este tratamento. O aparelho de ereção por vácuo é, também, considerado um método de primeira linha, sobretudo nos doentes mais idosos. Este dispositivo apresenta taxas elevadas de eficácia, porém, as taxas de satisfação são muito variáveis, estimando-se que a sua utilização seja descontinuada em cerca de 50 a 64% dos casos. Nos doentes que não respondem aos tratamentos de primeira linha, a injeção intracavernosa de fármacos vasoativos é uma opção. Apesar da taxa de eficácia rondar os 70%, a complexidade de administração e a dor peniana existente após a injeção são responsáveis pela elevada taxa de abandono nos primeiros meses de tratamento. A farmacoterapia intrauretral, embora menos eficaz, é uma alternativa às injeções intracavernosas, em pacientes que preferem um tratamento menos invasivo. Por fim, a cirurgia com colocação de prótese peniana é um tratamento de terceira linha para a DE. A intervenção cirúrgica geralmente está reservada para doentes que não respondem às modalidades terapêuticas prévias ou naqueles que pretendem uma solução permanente. (2,7)

Embora as estratégias atualmente disponíveis para o tratamento da DE consigam, na maioria dos casos, uma redução da sintomatologia, parecem estar longe de satisfazer as necessidades modernas. O tratamento da DE só em algumas situações muito específicas pode ser considerado curativo. A procura de uma cura que permita restabelecer as ereções naturais subsiste. Além disso, na maioria dos tratamentos vigentes, a necessidade de uma utilização *on demand* interfere com a espontaneidade do ato sexual, situação que pode ser constrangedora, tanto para o doente, como para o cônjuge. Por outro lado, a existência de grupos populacionais que não respondem ao tratamento com iPDE5, seja pela presença de condições subjacentes como a DM ou pelo comprometimento do tecido erétil após prostatectomia, constituem um obstáculo difícil de ultrapassar. Nestes casos, a solução passa pela progressão para outras linhas de tratamento que, por norma, se caracterizam por serem mais invasivas e, portanto, nem sempre aceites por parte dos pacientes. Um método terapêutico que permita converter os doentes refratários ao tratamento com iPDE5 em respondedores é altamente cobiçado. (8)

No seguimento do que foi previamente mencionado, não é de surpreender que a pesquisa de novos tratamentos para a DE, que por um lado se adaptem a uma sociedade cada vez mais exigente e que, por outro, mitiguem os obstáculos impostos pelas opções atuais, se tenha tornado uma prática emergente no campo uro-andrológico.

A *low-intensity shock wave therapy* (LiSWT), a terapêutica com toxina botulínica e a terapêutica com plasma enriquecido em plaquetas (PRP) são algumas das novas modalidades de tratamento que começaram, recentemente, a ser aplicadas em homens com DE. A LiSWT é uma técnica não invasiva, que tem como principal vantagem a possibilidade de restabelecer as ereções naturais, sendo, atualmente, o único tratamento disponível para a DE com potencial curativo. Adicionalmente, a LiSWT parece ter capacidade de melhorar a resposta clínica em homens refratários ao tratamento com iPDE5, evitando, deste modo, a necessidade de recorrer a outras opções mais invasivas. A toxina botulínica, vulgarmente reconhecida pela sua designação comercial “*Botox*®”, é conhecida pelo seu uso na medicina estética, porém, ultimamente, começou a investigar-se se a sua capacidade de relaxamento muscular poderia ser usada nos corpos cavernosos para melhorar as ereções penianas, introduzindo-se, assim, como uma nova modalidade de tratamento para DE. Outro tratamento emergente para a DE é o PRP; embora os seus mecanismos de ação ainda não tenham sido completamente elucidados, esta terapia já é aplicada em homens com DE, em todo mundo. (8–10)

Face ao exposto, o principal objetivo deste trabalho passa por rever e sistematizar a informação existente acerca destas novas modalidades de tratamento para a DE. De acordo com a evidência atual, intentar-se-á perceber qual a viabilidade terapêutica de cada uma delas, bem como os potenciais impedimentos, que poderão, eventualmente, dificultar a sua implementação na prática clínica.

Capítulo 2

Metodologia

Para elaboração desta dissertação, realizou-se uma extensa revisão da literatura disponível, recorrendo, principalmente, às seguintes bases de dados: *PubMed*, *ScienceDirect*, *European Association of Urology* e *Journal of Sexual Medicine*. Além disso, também foram consultados livros que se consideraram relevantes para o tema em questão, os quais foram devidamente referenciados na bibliografia. A base de dados *ClinicalTrials.gov* foi utilizada, para a pesquisa de ensaios clínicos em curso. Esta ampla pesquisa bibliográfica permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados, no âmbito da medicina e urologia, até março de 2020. No momento de finalização da dissertação, em maio de 2020, foi realizada uma pesquisa de atualização.

A pesquisa foi conduzida em língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu, sobretudo, os seguintes termos: “*erectile dysfunction*”, “*treatment*”, “*low intensity shockwave therapy*”, “*platelet rich plasma*” e “*botulinum toxin*”. As referências dos próprios artigos foram alvo de uma análise rigorosa, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem incluídas nesta dissertação. Dada a quantidade limitada de dados, estudos provenientes da mesma instituição, mas abordando diferentes questões específicas, foram, igualmente, incluídos.

Capítulo 3

Novidades no Tratamento da Disfunção Erétil

Existem várias novidades no tratamento da DE. Numa primeira instância, será feita referência à LiSWT, uma nova modalidade terapêutica para a DE, que emergiu na última década, com intuito curativo. Os princípios da técnica e a sua aplicabilidade clínica serão alvo de revisão neste capítulo. Os resultados de alguns dos estudos clínicos publicados nesta área serão, igualmente, apresentados, tendo-se optado pela sua subdivisão nas seguintes categorias: LiSWT na DE vasculogénica e LiSWT na DE pós-prostatectomia radical. Por último, ainda neste capítulo, efetuar-se-á uma menção à toxina botulínica e ao PRP, terapêuticas que ainda se encontram numa fase de investigação, mas que já começam a ser aplicadas na DE.

3.1 *Low-intensity Shock Wave Therapy (LiSWT)*

3.1.1 Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

Uma onda de choque é um tipo de onda acústica, que se caracteriza por alcançar rapidamente um pico de pressão elevado, por possuir uma curta duração e por ter um espectro de frequências amplo. A energia associada às ondas de choque tem tido diversas aplicações nos vários ramos da medicina, existindo um vasto leque de patologias com esta indicação terapêutica. A terapia com ondas de choque foi, originalmente, introduzida como uma modalidade terapêutica não invasiva para a litíase renal; desde então, tem sido utilizada em muitas outras condições, incluindo fraturas ósseas, distúrbios músculo-esqueléticos e doenças cardiovasculares isquémicas. (8,11)

Em 2010, Vardi *et al.* propuseram o uso da LiSWT como uma nova modalidade terapêutica para a DE. Os autores encontraram na literatura cardiovascular publicações que evidenciavam que a LiSWT aumentava a expressão do *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e do seu recetor, com conseqüente melhoria da isquemia cardíaca. Estes resultados forneceram a base teórica para que se começasse a aplicar a LiSWT em homens com DE. (12)

O mecanismo através do qual a LiSWT influencia a função erétil ainda não se encontra totalmente esclarecido. Estudos em modelos animais mostram que a LiSWT parece melhorar a função erétil, através da indução da angiogénese e da reversão de alguns dos

processos patológicos subjacentes ao tecido erétil. A LiSWT, quando aplicada no tecido peniano, exerce a sua ação através de dois mecanismos: o primeiro é dependente do *stress* mecânico, associado à própria onda de choque, e o segundo está relacionado com a formação e com o colapso de bolhas de cavitação. Pensa-se que um dos principais mecanismos responsável pela neoangiogénese, que é observada após a aplicação das ondas de choque, envolva a *up-regulation* de fatores de crescimento, especialmente do VEGF. Outro mecanismo presuntivo compreende o recrutamento de *stem cells* e de células progenitoras endoteliais, que exercem um papel primordial na formação de novos vasos sanguíneos. Estudos em modelos animais mostram que as ondas de choque induzem a *up-regulation* do *stromal cell-derived factor 1* (SDF-1); este fator liga-se, especificamente, ao CXCR-4, que é expresso, essencialmente, nas células progenitoras endoteliais e nas *stem cells* hematopoiéticas, desempenhando um papel crucial, tanto no recrutamento como na função dessas células. A LiSWT também parece estimular a vasodilatação, tendo-se gerado a hipótese de que esta modalidade terapêutica pode ter interferência na produção de óxido nítrico (NO) ou de outros vasodilatadores. Atualmente, existem poucos estudos que investiguem os efeitos da LiSWT na regeneração nervosa, no entanto, tem sido sugerido que esta promove a remoção dos axónios degenerados e aumenta a capacidade regenerativa dos axónios danificados. (8,13)

A figura 1 ilustra os mecanismos de ação pressupostos da LiSWT na DE. As ondas de choque formam microbolhas nos vasos sanguíneos e nos tecidos (A), que colapsam (B), provocando alterações no endotélio (C). A disrupção endotelial ativa as *stem cells* residentes (D) e estimula a produção de quimiocinas, que, por sua vez, auxiliam no recrutamento das células progenitoras endoteliais (E); além disso, é estimulada a libertação de VEGF (F). Estes elementos, em conjunto, iniciam a neoangiogénese (G). O colapso das microbolhas também origina *stress* de cisalhamento que impulsiona a produção endotelial de NO (H), com conseqüente vasodilatação. A LiSWT ainda tem influência na reparação nervosa, através da ativação das células de *Schwann*. (I). (8)

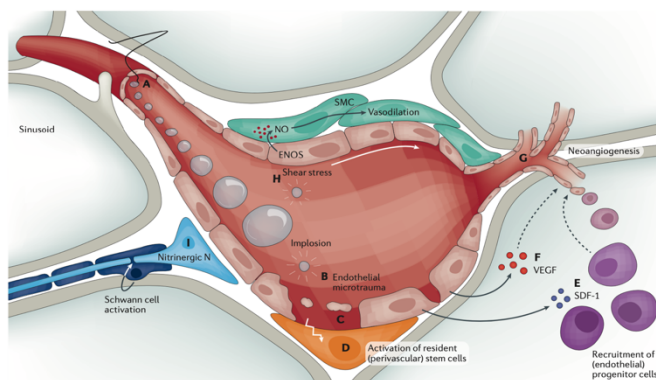


Figura 1 - Mecanismo de ação pressuposto da terapia com ondas de choque na DE. (8)

Na DE, a LiSWT é realizada em regime de ambulatório, sem necessidade de analgesia. O fornecimento das ondas de choque ao tecido peniano é realizado através de uma sonda, com recurso a um gel de acoplamento. (14)

A figura 2 demonstra a aplicação de ondas de choque no eixo peniano (a) e na *crura* (b) através de uma sonda. (15)

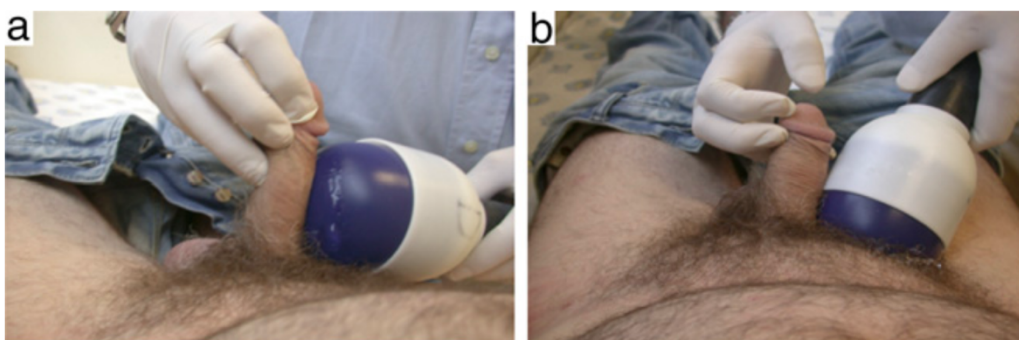


Figura 2 - Fornecimento de ondas de choque ao tecido peniano através de uma sonda. (15)

As ondas de choque utilizadas na LiSWT são produzidas através de três tipos diferentes de fontes de energia: eletro-hidráulica, eletromagnética e piezoelétrica. Recentemente, várias empresas começaram a comercializar dispositivos designados por “geradores de ondas de choque lineares”; estes dispositivos fornecem energia a uma área tecidual maior e foram desenhados para se adaptarem especificamente a tecidos mais lineares, como é o caso do pénis. (16)

A figura 3 exemplifica, precisamente, a diferença entre a aplicação de ondas de choque focais (a) e aplicação de ondas de choque lineares (b). Os dispositivos focais fornecem as ondas de choque geradas a uma área focalizada, assim, durante a sessão de tratamento a sonda tem de ser movida de forma a abranger completamente os corpos cavernosos e a *crura*. Os dispositivos lineares, ao tratarem simultaneamente uma maior área de tecido peniano, limitam a necessidade de deslocação da sonda sobre o pénis, durante as sessões de tratamento. (8)

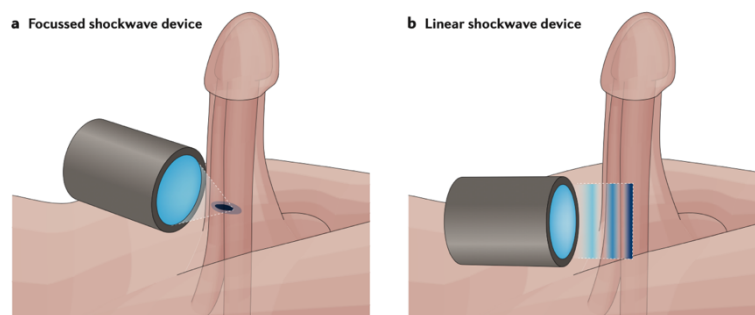

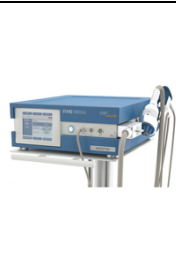





Figura 3 - Terapia com ondas de choque focais e lineares. (8)

Um outro tipo de ondas de choque, são as ondas radiais. Embora este tipo de ondas se encontre descrita como sendo uma onda de choque, objetivamente, assemelham-se mais com uma onda acústica comum. Ainda assim, começam a surgir no mercado geradores de ondas de choque radiais que são comercializados especificamente para o tratamento da DE. (16)

Na tabela 1, são apresentados os equipamentos de LiSWT disponíveis no mercado, bem como uma seleção das principais características que os diferenciam. (17)

Tabela 1 - Características dos geradores de LiSWT contemporâneos. (17)

	ED1000	Duolith SD 1	Aries	Piezowave²	Renova
Empresa	Medispec	Storz Medical AG	Dornier MedTech GmbH	Richard Wolf GmbH	Direx System GmbH
					
Fonte de energia	Eletro-hidráulico	Eletromagnético	Eletromagnético	Piezoelétrico	Eletromagnético
Onda de choque	Focal	Focal	Focal	Linear	Linear
Densidade energética máxima (mJ/mm²)	0.23	1.24	0.31	1.05	0.09
Frequência (Hz)	1-3	1-8	1-5	1-8	1-5
Profundidade tecidual (mm)	0-80	0-125	0-50	0-40	0-40
Nível de ruído	Alto	Baixo	Médio	Baixo	Alto
Nível de dor	Alto	Baixo	Alto	Médio	Baixo

3.1.2 LiSWT na Disfunção Erétil Vasculogénica

Em 2010, foi apresentado o primeiro estudo nesta área. Vardi *et al.* publicaram os resultados alusivos a 20 homens (idade média: 56.1±10.7 anos) com DE vascular, tratados com LiSWT. No primeiro mês após o fim do tratamento, os autores verificaram um aumento significativo do *International Index of Erectile Function - Erectile Function Domain* (IIEF-ED) em todos os participantes. Os parâmetros de tumescência peniana noturna (TPN) e a função endotelial peniana também melhoraram de forma significativa após a LiSWT. Surpreendentemente, decorridos 6 meses, 10 homens relataram conseguir obter ereções espontâneas, não necessitando, por isso, de utilizar iPDE5 *on-demand*. (12)

Em 2012, o mesmo grupo de autores publicou outro estudo, no qual analisou 60 homens com DE. Destes, 40 receberam LiSWT (idade mediana: 58 anos), ao passo que 20 (idade mediana: 57 anos) receberam tratamento simulado. Um mês após o final do tratamento, averiguou-se que o aumento médio do *score* IIEF-ED foi significativamente maior no grupo tratado com LiSWT do que no grupo sujeito a terapia simulada. De igual modo, a hemodinâmica peniana também melhorou significativamente no grupo de tratamento, mas não no grupo placebo. Além disso, dos 28 homens do grupo de tratamento, que no início do estudo não eram capazes de alcançar ereções firmes o suficiente para a penetração, ou seja, possuíam um *Erection Hardness Score* (EHS) inferior ou igual a 2, 19 (69%) relataram conseguir obtê-las (EHS ≥ 3), no primeiro mês após a LiSWT; tal não se verificou com nenhum dos homens que recebeu terapia simulada. (15)

Yee *et al.*, em 2014, conduziram um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo similar. Foram incluídos 70 homens com DE, porém, apenas 58 concluíram o estudo; destes, 30 (idade média: 58.9 ± 7.6 anos) foram tratados com LiSWT e 28 (idade média: 63.3 ± 6.4 anos) com terapia simulada. Às 13 semanas após o fim do tratamento, no que respeita ao *score* IIEF-ED e ao EHS, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de tratamento e o placebo. Contudo, quando os autores estudaram especificamente o subgrupo de homens com DE grave, constataram que a LiSWT promoveu uma melhoria estatisticamente superior do *score* IIEF-ED, quando comparada à terapia simulada. (18)

Olsen *et al.*, em 2015, desenvolveram um estudo, no qual 51 homens (idade mediana: 59 anos) foram tratados com 5 sessões de LiSWT, enquanto que 54 homens (idade mediana: 60 anos) receberam o mesmo número de sessões de terapia simulada. Os autores observaram que, às 5 semanas após o tratamento, 29 (57%) homens do grupo sujeito a LiSWT foram capazes de ter relações sexuais sem o uso de medicação; no grupo placebo, apenas 5 (9%) homens apresentaram resultados similares. No que concerne ao *score* IIEF-ED, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Decorrida esta primeira fase de estudo, o grupo placebo também recebeu LiSWT, tornando-se num grupo placebo-ativo. Curiosamente, verificou-se que, após a LiSWT, 23% dos homens do grupo placebo-ativo conseguiram ter relações sexuais sem necessidade de medicação. Às 24 semanas, 7 (19%) homens do grupo de tratamento e 9 (23%) do grupo placebo-ativo ainda eram capazes de ter relações sexuais, sem necessidade de medicação. Após o tratamento, alguns doentes de ambos os grupos reportaram noção de sensação de queimadura, ao nível da região peniana; excetuando esse incidente, não foram relatados outros efeitos adversos significativos. (19)

Em 2016, Hisasue *et al.* efetuaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e os fatores preditivos de sucesso da LiSWT na DE. Um total de 57 homens (idade mediana: 64 anos) com DE foram tratados com LiSWT. Os indivíduos foram estratificados em 4 grupos, de acordo com a idade e com o número de comorbilidades (hipertensão arterial, DM, doença isquémica coronária e dislipidemia). No primeiro e no sexto mês após o tratamento, os autores averiguaram que apenas aqueles com idade inferior a 65 anos e com 2 ou menos comorbilidades melhoraram, de forma estatisticamente significativa, cada um dos parâmetros de função sexual avaliados. (20)

Num estudo datado de 2017, 30 indivíduos (idade mediana: 53 anos) com DE foram tratados com LiSWT, ao passo que 16 (idade mediana: 55.1 anos) foram sujeitos a terapia simulada. Kalyvianakis *et al.* tinham como intenção primordial estudar o efeito da LiSWT na hemodinâmica peniana. Para isso, todos os participantes foram avaliados com ecografia peniana *triplex*, pelo mesmo investigador, em dois momentos distintos: antes e 3 meses após o tratamento. Aos 3 meses, a avaliação da hemodinâmica peniana mostrou uma alteração média do pico de velocidade sistólica de 4.5 cm/s no grupo tratado com LiSWT e de 0.6 cm/s no grupo placebo, o que se revelou estatisticamente significativo. (21)

No mesmo ano, Fojecki *et al.* desenharam um estudo que envolveu 126 homens com DE. Enquanto que 63 indivíduos (idade média: 65.4±7.9) foram tratados com 5 sessões de terapia com ondas de choque lineares, os restantes participantes (idade média: 63.3±9.5), foram sujeitos ao mesmo número de sessões de tratamento simulado. A análise do *score* IIEF-ED, ao longo do período de seguimento, não mostrou existirem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. As taxas de sucesso de tratamento, baseadas no *score* IIEF-ED, foram de 38.3%, no grupo placebo, e de 37.9% no grupo de tratamento, já as taxas de sucesso baseadas no EHS foram de 6.7%, no grupo placebo e de 3.5%, no grupo de tratamento. Além disso, verificou-se que a satisfação com o tratamento em geral foi baixa. Alguns doentes, após a LiSWT, descreveram uma leve irritação local. (22)

A tabela 2, para proporcionar uma leitura mais acessível, esquematiza e resume as características fundamentais e os principais resultados dos estudos anteriormente citados.

Tabela 2 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens com DE vascular. GP: grupo placebo; GT: grupo de tratamento; MPCC: *mean penile circumferential change*; RCT: *randomized controlled trial*; SHIM: *Sexual Health Inventory for Men*.

Estudo	Design	Amostra	Protocolo terapêutico	Principais resultados	Efeitos adversos
Vardi et al. ⁽¹²⁾	Single arm	20 homens com resposta aos iPDE5;	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo; Omnispec ED1000; 0.09 mJ/mm ² ; 120 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: a média aumentou de 13.5±4.1 para 20.9±5.8; Função endotelial penina (ml/min/dl): a média do fluxo sanguíneo basal aumentou de 7.3±4.7 para 17.8±11.0 e a do fluxo sanguíneo máximo pós-isquemia aumentou de 12.0±8.3 para 28.9±15.2; TPN: aumento do número, duração e rigidez das ereções;	-
Vardi et al. ⁽¹⁵⁾	RCT	60 homens com resposta aos iPDE5;	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo; Omnispec ED1000; 0.09 mJ/mm ² ; 120 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: aumento médio de 6.7±0.9 no GT vs. 3.0±1.4 no GP; Função endotelial penina (ml/min/dl): alteração do fluxo sanguíneo basal foi de 4.6 no GT vs. 0.2 no GP; alteração do fluxo sanguíneo máximo pós-isquemia foi de 8.2 no GT vs. -0.1 no GP; EHS: 69% de doentes do GT que no início tinham EHS ≤2 passaram para ≥3, vs. 0% no GP;	-
Yee et al. ⁽¹⁸⁾	RCT	58 homens com e sem resposta aos iPDE5;	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo; Omnispec ED1000; 0.09 mJ/mm ² ; 120 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o GT e o GP; Subgrupo com DE grave: aumento médio de 10.1±4.1 no GT vs. 3.2±3.3 no GP; EHS: não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o GT e o GP;	-
Olsen et al. ⁽¹⁹⁾	RCT	105 homens com resposta aos iPDE5;	1 sessão/semana ao longo de 5 semanas; Duolith SD1; 0.15 mJ/mm ² ; 5 Hz; 3000 choques/sessão, distribuídos por 6 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o GT e o GP; EHS: 57% de doentes do GT que no início tinham EHS ≤2 passaram para ≥3, vs. 9% no GP;	Sensação de queimadura;

Tabela 2 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens com DE vascular (continuação).

Estudo	Design	Amostra	Protocolo terapêutico	Principais resultados	Efeitos adversos
Hisasue et al. ⁽²⁰⁾	<i>Single arm</i>	57 homens com e sem resposta aos iPDE5;	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo; Omnispec ED1000; 0.09 mJ/mm ² ; 120 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	EHS, SHIM, MPCC: melhoria significativa apenas em doentes com idade inferior a 65 anos e com um número de comorbilidades ≤2;	-
Kalyvianakis et al. ⁽²¹⁾	RCT	46 homens com resposta aos iPDE5;	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo; Omnispec ED1000; 0.09 mJ/mm ² ; 160 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	Hemodinâmica penina: a média do pico de velocidade sistólica (cm/s) aumentou de 31.11±3.23 para 35.57±3.60 no GT e de 30.7±3.55 para 31.1±3.50 no GP; alteração média de 4.5 cm/s e de 0.6 cm/s, respetivamente;	-
Fojecki et al. ⁽²²⁾	RCT	126 homens com e sem resposta aos iPDE5;	1 sessões /semana, durante 5 semanas, repetidas após 4 semanas de intervalo; Piezowave2; 0.09 mJ/mm ² ; 5 Hz; 600 choques/sessão, distribuídos por 3 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o GT e o GP;	Irritação local;

A capacidade da LiSWT em melhorar a resposta terapêutica de homens que não respondem aos iPDE5, também tem sido alvo de pesquisa. Porém, até à data, as investigações que analisam especificamente o efeito da LiSWT nesta população são escassas e circunscrevem-se a pequenos estudos, maioritariamente, não randomizados.

Gruenwald *et al.* publicaram, em 2012, um estudo que incluiu 29 homens (idade média: 61.3 anos) com DE grave, refratários ao tratamento com iPDE5 e com um EHS inferior ou igual a 2. Todos os participantes receberam LiSWT e os seus resultados foram avaliados no primeiro mês, após o fim do tratamento. Os autores identificaram uma melhoria da função erétil, mensurada por um aumento significativo na média do *score* IIEF-ED e por um aumento da rigidez peniana, com um total de 10 (34.5%) homens a relatarem um EHS

superior ou igual 3. Até este ponto do estudo, os indivíduos não estavam sob tratamento com iPDE5; posteriormente, foram medicados com estes agentes, tendo sido reavaliados após 4 semanas. Já sob tratamento com iPDE5, verificou-se que a média do *score* IIEF-ED sofreu um aumento adicional de cerca de 10 pontos e que 21 (72.4%) homens passaram a reportar um EHS superior ou igual a 3. (23)

Em 2016, Bechara *et al.* documentaram os dados referentes a 40 indivíduos (idade média: 64.8 anos) com DE refratária ao tratamento com iPDE5. Durante todo o período do estudo, os participantes receberam LiSWT e iPDE5. Após a LiSWT, os autores revelaram que a taxa de resposta aos iPDE5 foi de 60%. Aos 12 meses de seguimento, a maioria (91.7%) dos doentes manteve a sua resposta aos iPDE5. (24)

No mesmo ano, Kitrey *et al.* estudaram 55 doentes com DE que se tornaram refratários, nos 12 meses que antecederam o início do estudo, ao tratamento com iPDE5. Apenas indivíduos com DE vasculogénica grave e com EHS inferior ou igual a 2 foram incluídos. Durante o estudo, todos os participantes reiniciaram o tratamento com iPDE5 e, de forma concomitante, 37 homens (idade mediana: 60 anos), receberam LiSWT, enquanto que 18 (idade mediana de 64 anos), receberam terapia simulada. Decorrido um mês, verificou-se que, de acordo com as alterações no *score* IIEF-ED, o tratamento com iPDE5 foi eficaz em 40.5% dos homens tratados com LiSWT, mas em nenhum dos homens que recebeu terapia simulada. No que respeita ao EHS, constatou-se que 20 (54.1%) doentes do grupo tratado com LiSWT alcançaram um EHS igual a 3; tal não se verificou com nenhum dos homens sujeitos a terapia simulada. Adicionalmente, os autores também encontraram diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros de hemodinâmica peniana entre os dois grupos. Terminada esta fase do estudo, 16 doentes do grupo placebo, receberam LiSWT; destes, 9 (56.3%) alcançaram um EHS igual a 3 e, 4 (25%), de acordo com as alterações no *score* IIEF-ED, responderam ao tratamento com iPDE5. (25)

A tabela 3 esquematiza e resume as características fundamentais e os principais resultados dos estudos apresentados, relativos à LiSWT em homens refratários ao tratamento com iPDE5.

Tabela 3 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens refratários ao tratamento com iPDE5.
GP: grupo placebo; GT: grupo de tratamento; RCT: *randomized controlled trial*.

Estudo	Design	Amostra	Protocolo terapêutico	Principais resultados	Efeitos adversos
Gruenwald et al. ⁽²³⁾	<i>Single arm</i>	29 homens refratários à terapêutica com iPDE5	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo; Equipamento não mencionado no estudo; 0.09 mJ/mm ² ; 120 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: a média aumentou de 8.8±1 para 12.3±1; quando se adicionou o tratamento com iPDE5, a média aumentou de 12.3±1 para 18.8 ±1; EHS: 34.5% dos doentes que no início tinham EHS ≤2 passaram para ≥3; quando se adicionou o tratamento com iPDE5, 72.4% dos doentes que no início tinham EHS ≤2 passaram para ≥3;	-
Bechara et al. ⁽²⁴⁾	<i>Single arm</i>	40 homens refratários à terapêutica com iPDE5	1 sessões/semana, durante 4 semanas; Renova; 0.09 mJ/mm ² ; 3600 choques/sessão, distribuídos por 4 pontos terapêuticos;	60% dos homens responderam aos iPDE5 após a LiSWT; essa resposta perdurou em 91.7% dos homens, aos 12 meses de seguimento;	-
Kitrey et al. ⁽²⁵⁾	RCT	55 homens refratários à terapêutica com iPDE5	2 sessões/semana, durante 3 semanas, repetidas após 3 semanas de intervalo sem tratamento; Omnispec ED1000; 0.09 mJ/mm ² ; 120 choques/min; 1500 choques/sessão, distribuídos por 5 pontos terapêuticos;	IIEF-ED: a mediana aumentou de 7 para 13 no GT e de 8 para 8.5 no GP; 40.5% dos homens do GT responderam aos iPDE5 vs. 0% dos homens do GP; EHS: 54.1% de doentes do GT que no início tinham EHS ≤2 passaram para ≥3, vs. 0% no GP; Função endotelial peniana (ml/min/dl): a alteração mediana do <i>penile post-ischemic time-flow</i> foi de 152 no GT e de -8 no GP;	-

Uma vez que os resultados destes estudos são divergentes, foram publicadas várias meta-análises, numa tentativa de se obter uma conclusão mais definitiva acerca da eficácia da LiSWT na DE vasculogénica.

Em 2017, uma meta-análise, conduzida por Clavijo *et al.*, analisou ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo que utilizaram, especificamente, o *score* IIEF-ED

como ferramenta de avaliação de resultados. Os dados foram obtidos, a partir de 7 estudos e envolveram um total de 602 participantes com uma idade média de 60.7 anos; o *follow-up* médio foi de 19.8 semanas. Os autores encontraram, nos homens tratados com LiSWT, uma melhoria estatisticamente significativa no score IIEF-ED, comparativamente àqueles que receberam terapia simulada (6.40 pontos *vs.* 1.65 pontos). A diferença média no *score* IIEF-ED, entre o grupo de tratamento e o grupo placebo, foi de 4.17 pontos. Esta meta-análise demonstrou que a LiSWT resulta num incremento significativo do *score* IIEF-ED, todavia, Clavijo *et al.* enfatizam que a seleção criteriosa dos candidatos é crucial para a potencialização dos benefícios deste tratamento. Os resultados de dois dos ensaios clínicos incluídos nesta meta-análise mostraram que variáveis como: idade avançada, presença de comorbilidades médicas, DE de longa duração, *score* IIEF-ED basal baixo e uma resposta inicial fraca ao tratamento com iPDE5, prejudicam a eficácia da LiSWT. (26)

Do mesmo modo, numa outra meta-análise, datada de 2017, Lu *et al.* constataram que a LiSWT melhora significativamente o *score* IIEF; os autores encontraram uma diferença média, entre o grupo de tratamento e o grupo placebo, de 2.00 pontos. Complementarmente, esta meta-análise mostrou que a gravidade da DE tem influência na eficácia da LiSWT; Lu *et al.* demonstraram que doentes com DE ligeira apresentam uma resposta à LiSWT mais significativa do que aqueles com DE mais grave. (27)

Para terminar, uma meta-análise, publicada em 2018, corrobora o benefício terapêutico da LiSWT na DE. Man *et al.* encontraram uma diferença média no *score* IIEF, entre o grupo de tratamento e o grupo placebo, de 2.54 pontos. Além disso, verificaram que a combinação de LiSWT com iPDE5 está associada a melhores resultados na função erétil, do que a aplicação de LiSWT de forma isolada. De forma surpreendente, Man *et al.* também demonstraram que as ondas de choque produzidas por diferentes dispositivos têm efeitos díspares no *score* IIEF (Omnispec ED1000, diferença média: 4.14 *vs.* Duolith SD1, diferença média: 2.7). Esta meta-análise mostrou, ainda, que a utilização de diferentes parâmetros de configuração da LiSWT, nomeadamente, a densidade de fluxo de energia, o número de choques aplicados por sessão e a duração total do tratamento, resulta em diferenças na eficácia relatada. Os autores revelaram que cursos de tratamento com duração inferior a 6 semanas estão associados a melhores resultados na função erétil. De igual modo, a utilização de densidades enérgicas na ordem dos 0.09 mJ/mm² e a administração de um maior número de choques por sessão (3000 choques/sessão) também resulta numa melhor eficácia terapêutica. (28)

3.1.3 LiSWT na Disfunção Erétil Pós-Prostatectomia Radical

A prostatectomia radical, quer seja por cirurgia aberta ou por laparoscopia, é, geralmente, utilizada como tratamento de primeira linha, nas neoplasias da próstata localizadas. Apesar de existirem técnicas de preservação nervosa, a lesão do feixe neurovascular, durante a cirurgia, não é completamente evitada. Assim, a DE secundária a prostatectomia radical continua a ser um problema comum e um desafio difícil de superar. Nos casos em que os nervos são conservados, considera-se que o mecanismo fisiopatológico da DE se caracterize por um bloqueio da transmissão nervosa, causado pelo trauma direto, pela isquemia e pela inflamação local, que ocorrem no período peri e pós-operatório, condição designada por neuropraxia. A taxa de incidência de DE secundária a prostatectomia situa-se entre os 6 e o 68%; embora algum grau de função erétil retorne espontaneamente após a cirurgia, os estudos demonstram que, mesmo sob tratamento com iPDE5, menos de metade dos homens volta ao seu nível de função erétil basal. A capacidade da LiSWT em restaurar a função erétil de homens com DE pós-prostatectomia foi sugerida por vários estudos experimentais, que demonstram que este tratamento, além de estimular a neoangiogénese, fomenta alterações pró-neurogénicas, como a ativação das células de *Schwann*, a síntese de fatores neurotróficos, bem como o recrutamento e a ativação de *stem cells* no tecido cavernoso. (29,30)

Apesar disso, a eficácia da LiSWT em homens que desenvolvem DE pós-prostatectomia radical permanece obscura, pois este subgrupo de doentes é excluído, na maioria dos ensaios clínicos.

Em 2016, Frey *et al.* conduziram a primeira investigação que incluiu esta subpopulação de doentes. Os autores estudaram 16 homens (idade mediana de 62 anos) que desenvolveram DE após terem sido submetidos a prostatectomia radical poupadora de nervos assistida por robot por neoplasia prostática. A mediana do *Short Form International Index of Erectile Function* (IIEF-5) antes da cirurgia era de 25 e diminuiu para 9.5 após a prostatectomia. Todos os doentes receberam LiSWT e a eficácia do tratamento foi avaliada, através do *score* IIEF-5, em dois momentos distintos: 1 mês e 1 ano após a última sessão de tratamento. Os autores concluíram que a LiSWT pode melhorar a função erétil pós-prostatectomia radical. Porém, não o parece fazer de uma forma clinicamente significativa, uma vez que a maioria dos participantes, mesmo após a LiSWT, foi incapaz de alcançar uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Alguns dos participantes descreveram dor ligeira durante a LiSWT e um doente apresentou sensação de desconforto peniano, nos primeiros dias após cada tratamento; nenhum dos efeitos colaterais relatados exigiu qualquer tipo intervenção. As várias limitações deste estudo,

como a ausência de um grupo placebo e o pequeno tamanho da amostra, limitam a generalização destes resultados. (31)

Recentemente, foi publicado um ensaio clínico randomizado, que envolveu 77 homens que desenvolveram DE pós-prostatectomia radical. Neste subgrupo de doentes, Baccaglini *et al.* tinham como principal objetivo comparar a eficácia da introdução precoce de LiSWT combinada com iPDE5 com o uso de iPDE5 de forma isolada. Para isso, os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo controlo, constituído por 41 homens (idade média: 64.6±5.3 anos), recebeu 5 mg diários de tadalafil, enquanto que o grupo experimental, formado por 36 homens (idade média: 64.6±5.3 anos), recebeu, além dos 5 mg diários de tadalafil, um total de 19.200 choques, aplicados ao longo de 8 semanas. Os autores relataram existir uma diferença na mediana do *International Index of Erectile Function* (IIEF) entre os dois grupos, contudo, não foi suficiente para ser considerada clinicamente significativa. Baccaglini *et al.* ainda investigaram a proporção de indivíduos que possuía um *score* IIEF-ED superior ou igual a 17, porém, também não foram encontradas diferenças estaticamente significavas entre os dois grupos. (32)

A tabela 4 resume os estudos relativos à LiSWT em homens com DE secundária a prostatectomia radical.

Tabela 4 - Sumário dos estudos relativos à LiSWT em homens com DE secundária a prostatectomia radical. RCT: *randomized controlled trial*.

Estudo	Design	Amostra	Protocolo terapêutico	Principais resultados	Efeitos adversos
Frey <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	<i>Single arm</i>	16 homens com DE pós-prostatectomia	Duolith SD1; 5 Hz; 3000 choques/sessão, distribuídos por 3 pontos terapêuticos;	6 sessões ao longo de 6 semanas; IIEF-5: alteração mediana de +3.5 e de +1, respetivamente, no mês 1 e 12 após a TOCEBI;	Dor e desconforto peniano
Baccaglini <i>et al.</i> ⁽³²⁾	RCT	77 homens com DE pós-prostatectomia	Duolith SD1; 5 Hz; 2400 choques/sessão, distribuídos por 4 pontos terapêuticos;	1 sessão/semana ao longo de 8 semanas; IIEF-5: a diferença na mediana entre os dois grupos não foi clinicamente significativa;	-

3.2 Terapêutica com Toxina Botulínica

3.2.1 Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

A toxina botulínica é produzida pela *Clostridium botulinum*, uma bactéria gram-positiva, anaeróbia e produtora de esporos. A exposição a esta toxina pode causar botulismo, uma condição potencialmente fatal, que se caracteriza por uma paralisia muscular generalizada. Presentemente, encontram-se identificados 7 serotipos distintos da toxina botulínica: A, B, C1, D, E, F e G; os subtipos A, B e E podem provocar botulismo nos seres humanos, já as restantes formas apenas podem causar doença nos animais. (9)

A maioria das investigações acerca dos potenciais usos terapêuticos da toxina botulínica focam-se na neurotoxina botulínica do subtipo A (BoNT-A), o serotipo que possui uma maior duração de ação e, portanto, aquele que detém maior interesse clínico. A BoNT-A é administrada através de injeção subcutânea ou intramuscular na área alvo, encontrando-se disponível em diferentes formulações comerciais, que variam em termos de estrutura, eficácia, duração e perfil de segurança. O *Botox*[®], pelo seu uso disseminado em procedimentos estéticos, é a formulação mais conhecida. Além da medicina estética, a terapêutica com BoNT-A está estabelecida no tratamento de muitas patologias. As doenças do musculo estriado, tais como o estrabismo, a espasticidade, as distonias focais e outras patologias relacionadas com o movimento são algumas das indicações para a aplicação de toxina botulínica com fim terapêutico. As evidências para o uso da toxina botulínica em doenças do musculo liso também têm aumentado; esta prática é utilizada em diferentes condições, designadamente, na acalásia, no espasmo esofágico, na sialorreia e na hiperidrose. (9,33)

A BoNT-A tem a capacidade de modular a libertação de neurotransmissores ao nível das terminações nervosas, causando uma paralisia muscular. O bloqueio neuromuscular induzido por esta toxina também tem sido empregue no tratamento de várias patologias do foro urológico. A injeção de BoNT-A nos esfíncteres uretrais de doentes com dissinergia vesico-esfincteriana mostrou reduzir a resistência uretral e melhorar a eficácia da micção. A terapia com BoNT-A também se encontra aprovada no tratamento da bexiga hiperativa idiopática e na hiperatividade do detrusor neurogénico. Nas condições previamente mencionadas, a toxina botulínica demonstrou ser, em vários ensaios clínicos multicêntricos, um método terapêutico seguro e eficaz. (33)

O mecanismo através do qual a toxina botulínica exerce os seus efeitos a nível muscular encontra-se bem esclarecido e resume-se a uma inibição da libertação de acetilcolina, dos

terminais pré-sinápticos colinérgicos, para a junção neuromuscular. O *Soluble N-ethylmaleimide Sensitive Factor Attachment Protein Reception* (SNARE) desempenha um papel fundamental no mecanismo de ação desta toxina; trata-se de um conjunto de polipeptídeos responsável por mediar a fusão da vesícula sináptica com a membrana pré-sináptica. O complexo SNARE onde opera a BoNT-A designa-se por *Synaptosome-Associated Protein-25* (SNAP-25). A BoNT-A é formada por uma cadeia polipeptídica pesada e por uma cadeia polipeptídica leve, que se encontram ligadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada tem alta afinidade para com os neurónios colinérgicos, estabelecendo, na superfície pré-sináptica, uma ligação irreversível com a proteína-2 da vesícula sináptica. Uma vez que esta ligação é formada, o conjunto recetor-toxina entra na célula através de um processo de endocitose; já no citoplasma, dá-se a quebra da ponte dissulfeto e as cadeias da toxina botulínica acabam por se separar. Após isto, a cadeia leve vai exercer a sua ação no SNAP-25; os polipeptídicos deste complexo são clivados, o que impede a fusão da vesícula sináptica com a membrana pré-sináptica e, conseqüentemente, a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular. Desta forma, a toxina botulínica provoca relaxamento da musculatura; a duração deste efeito no músculo estriado situa-se entre os 2 e os 3 meses, porém, acredita-se que no músculo liso seja mais longa. (9)

A figura 4, do lado esquerdo, ilustra a fusão de uma vesícula sináptica com a membrana pré-sináptica, com subsequente libertação de acetilcolina na junção neuromuscular; do lado direito, é mostrada a interferência que o *Botox*[®] tem neste processo. A toxina botulínica, ao impedir a libertação de acetilcolina na fenda sináptica, provoca uma paralisia flácida. (9)

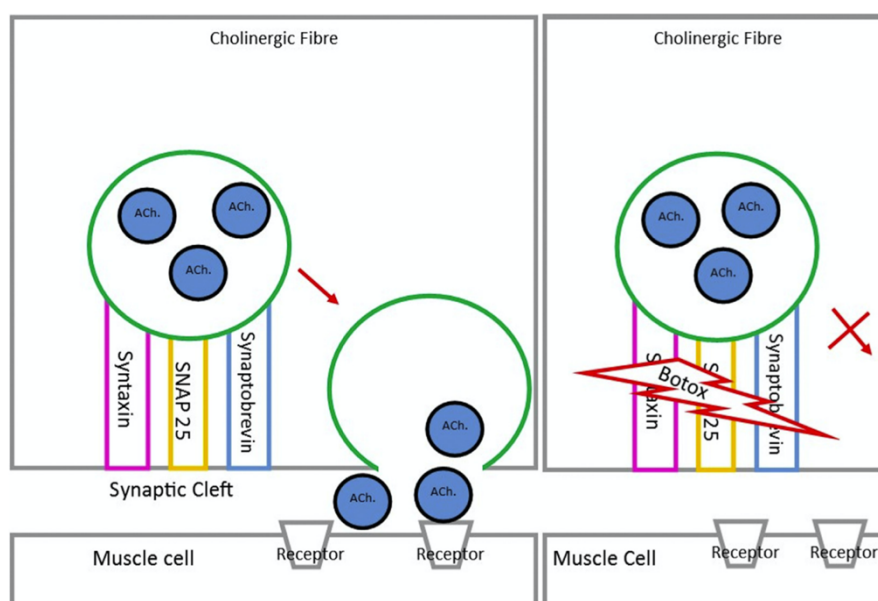


Figura 4 - Mecanismo de ação da toxina botulínica no músculo. (9)

Tendo em conta que o relaxamento do músculo liso cavernoso é parte integrante do desenvolvimento de uma ereção e uma vez que a BoNT-A é uma forte indutora do relaxamento muscular, durante os últimos anos, estudos conduzidos em animais e em humanos sugeriram um possível papel da injeção intracavernosa de BoNT-A, no tratamento da DE.

De Young *et al.* investigaram, em modelos animais, a utilidade da BoNT-A, no relaxamento do músculo liso cavernoso. Os autores dividiram 10 ratos em dois grupos: o grupo de tratamento (n=5), ao qual foi aplicado 10 unidades de toxina botulínica, e o grupo controlo (n=5), que recebeu uma injeção intracavernosa de solução salina. Passados 8 dias, os dois grupos foram submetidos a estimulação do nervo cavernoso com mensuração da pressão intracavernosa. De Young *et al.* verificaram que o grupo tratado com BoNT-A apresentou uma pressão intracavernosa significativamente maior, quando comparado com o grupo controlo (79.06±5.4 cmH₂O vs. 54.26±4.5 cmH₂O). Além disso, após analisarem histologicamente o tecido peniano, os autores registaram um volume sinusoidal maior no grupo de tratamento, comparativamente ao grupo controlo; no entanto, dado a dimensão reduzida dos grupos, essa diferença não chegou para alcançar significância estatística. (34)

Um outro estudo, também realizado em modelos animais, foi conduzido por um grupo de investigadores egípcios. Os autores separaram um total de 30 ratos em 3 grupos: 1 grupo de controlo (n=10) e 2 grupos de tratamento (n=10). Um dos grupos de tratamento recebeu 1 unidade intracavernosa de BoNT-A, enquanto que o outro recebeu 2 unidades. Decorridas 4 semanas, tal como já tinha sido sugerido pelo estudo de De Young *et al.*, a análise histológica do tecido peniano revelou um diâmetro sinusoidal médio significativamente maior nos grupos de tratamento comparativamente ao grupo controlo (BoNT-A 2U: 26.2±6.5 µm; BoNT-A 1U: 22.57±5.97 µm vs. grupo controlo: 13.32±2.8 µm). (9)

Presentemente, apenas se encontram disponíveis os resultados de 2 estudos realizados em humanos. Um ensaio clínico de fase I, realizado no Egipto, envolveu 24 homens com DE vasculogénica grave refratária, tanto ao tratamento com iPDE5 como a tratamentos de segunda linha. Os doentes foram divididos em 2 grupos: um grupo de tratamento (n=12) e um grupo controlo (n=12). Ambos os grupos receberam uma injeção intracavernosa de solução *trimix* (20 ug alprostadilo + 1 mg fentolamina + 30 mg papaverina). No dia seguinte, o grupo de tratamento recebeu 50 unidades de BoNT-A, enquanto que o grupo controlo recebeu 1mL de solução salina intracavernosa. Nos homens tratados com BoNT-A, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa dos parâmetros vasculares; a

média do pico de velocidade sistólica aumentou de 24.6 cm/s para 34.9 cm/s, após o tratamento. De modo similar, no grupo de tratamento, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação média do *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM) e do EHS. Dos 12 homens que receberam BoNT-A, 7 (58.3%) conseguiram ter relações sexuais com penetração, com a utilização de 100 mg de sildenafil; já no grupo controlo, apenas 2 (16.7%) doentes conseguiram resultados idênticos. Desta forma, a terapia com toxina botulínica mostrou ter capacidade de converter homens refratários às primeiras linhas de tratamento, em respondedores, diminuindo, assim, o número de pacientes que necessita de cirurgia para colocação de prótese peniana. Durante este estudo, um homem que recebeu BoNT-A possuiu uma ereção prolongada, que requereu tratamento intracavernoso com efedrina; excepcionando isso, não houve relatos de outros eventos adversos, incluindo episódios de priapismo ou de toxicidade sistêmica. (9,35)

O mesmo grupo de investigadores conduziu, numa amostra maior de doentes, um estudo de fase II, com o intuito de corroborar os resultados previamente apresentados. Os autores incluíram 70 homens com DE refratária às 2 primeiras linhas de tratamento; os participantes foram divididos em 2 grupos: um grupo de tratamento (n=35) e um grupo controlo (n=35). A metodologia aplicada foi semelhante à descrita no estudo anterior, porém, o grupo de tratamento em vez de 50 unidades, recebeu 100 unidades de BoNT-A. A média do pico de velocidade sistólica da artéria cavernosa direita e esquerda foi avaliada, antes e após o tratamento, em ambos os grupos. Os resultados foram divulgados recentemente e revelaram que, no grupo tratado com toxina botulínica, a média do pico de velocidade sistólica das artérias cavernosas direita e esquerda aumentaram, respetivamente, de 34.52 cm/s para 45.68 cm/s e de 34.33 cm/s para 46.015 cm/s. No grupo controlo, a média do pico de velocidade sistólica da artéria cavernosa direita aumentou de 30.85 cm/s para 31.67 cm/s e a da artéria cavernosa esquerda, aumentou de 31.73 cm/s para 32.09 cm/s. (36)

A figura 5 evidencia a técnica de aplicação da BoNT-A a nível peniano. Para diminuir o risco de absorção sistêmica, foi aplicada compressão na base do pénis, através de um elástico, que é colocado antes da injeção intracavernosa e removido após 20 minutos. (9)



Figura 5 - Técnica de injeção intracavernosa da BoNT-A. (9)

Um ensaio clínico de fase II (NCT03355963), ainda em período de desenvolvimento e sem resultados publicados até ao momento, incluiu 200 participantes e tem como objetivo avaliar a segurança e a eficácia de diferentes doses de BoNT-A (50 vs. 100 unidades), no tratamento da DE. (37)

Um outro ensaio clínico (NCT04172558), que se encontra em fase de recrutamento, pretende comparar a eficácia da aplicação intracavernosa de 100 unidades de BoNT-A com a injeção de solução *trimix*, em homens com DE que não respondem à terapia com iPDE5. (38)

A figura 6 tenciona demonstrar o mecanismo presumido, através do qual o *Botox*[®] influencia a função erétil. A presença de uma hiperatividade simpática no tecido erétil, responsável por um aumento do tónus do músculo liso vascular, encontra-se hipoteticamente envolvida na fisiopatologia da DE de muitos doentes. Os dois estudos em animais mostraram um aumento do diâmetro sinusoidal nos grupos de tratamento, o que sugere que a BoNT-A induz um relaxamento da musculatura lisa cavernosa, através da inibição da libertação de noradrenalina dos neurónios adrenérgicos. Desta forma, o tónus basal simpático do músculo liso cavernoso é removido, o que facilita a ocorrência da ereção. Uma vez que os neurónios colinérgicos também são inibidos por este tratamento, a ereção passa a ser dependente do NO produzido a partir dos neurónios não-adrenérgicos e não-colinérgicos, cuja libertação é independente das vesículas sinápticas e, portanto, não é acometida pela BoNT-A. A diminuição do tónus do músculo liso permite um aumento do fluxo sanguíneo peniano, demonstrado, nos estudos em humanos, pelo aumento da média do pico de velocidade sistólica. (9)

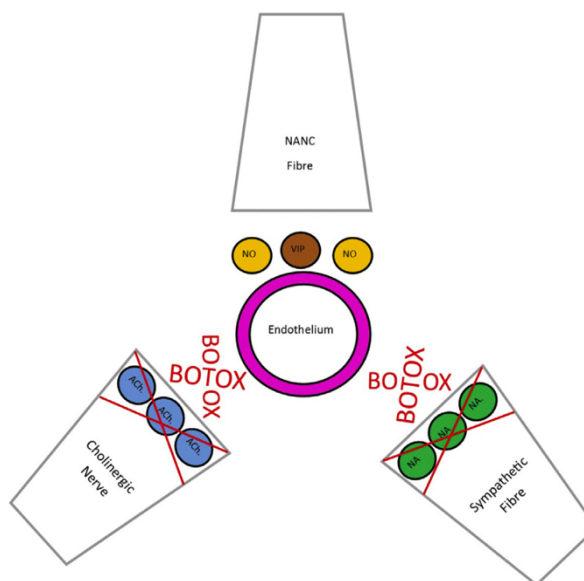


Figura 6 - Mecanismo de ação proposto da toxina botulínica no músculo liso cavernoso. (9)
ACh: acetilcolina; NA: noradrenalina; NANC: neurónios não-adrenérgicos e não-colinérgicos; VIP: *vasoactive intestinal peptide*.

3.3 Terapêutica com Plasma Enriquecido em Plaquetas (PRP)

3.3.1 Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

O PRP trata-se de um produto autólogo que é preparado a partir da centrifugação do sangue do próprio doente, para remoção dos glóbulos vermelhos. O plasma obtido é rico em plaquetas que contêm diversos fatores de crescimento, tais como: o *platelet derived growth factor* (PDGF), o VEGF, o *fibroblast growth factor* (FGF), o *epidermal growth factor* (EGF) e o *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). A preparação do PRP inicia-se com a colheita do sangue do doente, que é centrifugado a diferentes velocidades até se separar em 3 camadas: plasma pobre em plaquetas, PRP e glóbulos vermelhos. Neste processo, são geralmente utilizadas 2 rotações; a primeira separa o PRP e os glóbulos vermelhos do plasma pobre em plaquetas, enquanto que a segunda separa os glóbulos vermelhos do PRP. Antes do PRP ser aplicado no doente, é-lhe adicionado um ativador de plaquetas, nomeadamente trombina bovina ou cloreto de cálcio a 10%, que ativa a cascata da coagulação. A concentração de plaquetas existente no PRP supera em cerca de 3 a 7 vezes os padrões fisiológicos, já a concentração de fatores de crescimento é incerta, estando dependente de muitas variáveis, especialmente das características do paciente e do método de ativação plaquetar utilizado. (10,39)

As plaquetas têm uma função crucial na coagulação e na promoção da cicatrização, enquanto que os fatores de crescimento estão envolvidos em etapas chave dos processos regenerativos, designadamente no recrutamento de *stem cells*, na modulação de respostas

inflamatórias e na estimulação da angiogénese. O contacto das plaquetas com o endotélio lesado estimula a liberação dos fatores de crescimento contidos nos grânulos-alfa, que desempenham os seus papéis em sinergia com os mecanismos de reparação tecidual. Desde a sua introdução, em 1987, que a utilização médica do PRP tem crescido constantemente, havendo relatos do seu uso no âmbito da ortopedia, otorrinolaringologia, neurocirurgia, dermatologia, cirurgia cardiotorácica e, também, na medicina dentária. No entanto, as propriedades biológicas e os efeitos do PRP nas suas várias aplicações clínicas permanecem pouco compreendidos. (10,39)

Recentemente, foram publicados estudos que apontam para um papel significativo dos fatores de crescimento na regeneração neural e na *up-regulation* da sintetase do NO neuronal. Estas evidências foram o ponto de partida para se iniciarem investigações no campo uro-andrológico, com o propósito de avaliar a utilidade da aplicação de PRP na recuperação da função erétil, particularmente, após lesão do nervo cavernoso. (40)

Ding *et al.* publicaram um dos primeiros estudos nesta área, no qual avaliaram o efeito da aplicação do PRP em modelos animais submetidos a lesão do nervo cavernoso. Os ratos foram divididos em 3 grupos; um dos grupos foi submetido a uma cirurgia simulada, enquanto que os restantes foram sujeitos a uma cirurgia, na qual o nervo cavernoso foi lesado bilateralmente. Nos ratos pertencentes ao grupo de tratamento, a lesão bilateral do nervo cavernoso foi seguida pela aplicação local de PRP. Decorridos 3 meses, com recurso à electroestimulação e a técnicas histológicas, a função erétil e o nível de regeneração nervosa foram avaliados. Os autores verificaram que a pressão intracavernosa e o número de axónios mielinizados foi significativamente maior no grupo tratado com PRP, comparativamente ao grupo não tratado, porém, menor do que no grupo submetido a cirurgia simulada. Com base nos resultados obtidos, Ding *et al.* concluíram que a aplicação do PRP no local da lesão do nervo cavernoso facilita a regeneração deste e a recuperação da função erétil, no entanto, reconhecem que o mecanismo responsável por tais acontecimentos ainda não se encontra totalmente conhecido. Ainda assim, atribuem aos fatores de crescimento um papel preponderante. (40)

Um outro estudo, levado a cabo por Wu *et al.*, chegou a conclusões similares, ao reportar uma maior preservação de axónios mielinizados e uma melhoria significativa da função erétil, nos ratos com lesão do nervo cavernoso tratados com PRP, comparativamente ao grupo tratado com uma solução salina. Os autores também verificaram que a administração de PRP resultou numa redução significativa da expressão, tanto dos marcadores apoptóticos como dos marcadores de fibrose do corpo cavernoso. Desta forma, Wu *et al.* acreditam que os fatores de crescimento presentes nos grânulos-alfa das

plaquetas, além de atuarem como aceleradores dos processos de reparação nervosa, têm capacidade de inibir o processo de fibrose, ao nível dos corpos cavernosos. (41)

Embora os estudos em animais tenham mostrado que a terapêutica com PRP tem potencial em facilitar a recuperação da função erétil, presentemente, não existem dados robustos que apreçam a segurança e a viabilidade deste tratamento em homens com DE. Ainda assim, apesar da atual falta de evidência clínica que apoie a eficácia do PRP no tratamento da DE e da escassez de justificações biológicas plausíveis para o seu uso, este tratamento é amplamente promovido em todo o mundo. A terapêutica com PRP é comercializada como “*P-shot*” ou “*Priapus shot*” em várias clínicas, a maioria das quais estéticas, e é publicitada através dos seus *websites*, como sendo um método de tratamento para a DE que promete, não só melhorar o desempenho sexual e a firmeza/dureza das ereções, como também possibilitar um aumento do calibre e do comprimento peniano. (39)

Um estudo conduzido por Matz *et al.*, em 2018, avaliou a segurança e a viabilidade da matriz de fibrina enriquecida em plaquetas no tratamento de diferentes condições urológicas. Cada participante recebeu em média 2.1 injeções intra-lesionais de PRP. Os autores verificaram que esta modalidade terapêutica é bem tolerada, segura e viável em doentes com DE, doença de Peyronie e incontinência urinária de esforço. Nos doentes com DE, após a aplicação da matriz de fibrina enriquecida em plaquetas, foi reportado um aumento médio de 4.14 pontos no score IIEF-5. Durante os 15 meses de estudo, não foram observados quaisquer efeitos adversos. (42)

Alkhayal *et al.* também estudaram 40 homens (idade média: 43 anos) com DE, que receberam injeções intracavernosas de PRP, de acordo com o protocolo estabelecido pela *American Academy of Cosmetic and Cellular Medicine* (“*Priapus Shot*”). A pontuação média do IIEF-5 no início do estudo foi de 13 e, após o tratamento, passou para 17. Dos 40 doentes estudados, 35 (85%) consideraram que o tratamento melhorou a dureza/firmeza da ereção. O *follow-up* teve uma duração média de 13 semanas e, durante este, não foi reportado qualquer efeito colateral nem deterioração da função erétil. (43)

Capítulo 4

Reflexão e Perspetivas Futuras

Dada a sua prevalência, o tratamento da DE é uma área de investigação que se encontra em constante expansão. Embora já se tenham efetuados grandes avanços na abordagem terapêutica desta patologia, a procura incessante por novas alternativas, que permitam solucionar algumas das adversidades impostas pelos tratamentos vigentes, é uma prática emergente.

A LiSWT surgiu, nos últimos anos, como uma opção de tratamento para a DE, com intuito curativo. Apesar de os seus efeitos a nível molecular e tecidual ainda não se encontrarem totalmente esclarecidos, os estudos que investigam a sua eficácia têm revelado resultados encorajadores. Ainda assim, parecem existir alguns obstáculos à sua implementação na prática clínica.

Em primeiro lugar, para que a LiSWT seja considerada um tratamento eficaz na reversão da fisiopatologia da DE, devem existir evidências objetivas que demonstrem uma melhoria na rigidez e no fluxo sanguíneo peniano. Ainda que alguns dos estudos incluam parâmetros objetivos para avaliação da hemodinâmica penina, como a ecografia e a pletismografia veno-oclusiva, na maioria deles, as principais ferramentas de avaliação de resultados são questionários de auto-relato que, apesar de validados, dificultam conclusões robustas. (44)

Em segundo lugar, não se encontra estabelecido qual é o candidato que beneficiará mais da LiSWT. A gravidade da DE parece ter influência na resposta à LiSWT; a maioria dos ensaios clínicos sustentam um benefício desta modalidade no tratamento de homens com DE ligeira, com alguns dados a apoiarem a sua eficácia na DE moderada a grave, principalmente quando utilizada em combinação com os iPDE5. No entanto, a interpretação e a generalização destes dados encontra-se limitada pela heterogeneidade inerente aos diferentes estudos. O papel da LiSWT na DE pós-prostatectomia radical também permanece desconhecido; embora comecem a surgir investigações neste subgrupo de doentes, a evidência é ainda bastante limitada. (14)

Por outro lado, não se encontra definido qual o equipamento e o protocolo de tratamento ideal para a aplicação da LiSWT, em homens com DE. Os ensaios clínicos usam diferentes tipos de fontes de energia e, apesar da maioria destes utilizar geradores de ondas de

choque focais, não existem estudos que comparem diretamente as ondas de choque focais com as lineares. Similarmente, os protocolos de tratamento também variam entre os diversos estudos, em termos de duração total, densidade de energia e número de pulsos por sessão. Embora algumas meta-análises tenham sugerido que protocolos de curta duração, que se caracterizam pela aplicação de um maior número de choques por sessão, estão associados a melhores resultados na função erétil, não existem, até ao momento, investigações que comparem diretamente os diferentes protocolos. Por estas razões, neste momento, não existem condições para recomendar um determinado protocolo em detrimento de outro, nem para tirar conclusões definitivas acerca do melhor gerador ou do melhor tipo de onda de choque a aplicar no tratamento da DE. Outras questões relacionadas com o tratamento, nomeadamente a utilidade das ondas de choque radiais, a localização ideal dos pontos terapêuticos e a necessidade ou não de adaptar o protocolo à severidade da DE, ainda não têm uma resposta. (44,45)

No que respeita ao esquema de tratamento, também existem algumas incertezas. Apesar de o esquema terapêutico mais prevalente se particularizar por dividir a LiSWT em 2 partes, com um período de pausa de 3 a 4 semanas, ainda não se percebeu se essa interrupção é ou não benéfica para o *remodeling* tecidual. Um ensaio clínico, publicado no ano de 2018, por Kalyvianakis *et al.*, tentou dar algumas respostas relativamente ao esquema a usar no tratamento da DE. O estudo foi conduzido em duas fases. Na primeira fase, os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo A, recebeu 1 sessão semanal de LiSWT, durante um período contínuo de 6 semanas, enquanto que o grupo B recebeu 2 sessões semanais, durante o mesmo período. Na segunda fase do estudo, os pacientes que completaram os 6 meses de *follow-up*, receberam 6 sessões adicionais de LiSWT: neste caso, o grupo A, recebeu 2 sessões semanais já o grupo B recebeu 1 sessão semanal. Os resultados da primeira fase demonstraram que o fornecimento de um total de 6 ou de 12 sessões de LiSWT é eficaz e seguro, com efeitos perduráveis até aos 6 meses de *follow-up*; porém, constatou-se que a aplicação de um maior número de sessões resulta numa melhoria superior da função erétil e da hemodinâmica peniana. Além disso, verificou-se que as 12 sessões de LiSWT podem ser aplicadas com segurança de forma contínua, isto é, sem o intervalo habitual de pausa de 3 a 4 semanas. Os resultados da segunda fase revelaram que a repetição da LiSWT após 6 meses, incita uma melhoria adicional da função erétil sem que com isto haja um aumento do risco de efeitos adversos. Desta forma, os autores tiraram algumas conclusões: a LiSWT pode ser aplicada 1 ou 2 vezes por semana de forma contínua; a eficácia da LiSWT parece dever-se a um efeito dose-dependente, ou seja, um número maior de sessões resulta numa melhoria superior da

função erétil e da hemodinâmica peniana; a repetição da LiSWT pode amplificar a melhoria da função erétil, sem efeitos adversos extra. (46)

Finalmente, existem algumas preocupações relacionadas com a durabilidade e com a segurança da aplicação da LiSWT em homens com DE. Embora a LiSWT teoricamente atue na etiologia da DE a nível local, não tem qualquer interferência nos fatores de risco sistêmicos, como a DM e a aterosclerose. Deste modo, receia-se que as alterações positivas, induzidas a nível peniano, possam regredir ao longo do tempo. Como a maioria dos estudos publicados possui um *follow-up* circunscrito a 6 meses, a eficácia da LiSWT a longo prazo é desconhecida. Em 2018, foi publicado um estudo por Kitrey *et al.* que evidencia que a eficácia da LiSWT parece diminuir com o passar do tempo. Os autores investigaram um total de 156 doentes que participaram em diferentes ensaios clínicos, mas que tinham sido sujeitos ao mesmo protocolo de tratamento. No primeiro mês após a LiSWT, o tratamento foi considerado bem sucedido em 99 homens (63.5%), porém, com o passar do tempo, foi observada uma diminuição gradual da sua eficácia. Decorridos 2 anos, o efeito benéfico da LiSWT foi mantido em apenas 53 dos 99 pacientes (53,5%) inicialmente bem sucedidos. Assim, Kitrey *et al.* constataram que a LiSWT é eficaz a curto prazo, porém, após 2 anos, a sua eficácia é mantida em apenas metade dos doentes. Adicionalmente, os autores perceberam que os doentes com DE grave eram propensos a falhas mais precoces do que aqueles com DE ligeira ou moderada, ou seja, nos homens com formas mais ligeiras de DE é mais provável que o efeito positivo da LiSWT seja preservado com o passar do tempo. No que concerne à segurança, a generalidade dos estudos, excetuando casos pontuais de sensação de queimadura, irritação ou dor ligeira, não relata efeitos adversos significativos. No entanto, uma vez que durante a LiSWT são induzidos microtraumas no tecido peniano, seria oportuno existirem dados que esclarecessem se existe uma maior predisposição para doença de Peyronie ou para qualquer outra complicação, a longo prazo, nos homens submetidos a esta terapia. Portanto, independentemente da LiSWT parecer ser segura, pelo menos, a curto prazo, o seu perfil de segurança, a longo prazo, não está assegurado pela falta de estudos. (14,44,47)

Não obstante, as *guidelines da European Association of Urology* já sugerem o uso da LiSWT em homens com DE orgânica ligeira e nos doentes refratários ao tratamento com iPDE5, apesar do nível de recomendação ser considerado “*weak*”. O desenvolvimento de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e controlados por placebo, com um acompanhamento a longo prazo e com mensuração objetiva de resultados proporcionará mais confiança em relação ao uso da LiSWT em doentes com DE. Pela mesma razão, estudos adicionais de comparação de protocolos e de equipamentos, facultarão

orientações mais precisas, que, eventualmente, facilitarão a implementação clínica desta nova modalidade terapêutica. (7)

Outro tratamento emergente para a DE, ainda numa fase embrionária de investigação, é a toxina botulínica. O *Botox*[®], ao induzir dilatação dos sinusoides cavernosos, pode converter homens com DE que não respondem aos tratamentos de primeira linha em respondedores, diminuindo, assim, o número de pacientes que necessita de terapêuticas mais invasivas, nomeadamente cirurgia para implantação de prótese peniana. Deste modo, a toxina botulínica parece ser uma boa opção, principalmente em uso combinado com outros tratamentos para a DE, considerados “pouco invasivos”, como é o caso dos iPDE5 ou do alprostadilo tópico/intrauretral; os homens que têm uma fraca resposta a estes agentes poderão beneficiar da aplicação de *Botox*[®], prevendo-se que este, após injetado no pénis, tenha uma duração de ação de 6 a 12 meses, à semelhança daquilo que acontece quando é injetado no músculo liso de outros territórios. Apesar dos resultados iniciais se afigurarem bastante animadores, várias questões relacionadas com a segurança deste tratamento ainda necessitam de ser discutidas. As preocupações com a injeção de toxina botulínica nos corpos cavernosos, relacionam-se com a possibilidade de ocorrência de priapismo pela perda do tónus muscular e com a toxicidade sistémica, que pode decorrer deste tratamento. A evidência sugere que é seguro injetar toxina botulínica nos corpos cavernosos, já que, até ao momento, com a exceção de um caso de ereção prolongada, não foram observados outros efeitos adversos locais ou sistémicos, durante os estudos em humanos nem em modelos animais. No entanto, estes dados são limitados por amostras pequenas e por períodos de *follow-up* reduzidos. Evidentemente, o desenvolvimento de mais ensaios clínicos, sobretudo randomizados e controlados por placebo é imprescindível para avaliar a dose ótima, a durabilidade e a eficácia terapêutica da BoNT-A, nas várias populações de homens com DE. Naturalmente, antes disso, o mecanismo de ação da BoNT-A no músculo liso cavernoso deverá ser clarificado e as alterações histopatológicas induzidas por esta modalidade terapêutica deverão ser exploradas, através da realização de mais estudos em modelos animais. (9)

Para terminar, uma menção ao PRP. A falta de literatura científica relacionada com esta terapêutica e o foco na comercialização e no ganho financeiro é preocupante. Nos Estados Unidos, o custo médio de cada tratamento oscila entre os 1500 e os 2200 dólares, portanto, homens que procuram tratamentos baseados na medicina regenerativa, provavelmente suportarão o custo substancial e os riscos pouco claros desta terapêutica. Embora, teoricamente, o PRP seja uma modalidade interessante para DE, são necessários estudos adicionais para avaliar o seu mecanismo de ação e a sua verdadeira eficácia. (39)

Capítulo 5

Conclusão

A DE é uma condição que limita de forma significativa a qualidade de vida de um número cada vez maior de homens. Assim, tem sido alvo de grande interesse, por parte da comunidade científica, na procura de novas opções terapêuticas.

A LiSWT é uma alternativa terapêutica, não invasiva e bastante promissora; a evidência que apoia a utilidade desta terapia na DE é crescente e cada vez mais sólida. A principal característica da LiSWT é a sua capacidade de reabilitar a função erétil, sendo, deste modo, considerada a única modalidade terapêutica com intuito curativo. Porém, os mecanismos através dos quais a LiSWT exerce os seus efeitos ainda não são completamente compreendidos. Atualmente, não existem estudos suficientes que mostrem de forma clara e consistente o benefício da LiSWT na DE, havendo muitos resultados discordantes. A LiSWT mostrou ser eficaz e segura no tratamento da DE de etiologia vasculogénica; a melhoria clínica da função erétil, relatada através de diversos questionários validados, juntamente com a melhoria da hemodinâmica peniana, objetivada em alguns dos estudos apresentados, suportam as propriedades ímpares e os efeitos positivos que a LiSWT tem na função erétil. A potencialidade da LiSWT em amplificar a resposta parcial aos iPDE5 também foi estudada, com resultados auspiciosos. No que respeita à utilidade da LiSWT na DE secundária a prostatectomia radical, os estudos pré-clínicos sustentam o seu uso, no entanto, os dados clínicos existentes são escassos e não aparentam apoiar a utilidade desta terapia na reabilitação peniana pós-cirúrgica. Com a aquisição de novos conhecimentos que permitam uma explicação mais aprimorada acerca das principais vias celulares influenciadas pela LiSWT e com o desenvolvimento de novos ensaios clínicos, que possibilitem uma otimização dos protocolos de tratamento e uma triagem adequada dos candidatos, prevê-se que esta nova terapia comece, num futuro próximo, a ser amplamente usada no tratamento da DE, em particular no subtipo vasculogénica, como alternativa ou como coadjuvante aos tratamentos já disponíveis.

A toxina botúlica é uma modalidade com imenso potencial. O seu mecanismo de ação conjecturado é plausível e tem em linha de conta a fisiopatologia da ereção. O fato de se tratar de um produto que é aplicado corriqueiramente no músculo liso de outros territórios, com relatos de eficácia e de segurança, oferece alguma confiança na sua utilização a nível peniano. A duração de ação do *Botox*[®], que pode chegar até aos 12 meses,

é, sem dúvida, a principal vantagem desta terapêutica. A toxina botulínica, especialmente se combinada com outros fármacos pró-eréteis, ao ser inserida no arsenal terapêutico da DE, poderá revolucionar a abordagem desta patologia. Porém, necessita de mais estudos para que seja possível individualizar a mesma aos subgrupos de doentes que dela possam beneficiar.

O PRP é outro tratamento emergente para a DE que, mesmo desprovido de evidência científica, é fornecido difusamente por todo o mundo. No que respeita a esta terapêutica, parecem existir mais perguntas do que respostas. Na verdade, parece haver uma propensão em acelerar o acesso dos doentes a este tratamento que, apesar de poder ter um benefício potencialmente válido na DE, não se encontra devidamente explorado. Assim, torna-se evidente que serão necessários mais estudos, para que a real utilidade do PRP seja elucidada.

Capítulo 6

Bibliografia

1. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993 Jul 7;270(1):83–90.
2. Dias, J. *Urologia Fundamental na Prática Clínica*. 1 ed. Lisboa: Lidel; 2011. p. 166–78.
3. Feldman HA, Irwin G, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54–61.
4. Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men—A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev*. 2017;5(4):508–20.
5. Fisher WA, Eardley I, McCabe M, Sand M. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: Couple conceptions of ED. *J Sex Med*. 2009;6(10):2746–60.
6. Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Sand M, Goldstein I. Sexual Experience of Female Partners of Men with Erectile Dysfunction: The female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med*. 2005;2(5):675–84.
7. European Association of Urology. Male Sexual Dysfunction. [acedido a 10 de março de 2020]. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3>
8. Fode M, Hatzichristodoulou G, Serefoglu EC, Verze P, Albersen M. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: Is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol*. 2017;14(10):593–606.
9. Ghanem H, Raheem AA, AbdelRahman IFS, Johnson M, Abdel-Raheem T. Botulinum Neurotoxin and Its Potential Role in the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*. 2018;6(1):135–42.
10. Epifanova M V., Gvasalia BR, Durashov MA, Artemenko SA. Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? *Sex Med Rev*. 2019;1–8.
11. Wang H-J, Cheng J-H, Chuang Y-C. Potential applications of low-energy shock waves in functional urology. *Int J Urol*. 2017 Aug 1;24(8):573–81.

12. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2010;58(2):243–8.
13. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, Hatzichristodoulou G, Hatzichristou D, Giuliano F. The Basic Science Behind Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Scoping Review of Pre-Clinical Studies. *J Sex Med.* 2019 Feb;16(2):168–94.
14. Rizk PJ, Krieger JR, Kohn TP, Pastuszak AW. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018;6(4):624–30.
15. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2012;187(5):1769–75.
16. Katz JE, Clavijo RI, Rizk P, Ramasamy R. The Basic Physics of Waves, Soundwaves, and Shockwaves for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):100–5.
17. Chung E, Wang J. A state-of-art review of low intensity extracorporeal shock wave therapy and lithotripter machines for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2017 Dec 2;14(12):929–34.
18. Yee C-H, Chan ESY, Hou SS-M, Ng C-F. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: A prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study. *Int J Urol.* 2014 Oct;21(10):1041–5.
19. Olsen AB, Persiani M, Boie S, Hanna M, Lund L. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol.* 2015;49(4):329–33.
20. Hisasue S, China T, Horiuchi A, Kimura M, Saito K, Isotani S, et al. Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2016 Jan;23(1):80–4.
21. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med.* 2017;14(7):891–7.
22. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJS. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction—A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2017;14(1):106–12.

23. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy- A Novel Effective Treatment for Erectile Dysfunction in Severe ED Patients Who Respond Poorly to PDE5 Inhibitor Therapy. *J Sex Med.* 2012;9(1):259–64.
24. Bechara A, Casabé A, De Bonis W, Ciciclia PG. Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Sex Med.* 2016;4(4):e225–32.
25. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile low intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i nonresponders to responders: A double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2016;195(5):1550–5.
26. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2017 Jan;14(1):27–35.
27. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee Y-C, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):223–33.
28. Man L, Li G. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2018 Sep;119:97–103.
29. Usta MF, Gabrielson AT, Bivalacqua TJ. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction following radical prostatectomy: a critical review. *Int J Impot Res.* 2019 May 1;31(3):231–8.
30. Liang ZZJ, Rui ZL, Lu GY. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction after radical prostatectomy : a review of preclinical studies. *Int J Impot Res.* 2017;
31. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol.* 2016 Mar 3;50(2):123–7.
32. Baccaglioni W, Pazeto CL, Augusto E, Barros C, Timóteo F, Monteiro L, et al. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy : A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2020;1–7.
33. Jiang Y-H, Liao C-H, Kuo H-C. Current and potential urological applications of botulinum toxin A. *Nat Rev Urol.* 2015 Sep 11;12(9):519–33.
34. De Young L, Campbell J, Radomski S, Alzubaidi R, Brock G. 142 Intracavernosal

- Injection of Botulinum Toxin to Improve Erectile Function in Older Rats. *J Sex Med.* 2017;14(1):S40–1.
35. ClinicalTrials.gov registry. Intracavernosal Injection of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Vascular Erectile Dysfunction. Identifier: NCT02584686. [acedido a 6 de março de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02584686>
 36. ClinicalTrials.gov registry. Botulinum Toxin for Erectile Dysfunction. Identifier: NCT03102762. [acedido a 6 de março de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102762>
 37. ClinicalTrials.gov registry. Intracavernosal Injection of Botulinum Toxin Type A (50 and 100 Unit) in the Treatment of Erectile Dysfunction. Identifier: NCT03355963. [acedido a 6 de março de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03355963>
 38. ClinicalTrials.gov registry. Intracavernous Injection of Botox 100 U for Treatment of PDE5Is Inconvenient Patients With ED. Identifier: NCT04172558. [acedido a 6 de março de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04172558>
 39. Scott S, Roberts M, Chung E. Platelet-Rich Plasma and Treatment of Erectile Dysfunction: Critical Review of Literature and Global Trends in Platelet-Rich Plasma Clinics. *Sex Med Rev.* 2019;7(2):306–12.
 40. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl.* 2009 Mar 19;11(2):215–21.
 41. Wu CC, Wu YN, Ho HO, Chen KC, Sheu MT, Chiang HS. The Neuroprotective Effect of Platelet-rich Plasma on Erectile Function in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rat Model. *J Sex Med.* 2012 Nov 1;9(11):2838–48.
 42. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol.* 2018;59(1):61–5.
 43. Alkhayal S, Lourdes M. 320 Corporeal rejuvenation with platelet rich plasma as a treatment for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2018;15(7):S254.
 44. Yang H, Seftel AD. Controversies in low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction. *IJIR Your Sex Med J.* 2019;10–3.
 45. Capogrosso P, Frey A, Jensen CFS, Rastrelli G, Russo GI, Torremade J, et al. Low-

- Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine — Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med.* 2019;16(10):1490–505.
46. Kalyvianakis D, Memmos E, Mykoniatis I, Kapoteli P, Memmos D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Treatment Protocols and the Impact of Repeating Treatment. *J Sex Med.* 2018 Mar;15(3):334–45.
47. Kitrey ND, Vardi Y, Appel B, Shechter A, Massarwi O, Abu-Ghanem Y, et al. Low Intensity Shock Wave Treatment for Erectile Dysfunction—How Long Does the Effect Last? *J Urol.* 2018 Jul;200(1):167–70.