

Doença de Peyronie – Novos horizontes no Tratamento

Leonardo de Souza Alves MD*

Procriar – Instituto de Urologia e Andrologia - Belo Horizonte, MG

ABSTRACT

Peyronie's disease (PD) is a pathology causing Erectile Dysfunction (ED) there's still uncertain etiology, but cause the patient's penis shaft deformity due to calcification plaque. This change in anatomy make the intercourse difficult and sometimes impossible. Several treatments are available, including the use of penile prosthesis, the plicature surgery of the corpus cavernosum and more recently the use of collagenase injection in calcified plaque, use of low intensity shockwave therapy and stem cell therapy. All newest treatments have objective to restore sexual function minimizing the shortening of the shaft and restore the erectile function.

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Rua da Bahia, 2696
Cj. 1303 – CEP: 30160-012
Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: procriar@gmail.com

Palavras-Chave:

Peyronie Disease, Erectile Dysfunction, Collagenase Clostridium Histolyticum

INTRODUÇÃO

A Doença de Peyronie (DP) é patologia frequente na medicina sexual. De causa incerta, mas com várias teorias, determina deformidade no pênis quando em ereção, com curvatura que dificulta ou impede o ato sexual normal. O surgimento de nódulos no interior do pênis, sem causa aparente, gera grande desconforto para os pacientes, tanto físico, como psicológico. Novos tratamentos visam restaurar a anatomia do pênis, com o mínimo de efeitos colaterais.

DOENÇA DE PEYRONIE

A Doença de Peyronie (DP), foi descrita em 1743 pelo médico francês François Gigot de La Peyronie. Apresenta se com curvatura no pênis, em ereção, de causa desconhecida, que

determina tanto desconforto físico, como psicológico. Pode inclusive impossibilitar o intercurso sexual. Tem prevalência entre 3 a 8% da população masculina, sendo mais frequente entre os 50 a 60 anos ^(1,2,3,12,13). Uma característica comum dos pacientes com Doença de Peyronie (DP) e também dos pacientes com Disfunção Erétil (DE), é que, muitas vezes a maioria dos homens acometidos preferem permanecer sem tratamento do que abordar o problema ^(1,2,3,5).

Na literatura existem várias teorias para surgimento da lesão. Dentre elas, a mais aceita é de micro fraturas nos corpos cavernosos (CV), durante a vida sexual desse paciente ^(1,2,3,4,33). Essas micro fraturas teriam surgido durante as relações sexuais, mas sem importância clínica ou sem o devido diagnóstico. Essas micro lesões nos CV permitiriam

o extravasamento de sangue entre o corpo cavernoso e a fina camada da túnica albugínea, que os envolve. Ao longo do tempo, esse coágulo localizado sofreria ação várias células do processo inflamatório como: mastócitos, TGF beta1, miofibroblastos e plaquetas^(1,3,4). A deposição desestruturada e desorganizada de fibras colágenas nesse processo cicatricial errático desenvolveria calcificação e retração da área acometida e consequente curvatura do CV^(1,2,3,4). Vários trabalhos científicos associam a DP a outras condições clínicas como: diabetes, câncer de próstata, etilismo, tabagismo, contratura de Dupuytren^(1,2,3,13,18).

Nos trabalhos de Mulhall e at, foi observado que as áreas mais propícias as micro fraturas e consequente curvatura são principalmente a região dorsal do pênis, com até 72% dos casos, a região ventral com 17% e lateral com 11% das lesões⁽³⁾. Em relação ao grau de curvatura, a média encontrada é de 42 ± 22 graus⁽³⁾. Também observou-se que 12% dos pacientes com curvatura melhoram espontaneamente, sem nenhum tratamento. Já em 40% dos pacientes a curvatura se estabiliza, ou seja, interrompe o processo, mas permanece a deformidade. Já em 48% dos pacientes a curvatura piora gradativamente com o tempo, geralmente, num prazo de 1 ano⁽³⁾.

Os pacientes com PD apresentam nódulos palpáveis na haste peniana, mas não visíveis em estado de flacidez. Porém, na fase de ereção, começam a apresentar curvatura direcionada para onde está localizada a placa calcificada. Pode se observar também, além da curvatura, o encurtamento e afinamento do pênis. Importante salientar que no período, denominado fase aguda, quando ainda persiste a dor, que os tratamentos ministrados nesse período são menos fortuitos^(1,2,3,8,9,24,33). É muito importante em qualquer das fases da PD, assistir ao paciente e apoiá-lo, pois geralmente os pacientes são depressivos e muito preocupados com o futuro da função sexual^(1,2,5,24).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PD é clínico. No entanto é importante a realização de exames complementares para decidir qual o tratamento a ser indicado. Informações em relação ao grau de curvatura e sobre a função erétil servem para fundamentar a conduta. Podemos usar atualmente de fotografias “selfie” do pênis em ereção, sempre em 2 posições diferentes. A realização de exame de ultra som com Doppler arterial peniano, após o uso de drogas vaso ativas, para avaliarmos a fase arterial e venosa, além do grau de curvatura do pênis. Com essas informações os pacientes podem ser encaminhados para o tratamento mais adequado.

TERAPÊUTICA

O tratamento do paciente já inicia no primeiro contato. Os pacientes com PD tem o fator psicológico já bastante afetado. São geralmente pacientes depressivos e com baixa auto-estima^(3,5,33). É importante informar ao paciente que a doença que ele tem não é um câncer de pênis; e que com a terapêutica disponível, provavelmente, o paciente retornará a vida sexual satisfatória^(1,2,3,5,8).

Até pouco tempo, dispúnhamos em nosso arsenal terapêutica drogas orais e injetáveis como: vitamina E, carnitina, pentoxofilina, colchicina, paraminobenzoato de potássio (Potaba), tamoxifen, verapamil, interferon, que foram utilizados durante anos, com razoáveis resultados^(1,2,3,14,15,16,17). Mas de acordo com os últimos trabalhos e os “guidelines” da American Urologic Association (AUA) e da European Association of Urology (EAU), não mostram nível de evidência que justifiquem o seu uso^(1,2,14,15,16,17,18,24).

O tratamento cirúrgico, seja talvez o mais utilizado, por diversos fatores. Ele tem por objetivo retificar a haste peniana, até um grau aceitável, para que permita o intercuro sexual, sem dor para o paciente e parceira (o) sexual^(1,2,6,7,8,11,18,20,24). Com a cirurgia o paciente tem resultados mais imediatos. É importante ter ideia da função erétil do pênis, pois não justifica uma correção cirúrgica da curvatura se o paciente não tem ereção peniana suficiente para o ato sexual.

Se o paciente tem ereção normal, apesar da curvatura, pode se utilizar a correção por técnicas de Plicatura da Túnica Albugínea (TAP) ou Técnica de Nesbit. Nesse primeiro procedimento o CV “normal” é tracionado através de suturas na túnica albugínea, redirecionando a haste peniana. O procedimento é relativamente simples, com taxa de sucesso aceitável. Já na segunda técnica (Nesbit) o CV “normal” é excisado em cunha, contra lateral a placa calcificada e suturado, causando a retificação da haste. Não se resseca a placa nesses procedimentos. O inconveniente dessas técnicas é o encurtamento do comprimento do pênis, que tem relação direta com o grau de curvatura, além de dor local devido aos fios de sutura utilizados na cirurgia^(1,2,6,7,8,18,19,33).

O uso de enxerto (graft) é outra opção no tratamento cirúrgico. É realizado após o procedimento de cavernoplastia. Podem ser utilizada para reconstituição enxertos de: mucosa oral, de pericárdio bovino, aponeurose e material sintético. Após a excisão da placa calcificada (PEG), é colocado o enxerto preenchendo o CV fibrosado. A técnica necessita de maior dissecação da região acometida, muitas vezes com manipulação do feixe vaso-nervoso, com a retirada da placa

calcificada e reconstrução com o enxerto. Os resultados são satisfatórios, e geralmente, não tem o inconveniente redução da haste peniana. O receio nesse procedimento é não conseguir preservar o feixe vasculho nervoso em determinados casos, com diminuição da sensibilidade e da ereção peniana, nos primeiros meses do procedimento (1,2,3,6,8,9,11,18,19,20,24,33).

Para os pacientes com curvaturas complexas, mais de uma curvaturana haste peniana ou com disfunção erétil já estabelecida, uma opção viável é o uso de próteses penianas maleáveis ou infláveis (1,2,3,24,25,26,33). Elas visam resolver a DP e reestabelecer a função de ereção, sem a perda do tamanho do pênis. As próteses penianas infláveis, apresentam melhores resultados em relação as próteses maléaveis, no entanto, o custo muitas vezes é proibitivo (1,2,3,6,7,8,26,30,31,32,33). Vários trabalhos são descritos com o sucesso, dificuldades técnicas e relatando o remodelamento “modeling” do pênis, com correção da curvatura e da ereção (1,2,3,6,7,18,24,25,26,30,31,32,33).

COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM (CCH)

No entanto, com liberação pelo FDA há aproximadamente 3 anos do uso da Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH), a abordagem da DP, mudou. Após de estudos como o IMPRESS 1 e IMPRESS 2, onde foram analisados 417 e 415 pacientes com diagnóstico de PD com grau de curvatura que variavam entre 30 a 90 graus (27). Durante 6 semanas foram submetidos a 8 injeções sobre as placas calcificadas, com intervalos de 24 a 72 horas, divididos em 2 ciclos; e remodelamento “modeling” do pênis. Os resultados do CCH foram muito superiores ao grupo que usou placebo, o que levou a AUA e dar grau de evidência “A” para essa medicação, enquanto nenhuma outra terapêutica para DP tem essa classificação, determinando um novo horizonte no tratamento (1,11, 23,24,27,28).

A CCH tem como maiores atrativos não ser um procedimento cirúrgico e por não diminuir o comprimento do pênis. No entanto não está indicada para deformidades tipo “hourglass” ou para curvaturas ventrais (23,27,28). Alguns efeitos colaterais são relatados como hematomas, principalmente em pacientes em uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários e fratura da placa calcificada. Conforme recente trabalho publicado pela Sexual Medicine Society of North American (SMSNA), onde serviços de referência com o uso de CCH, observaram essas ocorrências clínicas. Na maioria dos casos foram tratadas de forma conservadora, com curativo compressivo e resfriamento (29). O alto custo da medicação ainda é um fator limitante para o uso irrestrito da CCH, mesmo

nos Estados Unidos e países da Europa. Além de alguns países não terem a comercialização liberada pelos órgãos oficiais (1,23,24,27,28). Importante salientar que o resultado não é imediato como o da cirurgia, o que para alguns pacientes pode ser visto como falha do tratamento. Pode-se aguardar até um ano após o uso da colagenase para observar o resultado final.

O FUTURO DA DP

Os tratamentos cirúrgicos, qualquer que sejam as técnicas, são ainda os mais utilizados. Apresentarão melhores resultados de acordo com a experiência técnica de cada serviço urológico.

Vários trabalhos, em andamento avaliam o efeito benéfico da Terapia de Ondas de Choque de baixa intensidade (shockwave therapy). O objetivo diminuir a curvatura peniana. Vários trabalhos em andamento buscam evidenciar o efeito benéfico da litotripsia de baixa intensidade com o objetivo de diminuir a curvatura peniana. Lue et al, tem estudado essa técnica mas ainda com resultados iniciais (21). Observa-se que com baixa intensidade pode ocorrer uma diminuição da placa, estimular a angiogênese e aumentar a concentração de óxido nítrico no CV. No entanto o receio é que a intensidade da energia possa causar piora na fibrose peniana. Esse receio advém do princípio do ultrassom ser capaz de quebrar pedras. Porém a energia utilizada nesses procedimentos é muito menor. Atualmente vários diferentes protocolos visam identificar qual a melhor frequência, número de sessões e intensidade das ondas (21).

O uso de células tronco, “Stem Cells”, no tratamento de Doença de Peyronie, tem recebido especial atenção da classe científica, com resultados promissores, mas também iniciais. Pequenos grupos tem observado estímulo a angiogênese e reestruturação da anatomia do CV, após a infiltração das células coletadas e “cultivadas” da gordura abdominal do próprio paciente. (21,22,23,24).

Essas novas tecnologias esbarram na fronteira do “novo” que tem que ser confirmado e do “caro” não acessível a toda a população.

CONCLUSÃO

A Doença de Peyronie é uma entidade com frequência não desprezível na população. Ainda com fator etiológico incerto, o que torna a abordagem terapêutica repleta de alternativas. O diagnóstico é clínico, mas os exames complementares definem o melhor a conduta. Pode se dizer que atualmente que quando bem indicado o tratamento, pode restaurar a função sexual, na maioria dos casos. O importante é oferecer aos pacientes a oportunidade de ter a função sexual de acordo com disponibilidade de recursos. A CCH é atualmente o padrão ouro no tratamento da Doença de Peyronie.

REFERÊNCIAS

1. Nehra, Ajay, et al. "Peyronie's disease: AUA guideline." *The Journal of urology* 194.3 (2015): 745-753.
2. Taylor, Frederick L., and Laurence A. Levine. "Peyronie's disease." *Urologic Clinics of North America* 34.4 (2007): 517-534.
3. Mulhall, J P., Jonathan Schiff, and Patricia Guhring. "An analysis of the natural history of Peyronie's disease." *The Journal of urology* 175.6 (2006): 2115-2118.
4. Graziottin, Túlio M. "The pathophysiology of Peyronie's disease: beyond the Smith's space." *International braz j urol* 41.6 (2015): 1040-1042.
5. Nelson, Christian J., et al. "The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease." *The journal of sexual medicine* 5.8 (2008): 1985-1990.
6. Taylor, Frederick L., and Laurence A. Levine. "Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: Longterm follow up." *The journal of sexual medicine* 5.9 (2008): 2221-2228.
7. Levine, Laurence A., and Arthur L. Burnett. "Standard operating procedures for Peyronie's disease." *The journal of sexual medicine* 10.1 (2013): 230-244.
8. Smith, J. F., T. J. Walsh, and T. F. Lue. "Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment." *International journal of impotence research* 20.5 (2008): 445-459.
9. Gelbard, M. K., F. Dorey, and K. James. "The natural history of Peyronie's disease." *The Journal of urology* 144.6 (1990): 1376-1379.
10. Gelbard, Martin, et al. "Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies." *The Journal of urology* 190.1 (2013): 199-207.
11. Wimpissinger, Florian, et al. "10 Years' Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease: Does Time Matter?." *The journal of sexual medicine* 13.1 (2016): 120-128.
12. Schwarzer, U., et al. "The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey." *BJU international* 88.7 (2001): 727-730.
13. Mulhall, John P., et al. "Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening." *The Journal of urology* 171.6 (2004): 2350-2353.
14. Teloken, Claudio, et al. "Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease." *The Journal of urology* 162.6 (1999): 2003-2005.
15. Weidner, Wolfgang, et al. "Potassium paraaminobenzoate (POTABA™) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study." *European urology* 47.4 (2005): 530-536.
16. Rehman, Jamil, Alexandru Benet, and Arnold Melman. "Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study." *Urology* 51.4 (1998): 620-626.
17. Cortés-González, J. R., and S. Glina. "Conservative treatment of Peyronie's disease: colchicine vs. colchicine plus vitamin E." *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 34.5 (2010): 444-449.
18. Hellstrom, W. J., and T. J. Bivalacqua. "Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy." *Journal of andrology* 21.3 (2000): 347-354.
19. Montorsi, Francesco, et al. "Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease." *The Journal of urology* 163.6 (2000): 1704-1708.
20. Egydio, Paulo H., Franklin E. Kuehhas, and Salvatore Sansalone. "Penile length and girth restoration in severe Peyronie's disease using circular and longitudinal grafting." *BJU international* 111.4b (2013): E213-E219.
21. Lue, Tom F. "AB005. Treatment of Peyronie's disease: 2016 updates." *Translational Andrology and Urology* 5.Suppl 1 (2016).
22. Alwaal, Amjad, et al. "Prospects of stem cell treatment in benign urological diseases." *Korean journal of urology* 56.4 (2015): 257-265.
23. Alwaal, Amjad, et al. "Management of Peyronie's Disease after Collagenase (Xiaflex:®)." *Current drug targets* 16.5 (2015): 484-494.
24. Hatzimouratidis, Konstantinos, et al. "EAU guidelines on penile curvature." *European urology* 62.3 (2012): 543-552.
25. Wilson, Steven. "Editorial Comment on "Adjuvant Maneuvers for Residual Curvature Correction during Penile Prosthesis Implantation in Men with Peyronie's Disease"." *The journal of sexual medicine* 12.S7 (2015): 455-455.
26. Chung, Eric, et al. "Comparison between AMS 700™ CX and Coloplast™ Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: Clinical outcomes and patient satisfaction." *The journal of sexual medicine* 10.11 (2013): 2855-2860.

27. Lipshultz, Larry I., et al. "Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double blind, randomized, placebo controlled, phase III studies." *BJU international* 116.4 (2015): 650-656.
28. Gelbard, Martin, et al. "Baseline characteristics from an ongoing phase 3 study of collagenase clostridium histolyticum in patients with Peyronie's disease." *The journal of sexual medicine* 10.11 (2013): 2822-2831.
29. Yafi, Faysal A., et al. "Results of SMSNA Survey Regarding Complications Following Intralesional Injection Therapy With Collagenase Clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease." *The journal of sexual medicine* 13.4 (2016): 684-689.
30. Montague, Drogo K., et al. "AMS 3-piece inflatable penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease: comparison of CX and Ultrex cylinders
31. Wilson, Steven K., and Culley C. Carson III. "Surgical straightening with penile prosthesis." *Peyronie'S Disease*. Humana Press, 2007. 249-258.
32. Pescatori, Edoardo S. "Surgical Treatment of Peyronie's Disease by Inflatable Penile Prosthesis." *Peyronie's Disease*. Springer International Publishing, 2015. 141-147.
33. Mulhall, J. "Surgical treatment of Peyronie's disease." *Sexual Medicine S* (2006): 165.