

Prostatectomia radical e actividade sexual

.....

Pedro Nunes¹, Francisco Rolo², Alfredo Mota³

Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra
(Director: Professor Doutor Alfredo Mota)

¹ Interno Complementar de Urologia

² Assistente Hospitalar Graduado

³ Director de Serviço

Correspondência: Pedro Nunes – Rua Figueira da Foz 3, 2º – 3000-184 Coimbra – E-mail: pedrotnunes@clix.pt

Resumo

A prostatectomia radical assumiu-se como a terapêutica de eleição do carcinoma localizado da próstata nos homens com uma esperança média de vida superior a dez anos. Os autores abordam o impacto desta cirurgia na vida sexual revendo as alternativas, a etiologia das diferentes disfunções sexuais, factores de risco a sua abordagem pré e pós-operatória, reabilitação sexual e tratamento.

O papel do traumatismo nervoso na génese das alterações da função eréctil após esta cirurgia é revisto e são apontados outros mecanismos etiológicos explicativos das perturbações da função sexual.

Salienta-se a importância da abordagem da função sexual com o doente antes da cirurgia como meio de minorar o impacto sobre a qualidade de vida posterior. A função eréctil, a libido, a capacidade orgástica e a ejaculação como aspectos mais vezes atingidos são analisados.

A idade, função prévia e a extensão da preservação nervosa são apontados como os factores mais importantes na previsão da recuperação da função eréctil. Abordam-se algumas estratégias que tentam maximizar esta recuperação como a estimulação nervosa intraoperatória e o enxerto de nervo.

A importância de programas de reabilitação precoce da função sexual é analisada, nomeadamente o papel das injecções intra-cavernosas de substâncias vasoactivas. A eficácia das alternativas terapêuticas actuais é focada, com especial atenção nos fármacos orais.

Palavras chave: próstata, carcinoma, oncologia, prostatectomia radical, disfunção eréctil, disfunção sexual.

Abstract

Radical prostatectomy is now assumed as the gold-standard therapy for localized prostate carcinoma in men with a median life expectancy of more than ten years. Authors focus on the sexual impact of this surgery reviewing the alternatives, etiology, risk factors, the pre and post-operative approach, sexual rehabilitation and therapeutics.

The importance of nervous trauma in the genesis of the alterations in the erectile function after this surgery is reviewed and some other etiologic mechanisms explaining the sexual dysfunctions are pointed out.

The importance of discussing with the patient about the sexual function before the surgery is underlined as a way to lower the impact on the posterior quality of life. Erectile function, libido, orgasm and ejaculation are evaluated as the most frequent affected aspects.

The most important factors found to be predictors of recovering erectile capacity are age, previous function and nerve sparing extension. Same strategies to maximize the recuperation as the intraoperative nerve stimulation and nerve grafts are focused.

The key role of early sexual function rehabilitation programs is discussed, namely the intracavernosal injection of vasoactive substances. The efficacy of contemporary therapeutic alternatives is analyzed, with special attention to oral drugs.

Key words: prostate, carcinoma, oncology, radical prostatectomy, erectile dysfunction, sexual dysfunction.

Introdução

Nos últimos anos assistiu-se a um aumento significativo da incidência do carcinoma da próstata [1, 2]. O principal factor responsável por este aumento foi a introdução na prática clínica do PSA (antígeno específico da próstata) [3], que permitiu também que se assistisse a uma inversão dos estádios de apresentação inicial: há 40 anos a quase totalidade dos tumores eram já avançados quando se diagnosticavam, sendo hoje em dia a grande maioria dos carcinomas diagnosticados numa fase localizada susceptível de terapêutica curativa [4-7]. Este aumento verificou-se em todas as faixas etárias mas foi mais acentuado nos grupos mais jovens, ou seja, aqueles que necessitam ser curados e têm ainda tempo suficiente de vida para beneficiar de uma cirurgia ou outro tratamento da agressividade numa Prostatectomia Radical (PR) [2].

Por outro lado as melhorias técnicas e científicas aliadas a uma selecção criteriosa dos doentes levaram a que a PR seja hoje uma cirurgia de sucesso

com sobrevivências livres de doença e globais que em alguns estádios ultrapassam os 90% aos dez anos nas melhores séries.

Duma questão de mortalidade passou-se assim para uma questão de qualidade de vida uma vez que a idade com que os doentes morrem após PR aumentou dos 68,6 em 1990 para os 76,2 em 2000 [8].

A agressividade da PR reflecte-se sobretudo na continência urinária e na função eréctil, afectadas num número elevado de doentes.

Alguns dos factores responsáveis pela disfunção eréctil pós-PR são hoje bem conhecidos e a selecção criteriosa dos doentes e da técnica, aliadas a uma avaliação pré-operatória cuidadosa e uma reabilitação sexual precoce permitem actualmente taxas de satisfação sexual que inicialmente se pensavam improváveis.

I. Qualidade de vida

Se a sobrevivência global e livre de doença no Carcinoma da Próstata (CP) localizado parece ter da-

dos objectivos que mostram uma melhoria ao longo dos anos, a questão da qualidade de vida é bastante mais difícil de avaliar.

A qualidade de vida é uma entidade abordada com frequência em trabalhos sobre oncologia prostática mas cuja definição é difícil de estabelecer com parâmetros subjectivos difíceis de avaliar [9]. É consensualmente aceite que a qualidade de vida em terapêutica oncológica prostática é tão importante como a sobrevivência [10].

A mortalidade da PR é de cerca de 1% mas as taxas de morbilidade são bastante mais elevadas. Quando se fala de qualidade de vida após a PR dois pontos parecem ter uma influência major: a continência urinária e a função sexual.

No que concerne à disfunção sexual deparamo-nos com uma constatação curiosa: na maior parte dos trabalhos apresenta uma elevada frequência e gravidade mas que parece afectar pouco a qualidade de vida global [9, 11, 12].

Um exemplo é o estudo efectuado em 1995 na população Medicare (sistema de saúde norte-americano) submetida a PR: aos doze meses 31% dos doentes utilizavam algum tipo de protecção contra a perda de urina e 89% apresentavam DE, mesmo assim a grande maioria mostravam-se satisfeitos com os resultados obtidos [13].

Mas será que o doente consegue separar de uma forma tão clara a qualidade da vida sexual da qualidade de vida global ou, antes, se mentaliza que o sacrifício da sua sexualidade é o preço a pagar pela libertação do fantasma do cancro?

Sabemos que o impacto da morbilidade cirúrgica na qualidade de vida é menor quando o doente está informado e toma parte activa na decisão terapêutica com o médico [14], pelo que é de uma importância extrema a abordagem dos riscos de alteração da função sexual e das suas consequências antes da cirurgia.

II. Fisiopatologia

A função sexual mais atingida, e a que maior repercussão tem no doente é, sem dúvida, a função erétil. As taxas de disfunção erétil (DE) após PR são, como veremos adiante, muito variáveis mas muito prevalentes.

Existem vários mecanismos envolvidos nesta quebra da função erétil.

O traumatismo dos nervos cavernosos parece ser o mais importante, pelo menos numa primeira fase, comprovando-o as melhores taxas de função erétil quando se tenta a sua preservação [15, 16].

Além de serem responsáveis pela condução nervosa que inicia a erecção, e que fica abolida com a secção ou diminuída com a neuropraxia destas estruturas, estes nervos têm uma função trófica do músculo liso cavernoso e restantes constituintes peneanos. A sintetase do óxido nítrico parece ter um papel importante nestes nervos [17]. Com o decorrer do tempo surgem alterações na anatomia e fisiologia peneanas: modificação da apoptose, diminuição das dimensões, fibrose, diminuição da resposta a substâncias vasoactivas [18-21]. Os factores de crescimento nervoso podem mesmo vir a ter alguma aplicação prática no futuro [22].

A importância do factor vascular na génese da DE após a PR é discutível. Por um lado há autores que mostram a importância de vias de vascularização alternativas [23, 24], como a artéria pudenda acessória que existe entre 4 a 70 % dos indivíduos, por outro lado há trabalhos que defendem que a preservação destas vias não altera as taxas de preservação da função erétil [25, 26].

As alterações hormonais que surgem após a PR parecem ter pouca influência na função erétil após a cirurgia.

III. Avaliação pré-operatória

Ganhar a confiança do doente é um ponto-chave para conseguir resultados funcionalmente satisfatórios nestes casos, para isso o médico deve ser sincero e realista na sua abordagem tentando envolver ambos os membros do casal desde o início. Deve-se começar por explicar ao doente alguns elementos essenciais da sua patologia e tratamento:

- as vantagens e inconvenientes de tratar uma doença localizada e assintomática cuja evolução pode ser difícil de prever;
- a convicção de que no doente devidamente seleccionado a melhor forma de curar um doente com CP localizado é a remoção o mais completa possível do órgão;
- que os objectivos do tratamento são escalonados por ordem de importância: radicalidade oncológica, preservação da continência urinária, preservação da função sexual.

		Potentes	
LAPAROSCÓPICA			
Anastasiadis 2003 [36]	n = 230 laparoscópica n = 70 aberta < 60 anos + bilat NS laparoscópica < 60 anos + bilat NS aberta	44 -53 % 27 - 46 % 81% 72%	n.s. / 12 m n.s.
Roumeguere 2003 [29]	N= 85 N= 77	Lap – 65% PR – 55%	12 m n.s.
Guillonneau 2002 [30]	N= 47 seleccionados	85 % 66 % RS sem ajuda	
Hara 2002 [37]	N= 26	71 % ereções 14% RS	3 m
Katz 2002 [38]	N = 143	Não NS – 30% Unilat NS – 50% Bilateral NS – 87,5%	12 m
Hoznek 2001 [39]	N= 200	56 %	12 m
Menon 2003 [33]	N= 100	59%	Robótica 6 m
PERINEAL			
Ruiz-Deya 2001 [35]	Perineal N=250 NS em 54 / 250	41%	

Quadro I: Comparação das taxas de função erétil após prostatectomia radical aberta, laparoscópica, laparoscópica assistida por robótica e perineal. NS – preservação nervosa; RS – relação sexual.

Esta ordem de importância que ao médico parece óbvia pode não ser necessariamente a mesma em todos os doentes, dependendo das suas prioridades e expectativas, pelo que lhe devem ser dadas a conhecer as diferentes alternativas para tratar a sua doença.

Alternativas

O doente deve também saber que a evolução da técnica permite hoje em dia diferentes abordagens para a remoção do seu tumor e que o conhecimento anatómico actual [27, 28] permite resultados funcionais diferentes dos obtidos há alguns anos atrás. Deve também saber que a cirurgia não é a única via para tentar resolver o seu problema.

Cabe ao médico fornecer dados suficientes, sem serem excessivos, que permitam ao doente escolher a solução que mais se adequa às suas expectativas

atendendo às indicações, resultados e morbilidade de cada uma das técnicas disponíveis na instituição.

Deve ainda antecipar a possibilidade de terapêuticas adjuvantes sejam a radioterapia ou hormonoterapia que podem alterar mais ainda a função sexual.

Uma alternativa cirúrgica recente e já praticada por rotina em muitos centros é a **PR laparoscópica** que parece ter resultados em termos de eficácia oncológica sobreponíveis aos da PR aberta [29-31].

A visão aumentada das estruturas e a maior delicadeza dos instrumentos utilizados parece facilitar a identificação e preservação das estruturas neurovasculares mas os resultados objectivos em termos de potência pós-operatória são na maioria das séries sobreponíveis aos da técnica aberta. Os resultados variam consoante se tente ou não a preservação dos nervos, a idade dos doentes e a sua selecção, mas de

uma forma geral as diferenças não são significativas quando se comparam com a PR aberta, com resultados entre os 30 e os mais de 80% (Quadro I).

A **PR assistida por robótica**, seja ela aberta ou laparoscópica, é a técnica mais recentemente desenvolvida. A PR laparoscópica assistida por robótica parece ser menos exigente em termos técnicos quando comparada com a PR laparoscópica, apresentando uma curva de aprendizagem mais rápida. Existem já séries numerosas publicadas, com resultados funcionais animadores [32, 33].

A **PR por via perineal** implica um menor período de imobilização e hospitalização, bem como um menor risco hemorrágico, apresentando no entanto, maior probabilidade de margens positivas e de lesão rectal [34]. A identificação do rolo vâsculo-nervoso é mais difícil e a taxa de DE é maior mesmo quando se tenta a sua preservação [35].

Existe uma convicção quase generalizada que a **radioterapia externa** (RT) causa alterações na função sexual menos marcadas do que a cirurgia [40], o que pode, em alguns doentes, ser o factor decisivo na escolha do tratamento.

A RT provoca DE por um mecanismo diferente da cirurgia; promovendo microangiopatia e causando fibrose cavernosa ou estenose das artérias pélvicas e acelerando a arteriosclerose causando uma impotência vasculogénica [41, 42]. A alteração da função erétil é assim mais gradual do que na cirurgia podendo passar anos antes do estabelecimento de uma DE clinicamente evidente [43, 44]. Assim aos 12 meses a taxa de preservação da função erétil em doentes submetidos a RT seria de 62% mas aos 24 meses este valor seria de apenas 41% [45]. As novas técnicas conformais e com escalonamento de dose permitem resultados aparentemente melhores devido a uma menor irradiação do tecido cavernoso [46].

Quando comparada com as técnicas cirúrgicas, e tendo em conta o decréscimo natural da função erétil, as taxas de DE ao fim de 2 anos aproximam-se muito, apresentando valores que não são estatisticamente diferentes (10% para a PR vs. 15% para a RT). A resposta positiva à terapêutica com sildenafil é no entanto superior no grupo de doentes submetidos a RT (70%) quando comparada com os submetidos a PR (40-50%) [47].

Também no que respeita à **Braquiterapia** as taxas de DE são superiores ao que inicialmente se pensava, continuando a haver decréscimo da função

erétil entre os três e os seis anos, com valores finais dependendo da função prévia [48]. Embora aos cinco anos a taxa de DE aceite seja de 50%, a maioria (cerca de 80%) responde positivamente ao sildenafil [49].

O resultado de uma meta-análise publicada em 2002 numa revista de radioterapia [50] fornece um valor preditivo calculado de manutenção da função erétil em doentes submetidos a diversos tipos de tratamento para o CP localizado: braquiterapia 76%, radioterapia externa 55 – 69%, PR com preservação nervosa 34 – 42%, PR sem preservação nervosa 25% e crioterapia 13%. Quando se estratificaram os doentes por idades a diferença entre os métodos de RT e os outros foi ainda maior nos grupos mais jovens. No entanto, quando foram apenas considerados estudos com mais de dois anos de evolução verificou-se um aumento na probabilidade de manutenção da potência no grupo da PR com preservação nervosa mantendo-se os restantes valores inalterados. De referir que nesta meta-análise não havia estudos de Braquiterapia com mais de 2 anos de seguimento.

Só depois do doente ter todos os dados sobre a eficácia e morbilidade de cada um dos métodos pode decidir, ou na maior parte dos casos, deixar o médico decidir pela terapêutica mais adequada ao seu caso particular.

A decisão partilhada diminui, como já foi dito, o impacto das alterações da função sexual na qualidade de vida global.

Avaliação da função sexual

De realçar a importância que a avaliação sistemática da função sexual tem no doente que vai ser submetido a PR, pois dela vão emergir dados que têm implicações prognósticas e terapêuticas.

A avaliação deve ser feita por alguém com experiência e sensibilidade na área da andrologia e disfunções sexuais; se o cirurgião não tem esta vocação deve delegar em alguém que se comprometa a seguir o doente ao longo de todo o processo, que pode ser longo e complexo.

Esta avaliação tem particularidades quando comparada com a que se faz a um qualquer doente com uma disfunção sexual. Os prazos em que esta deve ser completada são diferentes, uma vez que este doente vai sofrer um traumatismo grave que é conhecido antecipadamente. A cirurgia vai alterar a sua função sexual a curto prazo e portanto, médico e

doente, não dispõem do tempo habitual para o estudo e prevenção destas situações. Por outro lado vai aqui tentar caracterizar-se não a disfunção existente mas sim a função sexual basal do indivíduo. Tem-se a vantagem de saber o tipo de agressão que o aparelho sexual vai sofrer e poder dirigir a atenção para os aspectos mais relevantes dessa agressão.

Como em qualquer abordagem andrológica, ganhar a confiança do doente e da parceira e identificar as necessidades e prioridades do casal são pontos essenciais.

Em termos de funções sexuais todas elas podem ficar comprometidas após uma PR:

- **Ejaculação:** deve deixar-se bem claro ao doente que por melhor que corra a cirurgia a ejaculação estará definitivamente abolida;
- **Libido:** o traumatismo psicológico e stress podem diminuir o desejo antes e após a cirurgia;
- **Orgasmo:** não sendo a função mais atingida a qualidade do prazer orgástico vai alterar-se após a cirurgia;
- **Função Erétil:** a dimensão da sexualidade que é alterada de uma forma mais radical e que mais impacto terá na vida do doente após a cirurgia

A **história clínica** completa é o pilar fundamental da abordagem deste tipo de doentes: a história sexual com a evolução da função ou disfunção e sua caracterização pormenorizada fornece dados de grande valor.

A **idade** é um dos factores mais importantes na previsão da possibilidade de manutenção de erecções após a PR.

O doente candidato a PR é, quase sempre, um homem que ultrapassou já o auge da sua função sexual, pois a incidência do CP aumenta com a idade. A indicação para PR pressupõe que o tumor para além de estar confinado, apareça num homem com uma esperança média de vida de pelo menos dez anos; daí que estejamos a falar de homens entre os 50 e 70 anos.

As taxas de DE na população em geral atingem, neste grupo etário, valores bem acima dos 50% em alguns estudos, como o clássico Massachusets Male Aging Study (MMAS) com a gravidade também a aumentar com a idade [51]. Noutros estudos talvez mais próximos dos valores portugueses as taxas de DE não são tão elevadas mas com valores entre os 15 e 35% [52].

Além do aumento da prevalência da DE há outras alterações que modificam a sexualidade com o avançar da idade como as alterações da sensibilidade e do desejo. Vamos assim submeter um aparelho sexual masculino que em muitos casos começa a dar já sinais de fraqueza a um trauma major.

A idade é por si só um factor preditivo da capacidade erétil após a PR com valores bem mais elevados em doentes abaixo dos 60 anos com taxas que podem chegar aos 65% quando a tentativa de preservação nervosa é efectuada. Os doentes mais jovens recuperam as erecções mais rapidamente e de uma forma mais completa, podendo ainda haver alguma recuperação para além dos 24 meses [53].

A avaliação da **função de base** é outro ponto-chave, não só para comparar com a insuficiência posterior, mas também para fornecer ao doente probabilidades ainda que falíveis da função futura uma vez que ela depende da função prévia.

A utilização rotineira de índices como o IIEF (International Index of Erectile Function) ou o SEP (Sexual Encounter Profile) que foram desenhados para investigação, não está indicada na clínica mas uma história minuciosa é crucial. Estes índices englobam parâmetros de avaliação da satisfação com a relação sexual e orgasmo, aspectos que devem ser questionados durante a elaboração da história clínica.

A função erétil no momento da avaliação pode não ser um bom indicador, uma vez que não traduz, na maioria dos casos, as reais capacidades do doente. O stress do diagnóstico e o trauma da biópsia podem ter reflexos adversos. Cerca de 25% dos doentes submetidos a biópsia próstática transrectal sofrem de DE aguda antes e após este procedimento, situação que se resolve na maioria dos casos passados 30 dias [54].

Nos doentes com uma capacidade erétil plena e capazes de erecções rígidas e mantidas a probabilidade de recuperação funcional posterior é bastante mais elevada, do que num indivíduo já com algum grau de DE. A qualidade das erecções (e não a frequência das relações sexuais) é um factor independente na recuperação da função erétil [53]. Os doentes que recuperam as erecções após a PR são quase sempre doentes sexualmente muito activos antes da cirurgia [55]. Um doente com erecções plenas pode esperar taxas de recuperação da função erétil de até 60% aos 24 meses após uma cirurgia em que houve tentativa de preservação nervosa [53].

A avaliação dos **factores de risco comuns** para a DE é essencial não só duma perspectiva diagnóstica como profilática. É necessário otimizar todos os aspectos, reduzindo ao máximo os factores passíveis de correcção (álcool, tabaco, hiperlipidémia, diabetes mellitus, fármacos, etc.) com vista a favorecer o equilíbrio débil que se vai estabelecer após a cirurgia.

Alguns doentes podem ter sido submetidos a terapêutica hormonal neoadjuvante com antiandrogénios, o que naturalmente prejudica a função sexual, uma vez que a acção destes medicamentos se prolonga para além da sua administração e por períodos mais longos do que se julgava inicialmente [56].

Existem uma série de **factores psicológicos**: stress, ansiedade, medo do cancro e depressão que devem merecer um acompanhamento especializado pois contribuem para o enfraquecimento da função sexual.

O **exame físico** deve ser geral e dirigido. A avaliação neurológica e cardiovascular são importantes pois qualquer melhoria que consigamos efectuar a este nível pode ser importante no equilíbrio débil que se vai estabelecer após a cirurgia.

O estado vascular geral permite desde logo avaliar os factores de risco e possibilidade de toma posterior de inibidores da fosfodiesterase cinco (PDE5).

A pesquisa dos sinais de hipogonadismo também aqui é importante, podendo ser reflexo de alguma manipulação hormonal prévia que o doente tenha sofrido no decurso do tratamento da sua doença e que possa ser reversível após a sua suspensão. A sintomatologia da diminuição parcial ou progressiva de androgénios relacionada com o envelhecimento não poderá neste caso ser objecto de reposição com testosterona uma vez que o CP é androgénio-dependente.

O exame genital deve ser efectuado pois as alterações e morfometria peneanas podem ter importância, havendo estudos que demonstram que as dimensões peneanas diminuem após a PR devido a uma perda de trofismo nervoso e vascular [18]. Há também uma proporção significativa de alterações fibróticas que surgem após a PR e que é necessário excluir que não existiam antes da cirurgia [57].

Os **exames laboratoriais** aconselhados no estudo de uma DE são: doseamento da testosterona (livre, total ou biodisponível), perfil lipídico, glicémia, hemoglobina glicosada e PSA [58]. Quase todos têm também aplicação no estudo do doente antes da PR:

o perfil lipídico e o controlo glicémico para avaliar os factores de risco, o PSA que foi já determinado, tendo eventualmente levado ao diagnóstico e que é um forte preditivo da extensão da doença.

Quanto à determinação sistemática da testosterona, seja ela total, livre ou biodisponível, nestes doentes podem levantar-se algumas questões. Por um lado a possível influência de eventual terapêutica neo-adjuvante hormonal cujo efeito se situa bem para além da sua administração. Por outro lado o facto de que o diagnóstico de um eventual estado de hipogonadização tem neste doente contraindicação formal para ser corrigido devido à hormonodependência do CP. De qualquer maneira estas determinações podem dar-nos uma ideia da etiologia de uma eventual disfunção, podendo a sua determinação revestir-se de alguma utilidade.

Sabe-se que baixos níveis de testosterona total em doentes com carcinoma da próstata avançado (metastizado) predizem uma doença mais agressiva, com pior prognóstico e baixa resposta à terapêutica. A relação dos níveis hormonais nos casos de doença localizada é mais incerta. Há, no entanto, estudos que demonstram a correlação dos níveis séricos de testosterona com o estágio da doença e com a sua evolução após cirurgia.

Baixos níveis de testosterona foram observados com maior frequência em doentes com doença não confinada sendo um factor preditivo independente de extensão extraprostática, mas não de recidiva bioquímica [59].

Nos tumores mais agressivos, com um score de Gleason mais elevado, a testosterona parece estar mais baixa [60].

Após a ablação completa da próstata verificam-se algumas alterações hormonais: a LH, FSH, estradiol, testosterona total e livre aumentam, mas a DHT (dihidrotestosterona) baixa [61, 62].

Podendo inferir-se destes resultados que as alterações hormonais têm pouca influência na etiologia das disfunções sexuais pós-PR

Exames auxiliares de diagnóstico

O melhor método para avaliar o estado vascular peneano continua a ser a injeção intracavernosa de substâncias vasoactivas associado ou não ao estudo com Doppler [63].

Este tipo de injeção vai fazer parte de um programa de reabilitação e terapêutica, estando provado

que a aceitação é melhor em doentes que fazem o teste antes da cirurgia [64].

Os testes de rigidometria penéana com o rigiscan são difíceis de padronizar [65], mas podem ser efectuados em doentes em que se queiram avaliar as erecções nocturnas; por exemplo na exclusão de uma DE psicogénica aguda por trauma do diagnóstico ou da biópsia.

De referir que algumas vezes os dados dos diferentes testes e história do doente podem fornecer dados contraditórios [65].

IV. Avaliação intraoperatória

Após o doente ter escolhido o tratamento que melhor satisfaz as suas expectativas e prioridades, estabelecida a função sexual de base e ter-se já incentivado o doente para a necessidade de um programa de reabilitação sexual pós PR, que pode até já ter começado antes da própria cirurgia com a correcção de factores de risco, a avaliação da função sexual pode continuar mesmo durante o acto operatório.

Uma boa técnica cirúrgica e hemostase cuidadosa permitem a avaliação da extensão local do carcinoma e a sua relação com o rolo vaso-nervoso sendo essencial para ponderar uma cirurgia de preservação nervosa.

A identificação e preservação de vias de vascularização secundárias, como a artéria pudenda interna acessória, parece ter implicações clínicas pouco relevantes [25].

Várias estratégias têm sido exploradas na tentativa de melhorar as taxas de preservação da função sexual: cirurgia de preservação nervosa [66], utilização de lentes de ampliação, mapeamento intraoperatório dos nervos cavernosos [67], enxertos de nervo [68], técnicas poupando as vesículas seminais [69], etc.

PR com preservação nervosa

Se não for feita qualquer tentativa na preservação nervosa praticamente todos os doentes ficam impotentes.

A descrição da anatomia vascular por Walsh e Donker permitiu operar num campo com menos sangue e a identificação correcta do rolo vaso-ervoso e a sua preservação [66, 70].

A possibilidade de efectuar uma cirurgia com preservação nervosa depende de factores do próprio tumor ou seja a doença não pode estar localmente

avanzada devendo evitar-se as margens positivas. A antecipação da possibilidade de uma cirurgia deste tipo depende de um estadiamento pré-operatório correcto. Mas depende também da experiência do cirurgião e capacidade do hospital.

Os resultados funcionais deste tipo de cirurgia são significativamente melhores do que os da cirurgia em que não é tentada qualquer tipo de preservação.

De uma maneira geral observa-se que a manutenção da função erétil é proporcional ao número de feixes preservados. Embora os valores das diferentes séries não possam ser directamente comparados devido às diferentes metodologias de estudo: as taxas variam entre os 11 e os 90% nas preservações unilaterais, e entre os 31 e os 91% nas bilaterais (Quadro 2).

Por exemplo na série de 459 doentes de Geary [55] havia DE pré-operatória em 90% dos doentes, não sendo estes incluídos na análise.

Um factor associado à preservação nervosa é a idade: em indivíduos abaixo dos 50 anos as taxas de manutenção da função são independentes do facto de se preservar um ou dois feixes enquanto nos mais idosos tal não acontece. Entre os 50 e 60 anos as taxas de manutenção da potência dependem da extensão da preservação nervosa sendo significativamente maiores quando se preservam os dois feixes. Acima dos 65-70 anos os resultados são bastante inferiores: a preservação unilateral permite, na maioria dos casos apenas uma tumescência, insuficiente para uma relação sexual e a preservação bilateral permite a recuperação das erecções em apenas 22% dos casos [71]. Factos que levam alguns autores a questionar a oportunidade e utilidade de praticar uma cirurgia desta natureza em doentes acima dos 65 anos [72].

De qualquer modo a probabilidade de recuperação ao longo do tempo é bastante razoável se for feita uma preservação bilateral, e mais pobre se um dos feixes for ressecado. A lesão dos feixes sem ressecção apresenta um prognóstico com valores intermédios [53].

A recuperação da função erétil pode levar dois ou até mesmo três anos a acontecer, sendo a sequela da PR que mais tempo leva a estabelecer-se de uma forma definitiva.

Mapeamento intraoperatório dos nervos cavernosos

Uma ajuda à preservação nervosa é o mapeamento intraoperatório dos nervos através da estimu-

	n	NS unilat	NS bilat	
Quinlan et al. 1991 [73]	503	58% 90%	82% 91%	< 50 anos sig. = 50 unilat = bilat
Catalona et al. 1999 [74]	1870	47%	68%	
Gralnek et al. 2000 [75]	46	39%	–	
Rabbani et al. 2000 [53]	314	21%	50-60%	Suficiente para RS
Geary et al. 1995 [55]	51	15%	31%	(DE pré-op. de 90%)
Noldus et al. 2002 [76]	366	13-29%	50-60%	Suficiente para RS
Stanford et al. 2000 [12]	1291	41,4%	46%	Não NS - 34,4%
Walsh et al. 2000 [71]	64	–	72%	1/3 com Sildenafil
Fowler et al. 1995 [13]	Medicare	11%	–	1988-1990

Quadro II: Influência da preservação nervosa nas taxas de disfunção erétil pós prostatectomia radical. NS – preservação nervosa.

lação eléctrica e avaliação da resposta peneana em termos de diâmetro [77].

Embora o princípio seja lógico os resultados são algo contraditórios. Esperar-se-ia que a estimulação intra-operatória facilitasse a identificação e confirmasse a preservação dos nervos, mas dados da literatura são controversos.

A identificação dos nervos com electroestimuladores nervosos apresenta uma sensibilidade e uma especificidade ainda baixas quando comparadas com a identificação por um cirurgião experiente [78]. Além disso as dimensões do estimulador tornam difícil a sua utilização antes da remoção da peça ou em condições anatómicas desfavoráveis. A baixa especificidade não permite decidir quais as estruturas que podem ou não ser preservadas.

Tem uma utilidade limitada e controversa na previsão da capacidade erétil pós-operatória.

O benefício da preservação nervosa pode ser o resultado de uma selecção de doentes mais do que o resultado da técnica; doentes com DE prévia e tumores avançados são submetidos com menos frequência a PR com preservação nervosa.

Uma resposta à estimulação do rolo vaso-nerroso pode não corresponder à sua localização anatómica, havendo outros factores que influenciam o estado de tumescência peneana: anestesia, manipulação cirúrgica, etc [79, 80].

Estes resultados levam a supor que há outros factores responsáveis pela recuperação ou não da função erétil além da preservação dos nervos cavernosos, como sejam as alterações do pavimento pélvico durante a cirurgia.

Muitos destes doentes têm factores de risco cardiovasculares, insuficiência da artéria cavernosa e do mecanismo veno-oclusivo que podem ser agravados pela cirurgia e despertar uma DE, por exemplo a lesão da artéria pudenda acessória [24].

Como conclusão podemos afirmar que, até ao momento, a utilização de técnicas de mapeamento nervoso intraoperatório não provaram aumentar a função sexual após a cirurgia.

Enxerto de nervo sural

A solução para o dilema com que se depara frequentemente o cirurgião entre a radicalidade oncológica e a preservação da função sexual seriam as técnicas de enxertia nervosa após a ressecção dos feixes neurovasculares [81]. Esta abordagem deveria teoricamente preservar a função mesmo em casos de doença localmente avançada.

São, no entanto, técnicas de execução difícil e que, mesmo em mãos experientes, ainda não deram resultados satisfatórios.

As primeiras aproximações deste princípio foram os trabalhos de Quinlan [82] em ratos e os do grupo

de Scardino em humanos [68], com enxerto de nervo sural após ressecção dos nervos cavernosos. Nos doentes submetidos a este tipo de cirurgia não se observam respostas erécteis antes dos cinco meses e estas raramente são erecções rígidas que permitam uma relação sexual satisfatória [83]. Os benefícios do enxerto unilateral são ainda mais difíceis de avaliar pois a recuperação da capacidade eréctil pode ser devida ao nervo preservado e não ao enxertado.

Numa série mais recente de 30 doentes Chang et al. [84] conseguiram, após uma média de 23 meses de seguimento, 60% de respostas subjectivas e objectivas (avaliadas com Rigiscan), mas só em 13 doentes (43,3%) existia capacidade de penetração, necessitando seis deles da ajuda do sildenafil para manter uma relação sexual.

A probabilidade de manutenção de uma função sexual depende muito, e como é obvio, da **experiência do cirurgião**. Os melhores resultados aparecem nas séries em que a cirurgia foi efectuada por um único cirurgião e os piores em estudos multicêntricos [85]. Qualquer cirurgião deve realizar pelo menos uma ou duas PR semanais para efectuar uma técnica com uma preservação nervosa eficaz e a curva de aprendizagem é lenta mesmo nas melhores mãos [72]. Catalona nas primeiras 500 PR publicadas apresentou taxas de preservação da erecção de 61% enquanto entre as 1000 e 1500 esse número subiu para os 70% [74]. Noutros trabalhos a experiência do cirurgião, avaliada simplesmente pelo número de PRs efectuadas parece não ter influência no grau de satisfação sexual dos doentes [86].

V. Avaliação pós-operatória

Existem poucos indicadores que, no pós-operatório imediato, consigam prever a função sexual futura do doente, além da impressão subjectiva do cirurgião sobre a extensão da preservação nervosa.

A **análise anátomo-patológica da peça** pode dar alguma indicação ao doente sobre a sua função futura mas também neste campo há dados contraditórios. A penetração capsular e invasão das vesículas seminais foram apontadas em alguns estudos como indicando uma probabilidade duas vezes superior de disfunção eréctil [73], mas tal constatação pode ser devida apenas à selecção dos doentes e tumores aquando da cirurgia de preservação nervosa [87].

Noutro estudo o volume tumoral foi considerado como um factor preditivo independente na recuperação das erecções, sendo a invasão das vesículas seminais, gânglios linfáticos invadidos, margens cirúrgicas positivas e penetração capsular factores que não influenciavam tal recuperação [55]. Numa análise multivariável dos factores preditivos da recuperação das erecções após PR, Rabbani et al. [53] não encontraram qualquer relação com estes dados anátomo-patológicos.

Após a cirurgia o tempo vai ser o factor decisivo na recuperação, ou não, da função sexual mas há vários aspectos que devem ser tidos em conta.

A avaliação precoce da função residual deve ser efectuada, tentando determinar os danos causados pela cirurgia e o estabelecimento de um programa de reabilitação sexual eficaz.

É importante reconhecer quando termina a reabilitação, estando estabelecida a nova função e avaliar se esta função necessita algum tipo de ajuda.

Após o pós-operatório imediato, e logo que a condição física o permita, o doente deve ser incentivado à actividade sexual. Por vezes, e em alguns doentes, é conveniente que a continência urinária esteja recuperada antes de iniciar qualquer tentativa de reabilitação.

Reabilitação sexual pós-PR

Os benefícios de um programa de reabilitação sexual precoce reflectem-se no aumento das taxas de recuperação espontânea da função eréctil, no aumento da probabilidade de resposta à farmacoterapia oral com inibidores da PDE5, numa melhoria do estado psicológico do doente e na diminuição das alterações tróficas a nível peneano [88].

Deve estimular-se a actividade sexual precocemente e transmitir confiança ao doente. A avaliação deve ser feita um mês após a cirurgia e repetida trimestralmente.

A lubrificação com gel ou a aplicação de uma banda elástica suave pode ajudar alguns doentes.

Aceita-se que a reabilitação se deva fazer inicialmente com injeção intracavernosa de substâncias vasoactivas ou aparelho de vácuo [88]. Os doentes aceitam melhor este programa quando ele foi estabelecido previamente à cirurgia e se fez um teste de injeção antes da mesma [64].

Uma abordagem possível é a injeção intracavernosa de uma substância vasoactiva ou mistura de

várias [89] (mais frequentemente entre nós o alprostadil, numa dose que pode ser variável de doente para doente) três vezes por semana após a retirada da sonda vesical, durante três meses e após este período ensaiar um inibidor da PDE5 *on demand*.

Num estudo publicado por Gontero et al. em 2003 [90], este autor ensaiou o início das injeções intracavernosas vários intervalos após a PR e concluiu que o terceiro mês era a altura ideal para o começo deste programa. O início mais precoce acarretava uma maior taxa de complicações e abandonos e o mais tardio uma menor eficácia em termos de função futura.

A importância da administração destas substâncias deve-se ao facto de melhorarem a oxigenação do músculo liso cavernoso e tecido trabecular, promovendo a manutenção do trofismo das estruturas peneanas enquanto o doente não recupera a sua função. Um músculo hipóxico por longos períodos e um pénis com alterações fibróticas acarreta um prognóstico muito reservado em termos de recuperação da função erétil.

Avaliação da função sexual

Após o estabelecimento da nova função, e quando o benefício das injeções intracavernosas em termos de reabilitação tiver terminado, necessitamos caracterizar o novo estado do indivíduo. O período de tempo que deve decorrer até esta função (ou disfunção) estar definitivamente estabilizada é variável e depende de factores já enunciados (idade, função prévia, preservação nervosa), mas raramente acontece antes dos doze meses após a cirurgia e podendo chegar mesmos aos três anos. A história clínica do doente é novamente importante, devendo ser completada com os factos novos ocorridos após a cirurgia e alguns exames base para tentar elucidar o mecanismo da DE.

A maioria das DE pós-PR, ao contrário do que se poderia pensar, não são, na fase definitiva, de uma etiologia neurogénica, mas por perturbação do mecanismo venoclusivo [91, 92]. Num estudo publicado por Zelefsky et al. [93], em que se estudaram 98 doentes com disfunção erétil, pelo menos doze meses após PR, com injeção intracavernosa de substâncias vasoactivas e doppler peneano as etiologias identificadas foram: 52% de causa cavernosa (venoclusiva), 32% de tipo arteriogénico, 12% de causa neurogénica e 5% com mecanismos mistos.

As disfunções de causa cavernosa com comprometimento do mecanismo venoclusivo, por provável fibrose, são das mais difíceis de tratar.

O exame físico deve ser repetido regularmente após a PR, nomeadamente o exame do pénis.

Existem relatos pontuais da diminuição das dimensões peneanas após PR. Klein [94] propôs, através de um modelo com ratos, a hipótese deste encolhimento estar relacionando com a atrofia ou fibrose devido à deservação e apoptose.

Num estudo mais objectivo [95] verificou-se que estas dimensões são realmente afectadas; com valores relativos que chegam aos 19% no estado flácido e aos 22% em erecção, com máximos atingidos entre o quarto e oitavo mês após a cirurgia.

As alterações fibróticas peneanas, incluindo a Doença de La Peyronie são uma forma de DE que foi descrita esporadicamente após a PR. Até 10% da população geral com DE pode sofrer de Peyronie. Parece, no entanto, que este tipo de alterações são mais comuns após PR, embora haja poucos estudos que o comprovem de uma forma categórica. Outro tipo de alteração que pode ocorrer, embora numa percentagem baixa de casos, é a curvatura ventral por lesão uretral e da face ventral da túnica albugínea pela sonda vesical [96].

Estas alterações fibróticas podem ser o motivo de fracasso na utilização de terapêuticas farmacológicas para o tratamento da DE, em alguns homens.

Num estudo de Ciancio et al. [57], em 110 homens com DE pós-PR foram encontradas alterações fibróticas em 41% deles (11% do total de doentes submetidos a PR). As alterações mais frequentes eram curvaturas (93% dos doentes), 24% apresentavam apertos ao nível do corpo peneano (bandas circulares) e em 69% havia placas fibróticas palpáveis. Estas alterações desenvolveram-se em média onze meses após a cirurgia. Todos foram medicados com a terapêutica habitual para estas situações; Vitamina E, Colchicina e Potaba, tendo havido estabilização em metade deles, melhoria em 40% e agravamento em 10%. De referir que quase 90% dos doentes em que houve melhoria das lesões utilizavam regularmente aparelho de vácuo ou injeções intracavernosas.

A etiologia desta fibrose é desconhecida; a deservação leva a atrofia e fibrose e em casos extremos a placas, podendo os traumatismos do pénis desencadear ou agravar a situação. A associação

com a hipóxia e fibrose acentua mais uma vez a necessidade de se incentivarem medidas de reabilitação no pós-operatório.

São raros os estudos que avaliam predominantemente a **função orgástica** em homens submetidos a PR. Sabe-se que nos doentes com actividade sexual após PR, a ausência de orgasmo é rara [86, 97], podendo este existir mesmo sem erecção. Parece também que a probabilidade desta capacidade estar preservada e a satisfação global com a actividade sexual é maior quando se utilizam injeções intracavernosas [98].

Num artigo de Koeman et al. [99] foi avaliada a capacidade de experimentar orgasmo em 20 doentes submetidos a PR, através de uma entrevista e questionário. Todos referiram ter sensação orgástica. Em 55% dos interrogados houve diminuição da libido e excitabilidade; coexistindo, quase sempre, também na parceira. A diminuição do prazer foi referida em 70% e a maioria relacionaram esta diminuição com a ausência de ejaculação. A ausência das contracções da próstata e vesículas seminais, podem explicar o menor prazer sentido pelos doentes. Durante o orgasmo, houve referência a dor em 14% e a perda de urina aconteceu em 64% dos doentes, não existindo incontinência de esforço na maioria deles. Um aspecto prático será aconselhar os doentes a esvaziarem a bexiga antes da actividade sexual. Alguns homens caracterizaram o seu orgasmo como sendo mais “fino” e nenhum deles sentiu o ponto de não-retorno, que caracteriza o orgasmo em homens normais.

É relativamente comum estes doentes referirem que mesmo sem erecção conseguem atingir o orgasmo, adaptando-se muitas vezes a uma nova sexualidade.

O stress e ansiedade do doente e da parceira, em relação ao cancro em geral, com as preocupações relativas ao tratamento e dúvidas em relação às limitações físicas e dor, levam a que, quase sempre, a **libido** esteja diminuída no casal, e não só no doente. O aconselhamento e acompanhamento reveste-se aqui de particular importância.

Terapêutica

Após completo o programa delineado e quando a recuperação da função tenha estabilizado, podemos encarar as atitudes futuras já como terapêutica sintomática e não tanto como reabilitação.

O facto de dispormos actualmente de fármacos orais para a DE cómodos e seguros, leva-nos a utilizá-los como terapêutica de primeira linha.

A resposta ao **sildenafil** após a PR depende de vários factores, mas é significativamente menor do que noutros tipos de DE, com taxas globais que rondam os 30% [100]. As melhores taxas observam-se em doentes mais jovens e com preservação nervosa bilateral [101].

Uma ausência de resposta precoce não deve desencorajar a sua utilização, uma vez que a taxa de sucesso aumenta com o tempo decorrido desde a intervenção.

Alguns dos factores que influenciam a taxa de resposta são: a idade (maior eficácia em doentes mais jovens), extensão da preservação nervosa (respostas superiores quando é bilateral), estágio da doença (mais eficaz em estádios precoces), reabilitação (a probabilidade aumenta quando houve um programa prévio de reabilitação), intervalo desde a cirurgia (melhorando as taxas com o decorrer do tempo) [102].

Estão descritas respostas positivas em até 80% dos indivíduos jovens submetidos a cirurgia de preservação nervosa bilateral, utilizando a grande maioria a dose máxima de 100 mg [103]. Nos primeiros seis meses após a cirurgia a sua eficácia é muito limitada (26% nas melhores séries), aumentando após os 18 ou mesmo 24 meses (60%) [104].

A eficácia do sildenafil parece manter-se com o tempo: passados três anos do início da terapêutica, a maioria (71%) continua a responder embora um terço dos doentes que iniciaram com 50 mg tenha aumentado para a dose máxima. Dos 29% que abandonaram a terapêutica metade foi por recuperação da actividade erétil e os restantes por perda de eficácia [105].

Os **novos inibidores da PDE5** já comercializados (tadalafil e vardenafil) apresentam resultados preliminares animadores na DE pós-PR apresentando taxas de melhoria das erecções que rondam os 70% em alguns estudos seleccionados [106-109].

A **injecção intracavernosa de substâncias vasoactivas** continua a ser o método mais eficaz de ajudar o doente a ter erecções capazes para uma relação sexual satisfatória [98, 110, 111] (90% aos seis meses em homens com erecções normais antes da cirurgia), mas o inconveniente da forma de administração leva a uma taxa de abandono elevada (30 a 50% aos 12 meses).

A **aplicação intrauretral de PGE1** (alprostadiol) tem uma taxa de sucesso menor (cerca de 40%) mas alguns doentes preferem-na [112]. A utilização conjunta de alprostadiol intrauretral e sildenafil oral revelou-se eficaz como terapêutica de salvação nos doentes em que a terapêutica singular falhou e que não desejem tratamentos mais invasivos [113].

Os **aparelhos de vácuo** podem ser utilizados durante a fase de reabilitação e também como tratamento. São bastante eficazes, apesar de muitos doentes declinarem a sua utilização.

Se ao fim de dois anos as ereções espontâneas não forem recuperadas ou o tratamento sintomático farmacológico não for eficaz é lícito propor ao doente a aplicação de uma **prótese penéana**. Na população Medicare submetida a PR, 2,8% apresentavam, no ano 2000, uma prótese implantada [114]. Não há dados específicos na literatura sobre a qualidade de vida dos doentes com próteses após PR, mas sabe-se que é um método eficaz e preditível de restaurar a função erétil com elevadas taxas de satisfação por parte dos doentes e companheiras, que rondam os 85%.

Causam desilusão numa pequena percentagem de doentes devido a expectativas irrealistas quanto ao tamanho do pénis, sensibilidade e excitação.

Deve ser o último tratamento proposto ao doente pois a destruição do tecido cavernoso anula quaisquer outras opções futuras. O doente ideal para a sua colocação é aquele que apesar de uma DE grave, mantém a libido e mesmo a capacidade de atingir o orgasmo.

Seguimento

O seguimento do doente deve ser efectuado a longo prazo uma vez que a doença pode obrigar a terapêuticas complementares que afectem ainda mais a sua função sexual.

Uma das vantagens da PR é que fornecer dados histopatológicos precisos ao doente que procura a cura. Cerca de 50% dos doentes têm penetração capsular ou margens positivas, cujo significado é ainda indeterminado. Variando o número consoante as séries, alguns doentes têm doença recorrente aos cinco anos. Muitos homens necessitarão assim de algum tipo de terapêutica adjuvante, seja ela radio-terapia ou hormonoterapia, com os efeitos já referidos sobre a função sexual.

Por outro lado o homem vai envelhecer e com este envelhecimento surgem as alterações próprias

de uma síndrome de deficiência progressiva de androgénios, que afectam vários departamentos orgânicos. A melhoria das alterações na esfera sexual que se associam ao envelhecimento não são tão uniformes, após a reposição androgénica, como as que acontecem a outros níveis. Existem, hoje em dia, formulações de androgénios de administração cómoda que melhoram não só a função sexual, mas também os outros aspectos desta deficiência. A hormono-dependência do carcinoma da próstata contraindica a administração de androgénios. Haverá lugar nestes doentes, supostamente curados do seu carcinoma, a terapêutica de reposição hormonal? Passado quanto tempo? A resposta a estas questões não é fácil mas muitos autores afirmam que dois anos após a PR, e se não houver sinais de recidiva da doença, é segura a administração de androgénios.

Conclusão

A terapêutica curativa do carcinoma da próstata tem implicações profundas na sexualidade do homem e do casal. Um doente e um médico bem informados podem criar expectativas realistas sobre as alterações que se vão dar ao nível dos diversos aspectos da vida sexual. As técnicas terapêuticas e diagnósticas cada vez mais aperfeiçoadas permitem a elaboração de um prognóstico mais preciso, assumindo importância a avaliação prévia das variáveis que o influenciam.

O dilema entre a radicalidade terapêutica e qualidade de vida em terapêutica oncológica não tem uma solução fácil, mas a evolução do conhecimento permite que uma percentagem cada vez maior de doentes submetidos a PR recuperem uma actividade sexual satisfatória. A idade do doente, a função erétil prévia e a preservação nervosa durante a cirurgia são aspectos muito importantes na capacidade de recuperação, na resposta a um programa de reabilitação e eficácia de tratamentos para a DE. Mesmo doentes potentes após a cirurgia apresentam alterações marcadas da sua sexualidade que importa avaliar de uma forma cuidadosa e continuada.

Bibliografia

1. Crawford, E.D., *Epidemiology of prostate cancer*. Urology, 2003. **62**(6 Suppl 1): p. 3-12.
2. Gloeckler Ries, L.A., M.E. Reichman, D.R. Lewis, B.F. Hankey, and B.K. Edwards, *Cancer survival and inci-*

- dence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*, 2003. **8**(6): p. 541-52.
3. Partin, A.W., G.P. Murphy, and M.K. Brawer, *Report on Prostate Cancer Tumor Marker Workshop 1999*. Cancer, 2000. **88**(4): p. 955-63.
 4. Labrie, F., B. Candas, L. Cusan, J.L. Gomez, P. Diamond, R. Suburu, et al., *Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen*. *Urology*, 1996. **47**(2): p. 212-7.
 5. Murphy, G.P., N. Natarajan, J.E. Pontes, R.L. Schmitz, C. R. Smart, J.D. Schmidt, et al., *The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons*. *J Urol*, 1982. **127**(5): p. 928-34.
 6. Oesterling, J.E., *Early detection of prostate cancer. Decreasing the mortality rate*. *Minn Med*, 1996. **79**(4): p. 46-9.
 7. Whitmore, W.F., Jr. and A.R. Mackenzie, *Experiences with various operative procedures for the total excision of prostatic cancer*. *Cancer*, 1959. **12**(2): p. 396-405.
 8. Carroll, P.R., *Trends in prostate cancer mortality among black men and white men in the United States*. *Chu KC, Tarone RE, Freeman HP, Center to Reduce Cancer Health Disparities, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Cancer* 2003;97:1507-1516. *Urol Oncol*, 2003. **21**(6): p. 483-4.
 9. Schellhammer, P., *Clinical trials in prostate cancer*. *BJU Int*, 2003. **92**(3): p. 186-7.
 10. Schellhammer, P., A. Cockett, L. Boccon-Gibod, M. Gospodarowicz, A. Krongrad, I.M. Thompson, et al., *Assessment of endpoints for clinical trials for localized prostate cancer*. *Urology*, 1997. **49**(4A Suppl): p. 27-38.
 11. Steineck, G., F. Helgesen, J. Adolfsson, P.W. Dickman, J.E. Johansson, B.J. Norlen, et al., *Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(11): p. 790-6.
 12. Stanford, J.L., Z. Feng, A.S. Hamilton, F.D. Gilliland, R.A. Stephenson, J.W. Eley, et al., *Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study*. *Jama*, 2000. **283**(3): p. 354-60.
 13. Fowler, F.J., Jr., M.J. Barry, G. Lu-Yao, J. Wasson, A. Roman, and J. Wennberg, *Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey*. *Urology*, 1995. **45**(6): p. 1007-13; discussion 13-5.
 14. Meuleman, E.J. and P.F. Mulders, *Erectile function after radical prostatectomy: a review*. *Eur Urol*, 2003. **43**(2): p. 95-101; discussion -2.
 15. Hansen, M.V., C. Ertekin, L.E. Larsson, and K. Pedersen, *A neurophysiological study of patients undergoing radical prostatectomy*. *Scand J Urol Nephrol*, 1989. **23**(4): p. 267-73.
 16. Burnett, A.L., *Neuroprotection and nerve grafts in the treatment of neurogenic erectile dysfunction*. *J Urol*, 2003. **170**(2 Pt2): p. S31-4; discussion S4.
 17. Carrier, S., P. Zvara, L. Nunes, N.W. Kour, J. Rehman, and T.F. Lue, *Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat*. *J Urol*, 1995. **153**(5): p. 1722-7.
 18. User, H.M., J.H. Hairston, D.J. Zelner, K.E. McKenna, and K.T. McVary, *Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction*. *J Urol*, 2003. **169**(3): p. 1175-9.
 19. Leungwattanakij, S., T.J. Bivalacqua, M.F. Usta, D.Y. Yang, J.S. Hyun, H.C. Champion, et al., *Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum*. *J Androl*, 2003. **24**(2): p. 239-45.
 20. User, H.M., D.J. Zelner, K.E. McKenna, and K.T. McVary, *Microarray analysis and description of SMR1 gene in rat penis in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction*. *J Urol*, 2003. **170**(1): p. 298-301.
 21. Podlasek, C.A., C.M. Gonzalez, D.J. Zelner, H.B. Jiang, K.E. McKenna, and K.T. McVary, *Analysis of NOS isoform changes in a post radical prostatectomy model of erectile dysfunction*. *Int J Impot Res*, 2001. **13 Suppl 5**: p. S1-15.
 22. Burnett, A.L., *Rationale for cavernous nerve restorative therapy to preserve erectile function after radical prostatectomy*. *Urology*, 2003. **61**(3): p. 491-7.
 23. Droupy, S., A. Hessel, G. Benoit, P. Blanchet, A. Jardin, and F. Giuliano, *Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound*. *J Urol*, 1999. **162**(6): p. 1987-91.
 24. Mulhall, J.P. and R.J. Graydon, *The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy*. *Int J Impot Res*, 1996. **8**(2): p. 91-4.
 25. Blander, D.S., G.A. Broderick, S.B. Malkowicz, K.N. Van Arsdalen, and A.J. Wein, *Retrospective review of flow patterns following retropubic prostatectomy*. *Int J Impot Res*, 1999. **11**(6): p. 309-13; discussion 13-4.
 26. Polascik, T.J. and P.C. Walsh, *Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function*. *J Urol*, 1995. **154**(1): p. 150-2.
 27. Reiner, W.G. and P.C. Walsh, *An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery*. *J Urol*, 1979. **121**(2): p. 198-200.
 28. Walsh, P.C., *Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach*. *NCI Monogr*, 1988(7): p. 133-7.
 29. Roumeguere, T., R. Bollens, M. Vanden Bossche, D. Rochet, D. Bialek, P. Hoffman, et al., *Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches*. *World J Urol*, 2003. **20**(6): p. 360-6.
 30. Guillonnet, B., X. Cathelineau, J.D. Doublet, H. Baumert, and G. Vallancien, *Laparoscopic radical pros-*

- tatectomy: assessment after 550 procedures. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002. **43**(2): p. 123-33.
31. Guillonneau, B., X. Cathelineau, J.D. Doublet, and G. Vallancien, *Laparoscopic radical prostatectomy: the lessons learned*. *J Endourol*, 2001. **15**(4): p. 441-5; discussion 7-8.
 32. Walsh, P.C., *Prospective comparison of radical retro-pubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience*. *J Urol*, 2003. **170**(1): p. 318-9.
 33. Menon, M., A. Shrivastava, R. Sarle, A. Hemal, and A. Tewari, *Vattikuti Institute Prostatectomy: a single-team experience of 100 cases*. *J Endourol*, 2003. **17**(9): p. 785-90.
 34. Scolieri, M.J. and M.I. Resnick, *The technique of radical perineal prostatectomy*. *Urol Clin North Am*, 2001. **28**(3): p. 521-33.
 35. Ruiz-Deya, G., R. Davis, S.K. Srivastav, M.W. A, and R. Thomas, *Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome*. *J Urol*, 2001. **166**(2): p. 581-6.
 36. Anastasiadis, A.G., L. Salomon, R. Katz, A. Hoznek, D. Chopin, and C.C. Abbou, *Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome*. *Urology*, 2003. **62**(2): p. 292-7.
 37. Hara, I., G. Kawabata, H. Miyake, S. Hara, M. Fujisawa, H. Okada, et al., *Feasibility and usefulness of laparoscopic radical prostatectomy: Kobe University experience*. *Int J Urol*, 2002. **9**(11): p. 635-40.
 38. Katz, R., L. Salomon, A. Hoznek, A. de la Taille, D. Vordos, A. Cicco, et al., *Patient reported sexual function following laparoscopic radical prostatectomy*. *J Urol*, 2002. **168**(5): p. 2078-82.
 39. Hoznek, A., L. Salomon, L.E. Olsson, P. Antiphon, F. Saint, A. Cicco, et al., *Laparoscopic radical prostatectomy. The Creteil experience*. *Eur Urol*, 2001. **40**(1): p. 38-45.
 40. Robinson, J.W., M.S. Dufour, and T.S. Fung, *Erectile functioning of men treated for prostate carcinoma*. *Cancer*, 1997. **79**(3): p. 538-44.
 41. Incrocci, L., A.K. Slob, and P.C. Levendag, *Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(3): p. 681-93.
 42. Incrocci, L. and A.K. Slob, *Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer*. *Urology*, 2002. **60**(1): p. 1-7.
 43. Mirone, V., C. Imbimbo, A. Palmieri, N. Longo, and F. Fusco, *Erectile dysfunction after surgical treatment*. *Int J Androl*, 2003. **26**(3): p. 137-40.
 44. Litwin, M.S., S.C. Flanders, D.J. Pasta, M.L. Stoddard, D.P. Lubeck, and J.M. Henning, *Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE*. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*. *Urology*, 1999. **54**(3): p. 503-8.
 45. Turner, S.L., K. Adams, C.A. Bull, and M.P. Berry, *Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation*. *Urology*, 1999. **54**(1): p. 124-9.
 46. Sethi, A., N. Mohideen, L. Leybovich, and J. Mulhall, *Role of IMRT in reducing penile doses in dose escalation for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(4): p. 970-8.
 47. Vale, J., *Erectile dysfunction following radical therapy for prostate cancer*. *Radiother Oncol*, 2000. **57**(3): p. 301-5.
 48. Stock, R.G., J. Kao, and N.N. Stone, *Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer*. *J Urol*, 2001. **165**(2): p. 436-9.
 49. Merrick, G.S., K.E. Wallner, and W.M. Butler, *Management of sexual dysfunction after prostate brachytherapy*. *Oncology (Huntingt)*, 2003. **17**(1): p. 52-62; discussion, 7-70, 3.
 50. Robinson, J.W., S. Moritz, and T. Fung, *Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(4): p. 1063-8.
 51. Feldman, H.A., I. Goldstein, D.G. Hatzichristou, R.J. Krane, and J.B. McKinlay, *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. *J Urol*, 1994. **151**(1): p. 54-61.
 52. Martin-Morales, A., J.J. Sanchez-Cruz, I. Saenz de Tejada, L. Rodriguez-Vela, J.F. Jimenez-Cruz, and R. Burgos-Rodriguez, *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study*. *J Urol*, 2001. **166**(2): p. 569-74; discussion 74-5.
 53. Rabbani, F., A.M. Stapleton, M.W. Kattan, T.M. Wheeler, and P.T. Scardino, *Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy*. *J Urol*, 2000. **164**(6): p. 1929-34.
 54. Zisman, A., D. Leibovici, J. Kleinmann, A. Cooper, Y. Siegel, and A. Lindner, *The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment*. *J Urol*, 2001. **166**(6): p. 2242-6.
 55. Geary, E.S., T.E. Dendinger, F.S. Freiha, and T.A. Stamey, *Nerve sparing radical prostatectomy: a different view*. *J Urol*, 1995. **154**(1): p. 145-9.
 56. Oefelein, M.G., *Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration*. *J Urol*, 1998. **160**(5): p. 1685-8.
 57. Ciancio, S.J. and E.D. Kim, *Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy*. *BJU Int*, 2000. **85**(1): p. 101-6.
 58. Andersson, K.E., E. Becher, B. Hendry, U. Jonas, Y.C. Kim, R. Krane, et al. *Recommendations of the 1st International Scientific Committee on the: Evaluation and Treatment of Erectile Dysfunction*. in *1st International Consultation on Erectile Dysfunction*. 2000. Paris: WHO.

59. Massengill, J.C., L. Sun, J.W. Moul, H. Wu, D.G. McLeod, C. Amling, et al., *Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy*. J Urol, 2003. **169**(5): p. 1670-5.
60. Hoffman, M.A., W.C. DeWolf, and A. Morgentaler, *Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?* J Urol, 2000. **163**(3): p. 824-7.
61. Madersbacher, S., G. Schatzl, C. Bieglmayer, W.J. Reiter, C. Gassner, P. Berger, et al., *Impact of radical prostatectomy and TURP on the hypothalamic-pituitary-gonadal hormone axis*. Urology, 2002. **60**(5): p. 869-74.
62. Miller, L.R., A.W. Partin, D.W. Chan, D.J. Bruzek, A.S. Dobs, J.I. Epstein, et al., *Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels*. J Urol, 1998. **160**(2): p. 449-53.
63. Zimmern, P.E., J. Kaswick, and G.E. Leach, *How potent is potent before nerve sparing radical retropubic prostatectomy?* J Urol, 1995. **154**(3): p. 1100-1.
64. Leuret, T., J.M. Herve, L. Yonneau, A. Colau, Z. Kasardjian, P. Barre, et al., *[Erectile dysfunction after radical prostatectomy: value of preoperative programming of intracavernous injections]*. Prog Urol, 1999. **9**(3): p. 483-8.
65. Zimmern, P., G.E. Leach, J. Yao, and G. Wolde-Tsadiq, *[Criteria of Rigiscan normalcy in aged men]*. Prog Urol, 1999. **9**(1): p. 37-44.
66. Lue, T.F., T. Takamura, R.A. Schmidt, and E.A. Tanagho, *Potential preservation of potency after radical prostatectomy*. Urology, 1983. **22**(2): p. 165-7.
67. Lue, T.F., C.A. Gleason, G.B. Brock, P.R. Carroll, and E.A. Tanagho, *Intraoperative electrostimulation of the cavernous nerve: technique, results and limitations*. J Urol, 1995. **154**(4): p. 1426-8.
68. Kim, E.D., P.T. Scardino, O. Hampel, N.L. Mills, T.M. Wheeler, and R.K. Nath, *Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy*. J Urol, 1999. **161**(1): p. 188-92.
69. John, H. and D. Hauri, *Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence*. Urology, 2000. **55**(6): p. 820-4.
70. Walsh, P.C., H. Lepor, and J.C. Eggleston, *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations*. Prostate, 1983. **4**(5): p. 473-85.
71. Walsh, P.C., P. Marschke, D. Ricker, and A.L. Burnett, *Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy*. Urology, 2000. **55**(1): p. 58-61.
72. Montorsi, F. and A.L. Burnett, *Erectile dysfunction after radical prostatectomy*. BJU Int, 2004. **93**(1): p. 1-2.
73. Quinlan, D.M., J.I. Epstein, B.S. Carter, and P.C. Walsh, *Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles*. J Urol, 1991. **145**(5): p. 998-1002.
74. Catalona, W.J., G.F. Carvalhal, D.E. Mager, and D.S. Smith, *Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 433-8.
75. Gralnek, D., H. Wessells, H. Cui, and B.L. Dalkin, *Differences in sexual function and quality of life after nerve sparing and nonnerve sparing radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 2000. **163**(4): p. 1166-9; discussion 9-70.
76. Noldus, J., U. Michl, M. Graefen, A. Haese, P. Hammerer, and H. Huland, *Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy*. Eur Urol, 2002. **42**(2): p. 118-24.
77. Rehman, J., G.J. Christ, A. Kaynan, D. Samadi, and J. Fleischmann, *Intraoperative electrical stimulation of cavernosal nerves with monitoring of intracorporeal pressure in patients undergoing nerve sparing radical prostatectomy*. BJU Int, 1999. **84**(3): p. 305-10.
78. Walsh, P.C., P. Marschke, W.J. Catalona, H. Lepor, S. Martin, R.P. Myers, et al., *Efficacy of first-generation Cavermap to verify location and function of cavernous nerves during radical prostatectomy: a multi-institutional evaluation by experienced surgeons*. Urology, 2001. **57**(3): p. 491-4.
79. Kim, H.L., D.S. Stoffel, D.A. Mhoon, and C.B. Brendler, *A positive caver map response poorly predicts recovery of potency after radical prostatectomy*. Urology, 2000. **56**(4): p. 561-4.
80. Holzbeierlein, J., M. Peterson, and J.J. Smith, *Variability of results of cavernous nerve stimulation during radical prostatectomy*. J Urol, 2001. **165**(1): p. 108-10.
81. Scardino, P.T. and E.D. Kim, *Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy*. Urology, 2001. **57**(6): p. 1016-9.
82. Quinlan, D.M., R.J. Nelson, and P.C. Walsh, *Cavernous nerve grafts restore erectile function in denervated rats*. J Urol, 1991. **145**(2): p. 380-3.
83. Kim, E.D., R. Nath, K.M. Slawin, D. Kadmon, B.J. Miles, and P.T. Scardino, *Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up*. Urology, 2001. **58**(6): p. 983-7.
84. Chang, D.W., C.G. Wood, S.S. Kroll, A.A. Youssef, and R.J. Babaian, *Cavernous nerve reconstruction to preserve erectile function following non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a prospective study*. Plast Reconstr Surg, 2003. **111**(3): p. 1174-81.
85. Kao, T.C., D.F. Cruess, D. Garner, J. Foley, T. Seay, P. Friedrichs, et al., *Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 858-64.
86. Hollenbeck, B.K., R.L. Dunn, J.T. Wei, J.E. Montie, and M.G. Sanda, *Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument*. J Urol, 2003. **169**(4): p. 1453-7.

87. Catalona, W.J. and S.W. Bigg, *Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients*. J Urol, 1990. **143**(3): p. 538-43; discussion 44.
88. McCullough, A.R., *Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy*. Urol Clin North Am, 2001. **28**(3): p. 613-27.
89. Chao, R. and D.E. Clowers, *Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction*. Arch Phys Med Rehabil, 1994. **75**(3): p. 276-8.
90. Gontero, P., F. Fontana, A. Bagnasacco, M. Panella, E. Kocjancic, G. Pretti, et al., *Is there an optimal time for intracavernous prostaglandin E1 rehabilitation following nonnerve sparing radical prostatectomy? Results from a hemodynamic prospective study*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 2166-9.
91. Kawanishi, Y., K.S. Lee, K. Kimura, K. Kojima, A. Yamamoto, and A. Numata, *Effect of radical retropubic prostatectomy on erectile function, evaluated before and after surgery using colour Doppler ultrasonography and nocturnal penile tumescence monitoring*. BJU Int, 2001. **88**(3): p. 244-7.
92. Kim, E.D., D. Blackburn, and K.T. McVary, *Post-radical prostatectomy penile blood flow: assessment with color flow Doppler ultrasound*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 2): p. 2276-9.
93. Zelefsky, M.J.; J.F. Eid, *Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(1): p. 129-33.
94. Klein, L.T., M.I. Miller, R. Buttyan, A.J. Raffo, M. Burchard, G. Devris, et al., *Apoptosis in the rat penis after penile denervation*. J Urol, 1997. **158**(2): p. 626-30.
95. Fraiman, M.C., H. Lepor, and A.R. McCullough, *Changes in Penile Morphometrics in Men with Erectile Dysfunction after Nerve-Sparing Radical Retropubic Prostatectomy*. Mol Urol, 1999. **3**(2): p. 109-15.
96. Grossfeld, G.D., D.A. Ginsberg, and S.D. Boyd, *Ventral penile curvature following radical pelvic surgery: a variant of urethral manipulation syndrome*. Urology, 1995. **46**(5): p. 707-9.
97. Van Der Aa, F., S. Joniau, D. De Ridder, and H. Van Poppel, *Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2003. **6**(1): p. 61-5.
98. Soderdahl, D.W., J.B. Thrasher, and K.L. Hansberry, *Intracavernosal drug-induced erection therapy versus external vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction*. Br J Urol, 1997. **79**(6): p. 952-7.
99. Koeman, M., M.F. van Driel, W.C. Schultz, and H.J. Mensink, *Orgasm after radical prostatectomy*. Br J Urol, 1996. **77**(6): p. 861-4.
100. Blander, D.S., R.F. Sanchez-Ortiz, A.J. Wein, and G.A. Broderick, *Efficacy of sildenafil in erectile dysfunction after radical prostatectomy*. Int J Impot Res, 2000. **12**(3): p. 165-8.
101. Zippe, C.D., F.M. Jhaveri, E.A. Klein, S. Kedia, F.F. Pasqualotto, A. Kedia, et al., *Role of Viagra after radical prostatectomy*. Urology, 2000. **55**(2): p. 241-5.
102. Feng, M.I., S. Huang, J. Kaptein, J. Kaswick, and S. Aboseif, *Effect of sildenafil citrate on post-radical prostatectomy erectile dysfunction*. J Urol, 2000. **164**(6): p. 1935-8.
103. Zippe, C.D., A.W. Kedia, K. Kedia, D.R. Nelson, and A. Agarwal, *Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra)*. Urology, 1998. **52**(6): p. 963-6.
104. Zagaja, G.P., D.A. Mhoon, J.E. Aikens, and C.B. Brendler, *Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy*. Urology, 2000. **56**(4): p. 631-4.
105. Raina, R., M.M. Lakin, A. Agarwal, R. Sharma, K.K. Goyal, D.K. Montague, et al., *Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up*. Urology, 2003. **62**(1): p. 110-5.
106. Ormrod, D., S.E. Easthope, and D.P. Figgitt, *Vardenafil*. Drugs Aging, 2002. **19**(3): p. 217-27; discussion 28-9.
107. Keating, G.M. and L.J. Scott, *Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction*. Drugs, 2003. **63**(23): p. 2673-703.
108. Brock, G., A. Nehra, L.I. Lipshultz, G.S. Karlin, M. Gleave, M. Seger, et al., *Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1278-83.
109. Gresser, U. and C.H. Gleiter, *Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil—review of the literature*. Eur J Med Res, 2002. **7**(10): p. 435-46.
110. Rodriguez Vela, L., A. Gonzalvo Ibarra, A. Bono Arino, J. Benejam Gual, J.M. Cuesta Presedo, and L.A. Rioja Sanz, *[Erectile dysfunction after radical prostatectomy. Etiopathology and treatment]*. Actas Urol Esp, 1997. **21**(9): p. 909-21.
111. Baniel, J., S. Israilov, E. Segenreich, and P.M. Livne, *Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy*. BJU Int, 2001. **88**(1): p. 58-62.
112. Costabile, R.A., M. Spevak, I.J. Fishman, F.E. Govier, W.J. Hellstrom, R. Shabsigh, et al., *Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy*. J Urol, 1998. **160**(4): p. 1325-8.
113. Nehra, A., M.L. Blute, D.M. Barrett, and R.B. Moreland, *Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy*. Int J Impot Res, 2002. **14** Suppl 1: p. S38-42.
114. Benoit, R.M., M.J. Naslund, and J.K. Cohen, *Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population*. Urology, 2000. **56**(1): p. 116-20.