

Inibidores da fosfodiesterase 5 para reabilitação da função erétil em pacientes submetidos à prostatectomia radical preservadora de nervo cavernoso: revisão de escopo

Phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile function rehabilitation in patients undergoing nerve sparing radical prostatectomy: a scoping review.

GABRIEL CARVALHO ANDRADE GADELHA¹ ; ARLINDO MONTEIRO DE CARVALHO JÚNIOR TCBC-PB² .

R E S U M O

Introdução: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de escopo sobre a eficácia dos inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5Is) na reabilitação da função erétil em pacientes submetidos à prostatectomia radical preservadora de nervos cavernosos (PRPN). **Métodos:** As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS e Web of Science. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise sobre o tema, até 5 de Março de 2024, sem restrição de idioma. Foram excluídas publicações que não abordassem alguma das relações citadas. Os dados foram organizados em tabelas para realização de análise descritiva. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da ferramenta ROBIS. **Resultados:** Foram selecionados 8 estudos e todos concluíram que o uso dos PDE-5Is é eficaz na reabilitação peniana. Apenas uma das revisões verificou que o uso por mais de seis meses foi superior ao curto prazo e, outra concluiu que o uso de forma diária foi superior em relação ao uso sob demanda. Além disso, os artigos identificaram mais efeitos adversos no grupo experimental em relação ao grupo controle, mas sem comprometer a adesão terapêutica. Seis dos estudos foram classificados como baixo risco de viés, enquanto os outros dois tiveram risco incerto. **Conclusão:** Os PDE-5Is são eficazes na recuperação da função erétil em pacientes submetidos à PRPN, sobretudo quando utilizados de forma regular e a longo prazo, cujo seguimento não é prejudicado pelos efeitos adversos. No entanto, devido à escassez de dados, novos estudos devem ser realizados para determinar a melhor forma de utilização dessas medicações.

Palavras-chave: Prostatectomia. Disfunção Erétil. Inibidores da Fosfodiesterase 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais prevalente e a quinta maior causa de mortalidade por câncer entre os homens¹. É a principal causa de morte associada a tumores malignos nos países ocidentais e acomete sobretudo homens entre a quarta e sexta década de vida². O rastreio ocorre de forma ambulatorial, através do exame físico de toque retal e dosagem de PSA e o diagnóstico é firmado pela biópsia. O tratamento do câncer de próstata depende de variáveis envolvendo o paciente e o tumor, como os níveis séricos de PSA, o Escore Gleason, o estadiamento TNM, função urinária, comorbidades e idade^{1,2}.

A prostatectomia radical é o procedimento cirúrgico em que há a remoção da próstata através de pequenas incisões no abdome ou no períneo, pode ser realizada de forma aberta, laparoscópica ou robótica e é recomendada para pacientes com idade menor de 70 anos, com pouca ou nenhuma comorbidade, expectativa de vida maior de 10 anos e tumor confinado à próstata²⁻⁵.

No entanto, esses procedimentos não são isentos de complicações pós-operatórias, como a disfunção erétil, cujo mecanismo pode estar associado ao acometimento dos nervos cavernosos e ao comprometimento de ramos arteriais da cápsula anterior da próstata, os quais se comunicam com o plexo arterial cavernoso⁶.

O principal tratamento da disfunção erétil ocorre por meio dos medicamentos inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE-5Is) como sildenafil, tadalafil, vardenafil e avanafil, que atuam no aumento da vasodilatação arterial nos corpos cavernosos e levam à ereção⁷. No entanto, o comprometimento neurovascular no procedimento cirúrgico pode reduzir a responsividade de uma destas drogas, o que reduziria sua aplicabilidade. Entre as formas de avaliar a função erétil tem-se: o escore do International Index of Erectile Function (IIEF), e a positividade nas perguntas de ereção suficiente para penetração vaginal (Sexual Encounter Profile Question 2 - SEP2), ereção duradoura para o curso sexual (Sexual Encounter Profile Question 3 - SEP3) e de melhora da função erétil com o tratamento (Global Assessment Question - GAQ)⁸.

1 - Universidade Federal da Paraíba, Curso de Medicina - João Pessoa - PB - Brasil

2 - Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Cirurgia - João Pessoa - PB - Brasil

Como alternativa, técnicas cirúrgicas foram sendo aperfeiçoadas para diminuir as complicações pós-operatórias, como ocorreu com as técnicas de nerve-sparing (preservação do nervo), que estão associadas à preservação do nervo cavernoso e conseqüentemente, à manutenção da função erétil^{9,10}. A prostatectomia radical com preservação de nervo (PRPN) pode ter diferentes classificações e técnicas de acordo com o cirurgião, mas as principais formas de classificação levam em conta a anatomia de dissecação, que pode ter como referência a cápsula da próstata (intrafascial, interfascial ou extrafascial) e a lateralidade do nervo preservado, que pode ser unilateral (UPRPN) e bilateral (BPRPN)^{9,10}.

No entanto, mesmo em um procedimento bem-sucedido, não há garantia de recuperação da função, que pode levar até 2 anos para o retorno a normalidade e em caso de não utilização de medicamentos, a taxa de recuperação é menor do que 20%. Devido a isso, a literatura mais atualizada recomenda a intervenção imediata com medicações inibidoras da PDE-5, porém ainda não há um consenso quanto à forma e ao tempo de utilização dessas drogas, nem os efeitos adversos que essa terapia pode trazer^{10,11}.

Nesta conjuntura e considerando a ampla quantidade de revisões sistemáticas sobre o tema, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de escopo, seguindo protocolo do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis for Scoping Reviews (PRISMA-ScR), acerca do uso de medicamentos inibidores da fosfodiesterase 5 na recuperação da função erétil em pacientes submetidos à prostatectomia radical com preservação de nervo (PRPN). Esta revisão é de suma importância para avaliar a eficácia geral da classe, do tempo de utilização (curto e longo prazo) e do regime de utilização (regular e sob

demanda) e a presença de efeitos adversos associados às drogas, para estabelecer a melhor estratégia terapêutica no pós-operatório destes pacientes, que segue sem uma definição no meio científico.

METODOLOGIA

Desenho de estudo e estratégia de busca

Com base nos critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis for Scoping Reviews (PRISMA-ScR), foi realizada uma revisão de escopo que incluiu revisões sistemáticas com meta-análise que avaliam a eficácia do uso de inibidores da fosfodiesterase 5 em pacientes com disfunção erétil após prostatectomia radical preservadora de nervo cavernoso¹².

Esta revisão de escopo foi registrada com o Open Science Framework (OSF). Esta revisão seguiu as orientações do capítulo 10 do manual de síntese de evidências do Joanna Briggs Institute (JBI)¹³.

Uma busca eletrônica sistemática foi realizada em 5 de Março de 2024 utilizando diferentes bases de dados, entre as quais se incluem Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Web of Science.

Para a construção da estratégia de busca operada em cada base de dados foram pesquisados os descritores do Medical Subject Headings (MeSH) - usados nas bases MEDLINE, LILACS, CENTRAL e Web Of Science - e do EmTree - usado no EMBASE, combinados a partir do operador booleano 'AND' para conferir maior sensibilidade à busca (Tabela 1).

Tabela 1 - Estratégia de busca conforme cada base de dados utilizada.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	FILTRO APLICADO
MEDLINE	((("Prostatectomy"[Mesh]) AND "Erectile Dysfunction"[Mesh]) AND "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Pharmacological Action])	Meta- Analysis
EMBASE	prostatectomy'/exp AND 'erectile dysfunction'/exp AND 'phosphodiesterase v inhibitor'/exp	('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'network meta analysis'/de)

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	FILTRO APLICADO
CENTRAL	[Prostatectomy] explode all trees AND [Erectile dysfunction] explode all trees AND [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] explode all trees	Cochrane Reviews
LILACS	(prostatectomy OR retropubic prostatectomy OR suprapubic prostatectomy) AND (erectile dysfunction OR male sexual impotence OR male impotence OR impotence) AND phosphodiesterase 5 inhibitors	-
WEB OF SCIENCE	((ALL=(Prostatectomy)) AND ALL=(Erectile Dysfunction)) AND ALL=(Phosphodiesterase 5 Inhibitors) AND ALL=(Meta-Analysis)	-

Critérios de elegibilidade

Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, sem restrição de data ou idioma, que avaliam a eficácia do uso isolado de inibidores da fosfodiesterase 5 para a recuperação da função erétil (mensurada a partir do escore IIEF-EF e/ou positividade nas perguntas SEP2, SEP3 ou GAQ) em pacientes submetidos à prostatectomia radical com preservação de nervo, que não possuísem disfunção erétil previamente, independente da idade ou presença de comorbidades.

Foram excluídos estudos envolvendo outras modalidades de cirurgia ou cujo procedimento cirúrgico não foi especificado como preservador de nervo, assim como artigos que combinaram outras intervenções aos PDE-5Is ou que não discutiram nenhuma das possíveis relações supracitadas.

Seleção dos estudos

Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos, através da análise de títulos e resumos, com resolução de conflitos por um consenso entre eles. Em seguida, foi feita a triagem de texto completo dos estudos selecionados na etapa anterior, para atendimento dos critérios de elegibilidade estabelecidos, a partir de um consenso entre os dois revisores principais. A ferramenta Covidence foi empregada para o gerenciamento das referências na execução dessa etapa¹⁴.

Coleta e avaliação dos dados

A coleta de dados foi realizada por dois revisores independentes, com resolução de conflitos por meio de consenso entre os autores.

Os dados extraídos foram organizados em tabelas e formulários pré-elaborados. Foram coletadas as informações de identificação de cada estudo (autores, ano de publicação), os objetivos, a população do estudo (número de pacientes estudados e lateralidade do nerve-sparing), bem como variáveis relacionadas à exposição (nome dos medicamentos inibidores da fosfodiesterase 5 usados no grupo experimental, uso da medicação regular ou sob demanda, uso a curto prazo ou longo prazo, associação com outras terapias, intervenção no grupo controle) e aos possíveis desfechos avaliados, que foram a recuperação da função erétil avaliada através do escore IIEF-EF e da positividade em SEP2, SEP3 e GAQ, além da presença de possíveis efeitos adversos.

Avaliação da qualidade metodológica e do viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada a partir da ferramenta ROBIS - Risk of Bias in Systematic¹⁵. Esta é uma das principais ferramentas utilizadas para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas com meta-análise¹⁶.

Essa etapa também foi conduzida por dois revisores independentes, sendo os conflitos resolvidos por um consenso entre os autores.

Síntese dos dados e análise estatística

Foi realizada a análise qualitativa (descritiva) dos dados através de tabelas para a síntese das informações apresentadas. A análise quantitativa não foi conduzida devido à heterogeneidade dos estudos e da escassez de dados.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A estratégia de busca identificou um total de 79 estudos, dos quais 24 eram duplicatas e 39 foram excluídos na triagem de título e resumo, restando 16 para serem revisados integralmente. Ao final, 8 estudos foram excluídos, por apresentarem desvios quanto ao tipo de população (não apenas pacientes submetidos à PRPN) e intervenção analisadas (não apenas o uso de PDE-5Is), resultando em 8 artigos incluídos para revisão (Figura 1).

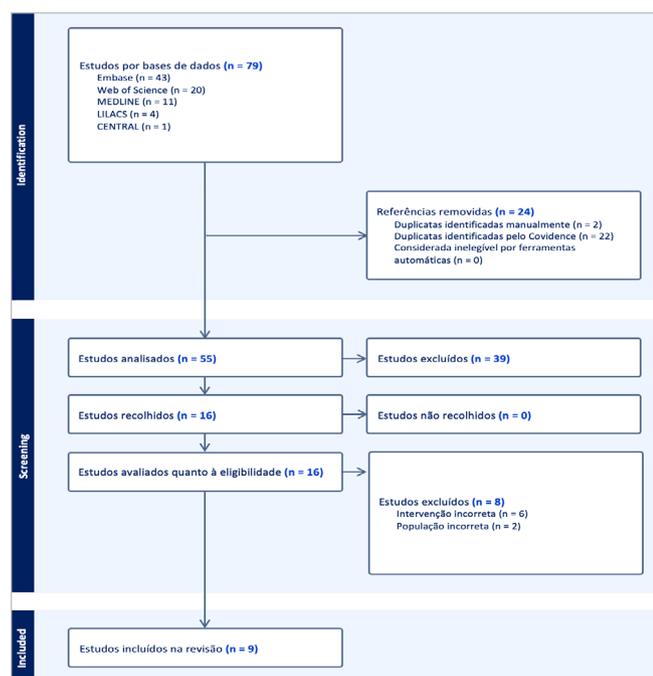


Figura 1. Resultados da estratégia de busca.

Caracterização e análise qualitativa dos estudos

Os estudos incluídos são revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) em seres humanos. Em todos os artigos, os medicamentos utilizados foram sildenafil, tadalafil e vardenafil, enquanto

em seis deles também se avaliou o uso de avanafil (Cui et al., 2016; Goh et al., 2022; Li et al., 2014; Limocin et al., 2017; Wang et al., 2014; Yang et al., 2021). Além disso, as revisões trabalharam com diferentes formas de uso da medicação (sob demanda, regular, curto e longo prazo). Em cinco dos estudos, o grupo controlado utilizava exclusivamente placebo (Cui et al., 2016; Goh et al., 2022; Li et al., 2014; Limocin et al., 2017; Tian et al., 2017) e em seis foram avaliados possíveis efeitos adversos do tratamento (Cui et al., 2016; Goh et al., 2022; Li et al., 2014; Qiu et al., 2016; Tian et al., 2017; Wang et al., 2014). As principais informações de cada artigo foram sintetizadas e organizadas em uma tabela (Tabela 2).

Todos os estudos avaliaram o uso de inibidores da PDE-5, em relação ao grupo controle, na recuperação da função erétil pelo escore IIEF-EF. Para determinar a eficácia das medicações, as revisões sistemáticas com meta-análise empregaram a taxa de eventos e o intervalo de confiança de 95%, e o método estatístico do inverso da variância (IV) para avaliar a diferença de médias para os dados contínuos. Quatro estudos utilizaram o modelo de efeitos randômicos para análise (Goh et al., 2022; Qiu et al., 2016; Wang et al., 2014; Yang et al., 2021), enquanto três estudos utilizaram o modelo de efeitos fixos (Cui et al., 2016; Li et al., 2014; Tian et al., 2017), e Limocin et al., 2017 avaliaram a recuperação da função erétil como valores de IIEF-EF igual ou maior de 22 e, por isto, utilizaram o Odds Ratio para dados binários.

Os artigos concluíram que o uso dos PDE-5Is foi eficaz para a reabilitação da função erétil em relação ao grupo controle. Tian et al., 2017 ainda dividiram a comparação em uso a curto prazo (menor ou igual a 6 meses) e longo prazo (maior de 6 meses) e ambos alcançaram resultados satisfatórios, com valores superiores para o uso a longo prazo (Tabela 3).

Seis estudos compararam o uso das medicações de forma regular (diária) ou sob demanda em relação ao grupo placebo, e todos os resultados foram favoráveis para os grupos experimentais (Goh et al., 2022; Limocin et al., 2017; Qiu et al., 2016; Tian et al., 2017; Wang et al., 2014; Yang et al., 2021), com apenas dois artigos apresentando valores superiores para o uso regular em relação ao uso sob demanda (Qiu et al., 2016; Tian et al., 2017). Estes dois estudos também compararam diretamente as duas formas de

administração e, enquanto Qiu et al., 2016 verificaram melhores resultados favorecendo o grupo regular, Tian et al., 2017 não obteve diferenças no escore IIEF-EF de cada população (Tabela 3).

Tabela 2 - Síntese dos dados de cada estudo.

Estudo	Número de Ensaio Clínico Randomizados	Lateralidade do nerve-sparing (amostra)	Intervenção	Controle	Desfechos mensurados	Efeitos adversos
Cui et al (2016)	6	Bilateral (1678)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil.	Placebo	IIEF-EF, SEP2 e SEP3	Cefaleia, rubor e dispepsia
Goh et al (2022)	14	Unilateral (678) Bilateral (2144)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil.	Placebo	IIEF-EF, uso regular e sob demanda, SEP2 e SEP3	TEAEs, cefaleia, rubor dispepsia e SVAS
Li et al (2014)	7	Não especificado (2665)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil.	Placebo	IIEF-EF, SEP2, SEP3 e GAQ	TEAEs
Limocin et al (2017)	7	Bilateral (2317)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil.	Placebo	IIEF-EF e SEP3, uso regular e sob demanda	-
Qiu et al (2016)	14	Unilateral (762) Bilateral (2413)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Placebo e sem tratamento	IIEF-EF, uso regular e sob demanda	TEAEs
Tian et al (2017)	8	Não especificado (1806)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Placebo	IIEF-EF, uso regular e sob demanda, a curto e longo prazo	TEAEs
Wang et al (2014)	8	Bilateral (2018)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil	Placebo e sem tratamento	IIEF-EF, uso regular e sob demanda, SEP2, SEP3 e GAQ	TEAEs, cefaleia, rubor dispepsia e SVAS
Yang et al (2021)	14	Unilateral (504) Bilateral (2597)	Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil	Placebo e sem tratamento	IIEF-EF, uso regular e sob demanda	-

GAQ: Global Assessment Questionnaire. IIEF-EF: International Index of Erectile Function – Erectile function. SEP2: Sexual Encounter Profile question 2. SEP3: Sexual Encounter Profile question 3. TEAEs: Eventos adversos emergentes ao tratamento. SVAS: Sintomas das vias aéreas superiores.

Tabela 3 -

Estudo	PDE-5Is x Controle	Uso regular x Controle	Uso sob demanda x Controle	Uso regular x sob demanda
Cui et al (2016) A	4.04 [2.87, 5.22]	-	-	-
Goh et al (2022) A	4.93 [4.14, 5.71]	4.68 [3.89, 5.46]	4.98 [3.57, 6.39]	-
Li et al (2014) A	4.35 [3.42, 5.29]	-	-	-
Limocin et al (2017) B	2.383 [1.924, 2.952]	1.512 [1.295, 1.766]	2.663 [2.506, 2.830]	-
Qiu et al (2016) A	4.45 [3.70, 5.19]	4.66 [3.54, 5.79]	4.14 [2.93, 5.36]	3.49 [1.96, 5.02]
Tian et al (2017) < 6 meses A	2.26 [1.45, 3.08]	4.08 [3.20, 4.97]	2.64 [-0.87, 6.14]	-
Tian et al (2017) > 6 meses A	4.50 [3.60, 5.40]	4.74 [3.79, 5.69]	-	-0.56 [-9.86, 8.74]
Wang et al (2014) A	5.63 [4.26, 6.99]	4.72 [3.21, 6.23]	5.61 [4.73, 6.50]	-
Yang et al (2021) A	2.67 [1.98, 3.59]	2.12 [1.56, 2.89]	3.00 [1.83, 4.91]	-

A: Diferença de médias do impacto na pontuação do escore do International Index of Erectile Function – Erectile Function. B: Odds Ratio para pontuação ≥ 22 do escore do International Index of Erectile Function – Erectile Function. PDE-5Is: Inibidores da fosfodiesterase 5.

Quatro estudos avaliaram o uso das medicações em relação ao grupo controle para positividade na resposta de SEP2 e cinco estudos para SEP3 e todos obtiveram melhores resultados para os grupos experimentais (Cui et al., 2016; Goh et al., 2022; Li et al., 2014; Limocin et al., 2017; Wang et al., 2014) (Tabela 4). Li et al., 2014 e Wang et al., 2014 também avaliaram a positividade na resposta de GAQ e ambos

concluíram que a utilização dos PDE-5Is é benéfica para este parâmetro em relação ao placebo. Por fim, seis estudos avaliaram a presença de efeitos adversos, como os eventos adversos emergentes ao tratamento (TEAEs), cefaleia, rubor, dispepsia e sintomas das vias

aéreas superiores (SVAS), que apresentaram valores maiores no grupo experimental em relação ao controle (Cui et al., 2016; Goh et al., 2022; Li et al., 2014; Qiu et al., 2016; Tian et al., 2017; Wang et al., 2014) (Tabela 5).

Tabela 4 -

Estudo	SEP 2	SEP3	GAQ
Cui et al (2016) A	14.87 [4.57, 48.37]	6.47 [3.00, 13.98]	-
Goh et al (2022) A	2.27 [1.90, 2.86]	2.78 [1.97, 3.91]	-
Li et al (2014)	21.49 [16.36, 26.63]B	17.01 [8.46, 25.56]B	3.50 [2.31, 5.31]C
Limocin et al (2017) Regular A	-	2.024 [1.370, 2.991]	-
Limocin et al (2017) Sob demanda A	-	2.935 [2.532, 3.403]	-
Wang et al (2014) C	1.63 [1.18, 2.25]	2.00 [1.27, 3.15]	3.53 [2.68, 4.67]

A: Odds Ratio do impacto da resposta em SEP2, SEP3 e GAQ. B: Diferença de médias no impacto da resposta em SEP2 e SEP3. C: Risco Relativo do impacto da resposta em SEP2, SEP3 e GAQ. GAQ: Global Assessment Questionnaire. SEP2: Sexual Encounter Profile question 2. SEP3: Sexual Encounter Profile question 3.

Tabela 5 -

Estudo	TEAEs	Cefaleia	Rubor	Dispepsia	Sintomas das vias aéreas superiores
Cui et al (2015)A	-	2.86 [1.87, 4.39]	5.64 [1.99, 16.01]	4.86 [2.28, 10.36]	-
Goh et al (2022)A	2.91 [1.84, 4.61]	3.38 [2.40, 4.75]	9.44 [4.30, 20.70]	4.49 [2.44, 8.27]	2.59 [1.86, 3.61]
Li et al (2014)B	1.42 [1.21, 1.65]	-	-	-	-
Qiu et al (2016)B	1.68 [1.28, 2.21]	-	-	-	-
Tian et al (2017)A	1.55 [1.26, 1.91]	-	-	-	-
Wang et al (2014)A	2.11 [1.66, 2.67]	2.99 [2.22, 4.04]	4.71 [3.19, 6,95]	3.15 [1.86, 5.35]	2.66 [1.85, 3.84]

A: Odds Ratio da incidência de efeitos adversos. B: Risco Relativo da incidência de efeitos adversos. TEAEs: Eventos adversos emergentes ao tratamento.

Avaliação da qualidade metodológica, do viés e da evidência

A avaliação da qualidade metodológica, realizada a partir da ferramenta ROBIS - Risk of Bias in Systematic, identificou seis estudos com baixo risco de viés e dois com risco incerto. As revisões apresentaram baixo risco de viés na coleta de dados, avaliação dos estudos, síntese e resultados, mas cinco dos artigos apresentaram alto risco de viés na identificação e seleção dos estudos. As informações acerca da qualidade metodológica dos estudos foram organizadas e sintetizadas em uma tabela (Tabela 6)¹⁵.

DISCUSSÃO

Os medicamentos inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE-5Is) são a primeira linha para o tratamento da disfunção erétil e têm seu mecanismo de ação associado à ereção fisiológica, que ocorre através de impulsos nervosos para os corpos cavernosos e acarreta na produção, pelo endotélio vascular, de óxido nítrico (NO). Este se difunde através das células musculares lisas adjacentes e promove a ativação da enzima guanilato ciclase. Esta converte trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que promove a vasodilatação e maior fluxo arterial nos corpos cavernosos,

necessário para consolidar a ereção propriamente dita. A fosfodiesterase 5 (PDE-5), por sua vez, degrada GMPc em monofosfato de guanosina (GMP), o que leva a diminuição

da vasodilatação e consequentemente da ereção, assim, esses medicamentos atuam inibindo a fosfodiesterase 5, prolongando a ereção⁷.

Tabela 6 - Análise de risco de viés pela ferramenta ROBIS.

Estudo	FASE 2 (RISCO DE VIÉS)			FASE 3	
	Critérios de elegibilidade dos estudos	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação do estudo	Síntese e resultados	Risco de viés da revisão
Cui et al. (2016)	B	A	B	B	B
Goh et al. (2022)	B	A	B	B	B
Li et al. (2014)	B	B	B	B	B
Limocin et al. (2017)	B	A	B	B	B
Qiu et al. (2016)	?	A	B	B	?
Tian et al. (2017)	?	A	B	B	?
Wang et al. (2014)	B	B	B	B	B
Yang et al. (2021)	B	B	B	B	B

A: Alto risco de viés. B: Baixo risco de viés. ?: Risco incerto de viés.

No caso do paciente com câncer de próstata, com indicação de prostatectomia radical, a cirurgia de preservação do nervo cavernoso é cada dia mais indicada a fim de reduzir potenciais efeitos adversos, como incontinência urinária e disfunção erétil^{2,9}. No entanto, a combinação tanto da modalidade cirúrgica quanto do uso pós-operatório dos PDE-5Is é imprescindível para a manutenção de uma função erétil adequada¹¹.

Esta é a primeira revisão de escopo que incluiu revisões sistemáticas com meta-análise acerca do tema e encontrou resultados semelhantes do grupo experimental de uso dos medicamentos, comparados ao grupo controle. Todas as revisões sistemáticas incluídas foram de acordo com a literatura atual e concluíram que os PDE-5Is são eficazes para recuperação da função erétil em todos os parâmetros avaliados, seja o escore IIEF-EF, ou a positividade nas respostas de SEP2, SEP3 e GAQ, o que indica que os medicamentos foram responsáveis por garantir uma menor dificuldade dos pacientes para atingir a ereção, suficiente para penetração vaginal, por tempo prolongado para o curso sexual e ejaculação, além de perceberem o benefício do tratamento para função erétil^{8,17-23}.

O uso a curto e longo prazo foi pouco avaliado entre os estudos, mas quando analisado, a utilização dos medicamentos por mais de seis meses demonstrou

melhores resultados, indicando a preferência por um tratamento prolongado²⁰.

Em relação ao uso regular ou sob demanda, que não há um consenso na literatura, os estudos divergiram entre si, com a maior parte apresentando os resultados do uso sob demanda em relação ao controle maiores do que o uso regular em relação ao controle para o escore IIEF-EF e para a positividade em SEP3, esta avaliada em uma única revisão²¹. Entretanto, quando comparados o uso regular e o uso sob demanda de forma direta, um estudo obteve melhores resultados para o uso de forma regular, enquanto outro não verificou diferenças na pontuação do escore IIEF-EF²⁰⁻²².

Tais resultados implicam que o uso dos PDE-5Is de forma regular, por um período maior do que seis meses, apresenta a melhor alternativa terapêutica para a recuperação erétil pós-operatória, o que sugere a necessidade de uma boa adesão por parte do paciente. No entanto, essa comparação foi feita por poucas revisões e não atingiu valores significativos em sua totalidade. Assim, embora sugestivo, não se pode confirmar esse benefício e, por isso, faz-se necessário a realização de mais estudos primários e revisões sistemáticas, com amostras elevadas, para que se defina a melhor forma de utilização desses medicamentos.

No que se refere aos efeitos adversos, os estudos concluíram que esses estavam mais associados ao uso dos PDE-5Is, como os eventos adversos emergentes

ao tratamento (Treatment Emergent Adverse Events – TEAEs), que se refere a qualquer efeito adverso que ocorreu aos pacientes a partir de sua participação em ensaios clínicos. Outros sintomas como cefaleia, rubor, dispepsia e patologias associados as vias aéreas superiores, como rinossinusite, também estiveram mais associados ao grupo experimental. Todavia, é válido ressaltar que todas essas manifestações clínicas não prejudicaram o seguimento terapêutico, ou seja, independente da forma de utilização, seja regular ou sob demanda, os pacientes não abandonaram o tratamento, o que demonstra a segurança e tolerabilidade dessas drogas para o manejo pós-operatório e garante a boa adesão para o uso regular e prolongado^{8,23}.

De modo geral, as revisões sistemáticas avaliadas foram bem executadas e seguiram protocolo seguro, com apenas duas das revisões apresentando risco incerto de viés. Contudo, boa parte dos estudos apresentou alto risco de viés no que se refere à identificação e seleção dos estudos, principalmente devido a restrições impostas (como de idioma ou disponibilidade de texto completo) que não foram justificadas posteriormente, e em menor grau, devido a pouca variedade de bases de dados e estratégia de busca imprecisa¹⁵.

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas, sobretudo, às revisões incluídas, que apresentaram sobreposição de estudos primários, o que atribui um peso maior a determinado ensaio clínico incluído por mais de uma revisão, e pode superestimar ou subestimar resultados. As revisões também apresentaram alto risco de viés de seleção dos estudos e os dois artigos

que compararam o uso de PDE-5Is regular em relação ao sob demanda foram os únicos que apresentaram risco incerto de viés, devido aos critérios de elegibilidade, identificação e seleção dos estudos, comprometendo sua análise. Desse modo, ainda não se pode estabelecer de forma significativa a melhor estratégia terapêutica para o paciente submetido à PRPN. Por fim, a heterogeneidade dos dados impossibilitou a realização de avaliação quantitativa, o que restringiu este estudo a uma descrição dos principais achados.

CONCLUSÃO

A manutenção da função erétil após a prostatectomia radical com preservação de nervo ainda é um tema muito revisado. Esta revisão de escopo indica que o uso de inibidores da fosfodiesterase 5 é eficaz para tratar a disfunção erétil pós-operatória. O uso prolongado e regular teve melhores resultados quando comparado com uso a curto prazo e sob demanda, o que implica a necessidade de uma terapêutica prolongada, contínua e com boa adesão, que não é prejudicada pelos eventuais efeitos colaterais associados. Contudo, informações acerca da duração e da forma de utilização dos medicamentos são escassas para se chegar a uma resposta definitiva. Assim, faz-se necessária a realização de ensaios clínicos randomizados, com amostra e tempo de acompanhamento maiores, e revisões sistemáticas com meta-análise de menor risco de viés, sobretudo na identificação e seleção dos estudos, a fim de definir a melhor estratégia de tratamento para esses pacientes.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to conduct a scoping review on the efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5Is) in rehabilitating erectile function in patients undergoing cavernous nerve sparing radical prostatectomy (NSRP). **Methods:** The databases used were MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS and Web of Science. Systematic reviews with meta-analyses on the subject were included until March 5, 2024, with no language restrictions. Publications that did not address any of the aforementioned relationships were excluded. The data was organized into tables for descriptive analysis. The methodological quality of the included studies was assessed using the ROBIS tool. **Results:** Eight studies were selected and all concluded that the use of PDE-5Is is effective in penile rehabilitation. Only one of the reviews found that use for more than six months was superior to short-term use, and another concluded that daily use was superior to on-demand use. In addition, the articles identified more adverse effects in the experimental group compared to the control group, but without compromising therapeutic adherence. Six of the studies were classified as low risk of bias, while the other two had uncertain risk. **Conclusion:** PDE-5Is are effective in restoring erectile function in patients undergoing NSRP, especially when used regularly and over the long term, and follow-up is not hampered by adverse effects. However, due to the scarcity of data, new studies should be carried out to determine the best form of use of these drugs.

Keywords: Prostatectomy. Erectile Dysfunction. Phosphodiesterase 5 Inhibitors.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Sekhoacha M, Riet K, Motloug P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules*. 2022;27(17):5730. doi: 10.3390/molecules27175730.
3. Moretti TBC, Magna LA, Reis LO. Surgical results and complications for open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a reverse systematic review. *Eur Urol Open Sci*. 2022;44:150-161. doi: 10.1016/j.euros.2022.08.015.
4. Kaba M, Binbay M, Erbin A, Tefekli AH, Verep S, Muslumanoğlu AY. Evaluating the oncological and functional outcomes in 167 patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy: could laparoscopy still be a viable option in suitable patients? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2024;34(1):19-24. doi: 10.1089/lap.2023.0337.
5. Gandaglia G, Montorsi F, Karakiewicz PI, Sun M. Robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer. *Future Oncol*. 2015;11(20):2767-73. doi: 10.2217/fon.15.169.
6. Alivizatos G, Skolarikos A. Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review. *ScientificWorldJournal*. 2005;5:747-58. doi: 10.1100/tsw.2005.94.
7. Hu SW, Wang YH, Huang JS, Yang YM, Wu CC, Cheng CW. The PDE5 inhibitor, vardenafil, ameliorates progressive pathological changes in a focal segmental glomerulosclerosis mouse model. *Life Sci*. 2022;309:120992. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120992.
8. Li J, Shi Q, Pu C, Tang Y, Bai Y, Yuan H, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of post-nerve sparing radical prostatectomy erectile dysfunction in men. *Sci Rep*. 2014;4:5801. doi: 10.1038/srep05801.
9. Haga N, Miyazaki T, Tsubouchi K, Okabe Y, Shibayama K, Emoto D, et al. Comprehensive approach for preserving cavernous nerves and erectile function after radical prostatectomy in the era of robotic surgery. *Int J Urol*. 2021;28(4):360-8. doi: 10.1111/iju.14491.
10. Capogrosso P, Vertosick EA, Benfante NE, Eastham JA, Scardino PJ, Vickers AJ, et al. Are we improving erectile function recovery after radical prostatectomy? Analysis of patients treated over the last decade. *Eur Urol*. 2019;75(2):221-8. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.039.
11. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L, Mori K, Pradere B, Laukhtina E, et al. Penile rehabilitation strategy after nerve sparing radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Urol*. 2021;205(4):1018-30. doi: 10.1097/JU.0000000000001584.
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850.
13. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. *JBIM manual for evidence synthesis*. JBI; 2024. doi: 10.46658/JBIMES-24-09.
14. Covidence: Better systematic review management [Internet]. Level 10, 446 Collins St, Melbourne VIC 3000, Australia; 2014 [cited 2024 Mar 5]. Available from: <https://www.covidence.org/>.
15. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.
16. Perry R, Whitmarsh A, Leach V, Davies P. A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst Rev*. 2021;10(1):273. doi: 10.1186/s13643-021-01819-x.
17. Cui Y, Liu X, Shi L, Gao Z. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in treating erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Andrologia*. 2016;48(1):20-8. doi: 10.1111/and.12405.
18. Goh HJ, Sung JM, Lee KH, Jo JK, Kim KN. Efficacy

- of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2022;11(2):124-38. doi: 10.21037/tau-21-881.
19. Yang J, Jian ZY, Wang J. Phosphodiesterase type-5 inhibitors for erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(8):e23778. doi: 10.1097/MD.00000000000023778.
20. Tian D, Wang XY, Zong HT, Zhang Y. Efficacy and safety of short- and long-term, regular and on-demand regimens of phosphodiesterase type 5 inhibitors in treating erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:405-12. doi: 10.2147/CIA.S122273.
21. Limoncin E, Gravina GL, Corona G, Maggi M, Ciocca G, Lenzi A, et al. Erectile function recovery in men treated with phosphodiesterase type 5 inhibitor administration after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review of placebo-controlled randomized trials with trial sequential analysis. *Andrology.* 2017;5(5):863-72. doi: 10.1111/andr.12403.
22. Qiu S, Tang Z, Deng L, Liu L, Han P, Yang L, et al. Comparisons of regular and on-demand regimen of PED5-Is in the treatment of ED after nerve-sparing radical prostatectomy for Prostate Cancer. *Sci Rep.* 2016;6:32853. doi: 10.1038/srep32853.
23. Wang X, Wang X, Liu T, He Q, Wang Y, Zhang X. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One.* 2014;9(3):e91327. doi: 10.1371/journal.pone.0091327.

Recebido em: 04/04/2024

Aceito para publicação em: 09/09/2024

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Gabriel Carvalho Andrade Gadelha

E-mail: gabrielgadelha459@hotmail.com

