

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

A utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da disfunção erétil

Beatriz Carneiro Dantas

M

2024



A utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da disfunção erétil

Artigo de Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Estudante: Beatriz Carneiro Dantas

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: beatrizcarneirodantas@gmail.com / up201807593@up.pt

Orientador: Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Assistente Graduado de Urologia – Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E.

Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: nunorlouro@gmail.com

Coorientador: Professor Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira

Assistente Graduado Sénior de Urologia – Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E.

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: avfraga@gmail.com

Porto, junho de 2024

A utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da disfunção erétil

Artigo de Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

A autora:

Assinado por: **Beatriz Carneiro Dantas**
Num. de Identificação: 30155857
Data: 2024.05.27 05:31:49 +0100

(Beatriz Carneiro Dantas)

Sob a orientação de:

Assinado por: **Nuno Rossano Monteiro Louro**
Num. de Identificação: 10155545
Data: 2024.05.27 14:35:42+01'00'

(Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro)

Sob a coorientação de:



Handwritten signature and stamp of Prof. Doutor Avelino Fraga Hora. The stamp includes the text: "CHP - HSA - UROLOGIA", "Prof. Doutor Avelino Fraga Hora", "Diretor de Serviço", "No Ordem: 30844", and "Ass. _____".

(Professor Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira)

Porto, junho de 2024

DEDICATÓRIA

À minha família, pela compreensão e pelo apoio incondicional durante esta longa jornada. Obrigada por acreditarem em mim e por me permitirem alcançar este sonho, mesmo quando aos meus olhos não parecia ser possível.

Aos meus amigos, por me terem dado o privilégio de percorrer este caminho sempre acompanhada, por tornarem os meus dias melhores e por me permitirem viver de uma forma intensa e bonita, aqueles que serão anos para sempre memoráveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Nuno Louro por toda a disponibilidade, apoio e conselhos que me concedeu, tornando possível todo este trabalho. Uma palavra de agradecimento, também, ao Professor Doutor Avelino Fraga por ter participado neste projeto.

RESUMO

Introdução: A disfunção erétil é uma disfunção sexual muito frequente em homens adultos, com uma prevalência significativa, que aumenta substancialmente com a idade, determinando um impacto deletério na qualidade de vida masculina. São várias as opções terapêuticas disponíveis na abordagem desta patologia, todas elas eficazes na redução de sintomas. Contudo, nenhuma das alternativas utilizadas em larga escala exibe potencial de reverter ou interromper os processos fisiopatológicos da doença, interferindo com a sua evolução. Deste modo, o plasma rico em plaquetas surge como uma das abordagens mais promissoras, dado o seu alto potencial regenerativo e elevada concentração de fatores de crescimento.

Objetivos: Analisar as mais recentes evidências pré-clínicas e clínicas no que respeita à utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da disfunção erétil, com particular enfoque na sua eficácia e segurança.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa de artigos com recurso ao motor de pesquisa avançada da plataforma PubMed, utilizando as seguintes combinações de termos de pesquisa *((sexual dysfunction) OR (erectile dysfunction)) AND (platelet rich plasma)*.

Resultados: Foram identificados 83 artigos, dos quais 16 foram incluídos nesta revisão. Seis são ensaios pré-clínicos e 10 ensaios clínicos. Os resultados dos ensaios pré-clínicos foram homogêneos, acordando que a terapêutica com plasma rico em plaquetas ocasiona uma melhoria da função erétil em modelos animais, destacando o seu papel neurotrófico e neuroregenerativo, bem como a sua atuação enquanto protetor tecidual e anti-inflamatório. No que respeita aos ensaios clínicos, de um modo geral, estes foram encorajadores relativamente à eficácia desta terapêutica, já que a maioria dos artigos mostrou aumentos estatisticamente significativos do IIEF-5 ou IIEF-EF. Do mesmo modo, a terapêutica foi considerada segura, apesar dos dois eventos de formação de placas fibróticas descritos.

Conclusão: A literatura integrada nesta revisão demonstrou resultados promissores no que respeita à eficácia e segurança da utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da disfunção erétil. Contudo, foram identificadas numerosas lacunas e limitações que deverão ser ultrapassadas. Em particular, deverá haver uma padronização das características do plasma rico em plaquetas, do seu processo de preparação e método de administração. Do mesmo modo, deverão ser desenhados estudos com maior qualidade científica, que incluam um braço controlo e contemplem populações abrangentes, bem como um período de seguimento mais extenso.

Palavras-chave: Disfunção sexual; Disfunção erétil; Plasma rico em plaquetas

ABSTRACT

Background: Erectile dysfunction is a common sexual dysfunction in adult men, with a significant prevalence that substantially increases with age, determining a deleterious impact on male quality of life. There are several therapeutic options available for the management of this condition, all of them effective in reducing symptoms. However, none of the alternatives used on a large scale reveals the potential to reverse or interrupt the pathophysiological processes of the disease, interfering with its progression. Thus, platelet-rich plasma emerges as one of the most promising approaches, given its high regenerative potential and high concentration of growth factors.

Aim of the study: To analyze the latest preclinical and clinical evidence regarding the use of platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction, with a particular focus on its efficacy and safety.

Methods: A research of articles was carried out using PubMed's advanced search engine using the following search terms combinations: ((sexual dysfunction) OR (erectile dysfunction)) AND (platelet rich plasma).

Results: Eighty-three articles were identified, of which 16 were included in this review. Six are preclinical trials, and 10 are clinical trials. The results of the preclinical trials were homogeneous, indicating that platelet-rich plasma therapy improves erectile function in animal models, highlighting its neurotrophic and neuroregenerative role, as well as its tissue-protective and anti-inflammatory effects. Overall, the clinical trials were encouraging regarding the effectiveness of this therapy, as most articles showed statistically significant increases in IIEF-5 or IIEF-EF scores. Similarly, the therapy was considered safe, despite the two events of fibrotic plaque formation described.

Conclusion: The literature incorporated in this review has shown promising results regarding the efficacy and safety of platelet-rich plasma utilization in the treatment of erectile dysfunction. Nevertheless, numerous gaps and limitations have been identified that need to be overcome. In particular, there should be standardization of platelet-rich plasma characteristics, its preparation process, and administration method. Similarly, studies with higher scientific quality should be designed, including a control arm and larger populations, as well as a longer follow-up period.

Keywords: Sexual dysfunction, Erectile dysfunction, Platelet rich plasma

LISTA DE ABREVIATURAS

α-SMA	<i>α-Smooth muscle actin</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
DE	Disfunção erétil
DMCR	Diferença mínima clinicamente relevante
EDITS	<i>Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction</i>
EHS	<i>Erection Hardness Score</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
FE	Função erétil
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
GPM	Gânglios pélvicos <i>major</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
IGF	<i>Insuline-like growth factor</i>
IIC	Injeções intracavernosas
IIEF	<i>Standard 15-item International Index of Erectile Function score</i>
IIEF-EF	<i>International Index of Erectile Function score – Erectile Function Domain</i>
IIEF-5	<i>5-Item International Index of Erectile Function score</i>
IELT	<i>Intravaginal Ejaculatory Time</i>
iPDE5	Inibidores da fosfodiesterase 5
NC	Nervo cavernoso
NDP	Nervo dorsal peniano
nNOS	<i>Neural nitric oxide synthase</i>
PAM	Pressão arterial média
PIC	Pressão intracavernosa
PRP	Plasma rico em plaquetas
SEP	<i>Sexual Encounter Profile</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VPM	Volume plaquetário médio

ÍNDICE

<i>AGRADECIMENTOS</i>	<i>i</i>
<i>RESUMO</i>	<i>ii</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>iii</i>
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	<i>iv</i>
<i>LISTA DE FIGURAS</i>	<i>vi</i>
<i>LISTA DE TABELAS</i>	<i>vii</i>
<i>INTRODUÇÃO</i>	<i>1</i>
<i>METODOLOGIA</i>	<i>3</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>3</i>
<i>Ensaio Pré-Clínico</i>	<i>3</i>
<i>Ensaio Clínico</i>	<i>7</i>
<i>DISCUSSÃO</i>	<i>13</i>
<i>CONCLUSÃO</i>	<i>20</i>
<i>APÊNDICE</i>	<i>21</i>
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>27</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da metodologia de seleção dos artigos

Figura 2 – *5-Item International Index of Erectile Function score (IIEF-5)* de Rosen

Figura 3 – *Standard 15-item International Index of Erectile Function score (IIEF)* de Rosen

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Ensaios pré-clínicos

Tabela II – Ensaios clínicos

INTRODUÇÃO

Na 11ª revisão da *International Classification of Diseases* da Organização Mundial da Saúde, a disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade ou diminuição marcada da capacidade de atingir ou sustentar uma ereção peniana com duração e rigidez suficientes para permitir a atividade sexual, apesar da presença de desejo sexual e de correta estimulação.¹ Esta é uma disfunção sexual muito frequente em homens adultos, com uma prevalência que aumenta substancialmente com a idade e com a associação de outras comorbilidades.² Inúmeros estudos foram conduzidos visando a avaliação da prevalência exata desta patologia, dos quais se destaca o *European Male Ageing Study*, um estudo populacional multicêntrico referente ao ano de 2010, realizado em homens de vários países europeus, com idades entre os 40-79 anos, que reportou uma prevalência de DE variável de 6 a 64% de acordo com a idade, com uma prevalência média de cerca de 30%.³ Neste contexto, importa, também, salientar os resultados do *Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*⁴, que por meio de uma extensa revisão de literatura a nível global, permite generalizar a prevalência de DE, estimando que nos homens com menos de 40 anos seja de 1% a 10%, e naqueles com idades entre os 40-49 varie entre os 2% e 15%. No grupo dos 50-59 anos identificou-se uma larga faixa de taxas de prevalência relatadas nos diferentes estudos, com uma média situada entre as taxas para homens na faixa dos 40 anos e homens na faixa dos 60 anos. A maioria dos estudos mostra taxas de 20% a 40% para a faixa etária de 60 a 69 anos e quase todos os relatórios mostram taxas de prevalência de 50% a 100% para homens na faixa dos 70 e 80 anos.

Os fatores etiológicos são diversos, podendo estar relacionados com uma alteração num dos componentes da resposta erétil, nomeadamente, os componentes orgânico, relacional e psicológico. No que diz respeito ao componente orgânico, torna-se crucial destrinçar as alterações não endócrinas, em particular, neurogênicas, vasculogênicas e iatrogênicas; das endócrinas, que se alicerçam, de um modo geral, na diminuição dos níveis de testosterona séricos.⁵ Ademais, esta é uma patologia que determina um impacto deletério na qualidade de vida masculina, na medida em que condiciona repercussões a nível pessoal, conjugal, social e sexual, podendo ser a causa *major* de sintomas depressivos, de auto-desvalorização e de ansiedade.⁵⁻⁸ De destacar, ainda, a clara associação da DE com um aumento significativo da incidência de patologias do foro cardiovascular e o seu valor preditivo no risco de desenvolvimento das mesmas.⁸

Neste contexto, dada a elevada prevalência e as múltiplas implicações negativas da DE, torna-se crucial o investimento na abordagem diagnóstica e terapêutica desta patologia. Neste sentido, nas últimas décadas foram desenvolvidas múltiplas abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas

com o objetivo de restabelecer a função erétil (FE). Nos dias de hoje, temos à nossa disposição uma panóplia de terapêuticas, sendo as mais utilizadas e portanto, com especial destaque, os fármacos orais inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5), os vasodilatadores de aplicação intrauretral ou de injeção intracavernosa, os dispositivos de vácuo, e a colocação de próteses penianas.^{8,9}

De facto, todas estas opções terapêuticas se mostraram eficazes na redução de sintomas, surgindo como solução para muitos doentes. Contudo, nenhuma das alternativas anteriores interfere com a evolução da doença, de modo a evitar/atrasar a progressão da mesma ou até mesmo potenciar a sua reversão, obrigando, assim, a uma terapêutica vitalícia, com agravamento progressivo da doença de base.⁵

Deste modo, a ausência de eficácia a longo prazo das terapêuticas atualmente disponíveis, associada aos potenciais efeitos adversos das mesmas, gerou a necessidade de procurar novas modalidades, de onde se destacaram as terapêuticas regenerativas, com potencial de reverter ou interromper os processos da DE.^{5,10}

No seio das terapêuticas regenerativas, o plasma rico em plaquetas (PRP) surge como uma das abordagens mais promissoras, dado o seu alto potencial regenerativo e elevada concentração de fatores de crescimento, pelo que, nas últimas décadas, tem vindo a ser usado no âmbito da terapêutica em várias especialidades médicas.¹¹ Mais recentemente, apurou-se o seu potencial na área da medicina urológica, em particular na abordagem à DE.¹⁰

O PRP é plasma autólogo com uma concentração de plaquetas substancialmente superior às concentrações normalmente encontradas no sangue total, que é obtido após um processo de centrifugação de sangue do próprio doente.¹² A sua definição prende-se com a concentração plaquetária, que deverá ser superior a 1 000 000/ μ L ou 3-7 vezes superior à concentração plaquetária do sangue periférico.^{13,14} Na verdade, estas concentrações plaquetárias introduzem elevadas quantidades de múltiplos fatores biologicamente ativos, nomeadamente fatores de crescimento, citocinas e lisozimas, tornando este produto biológico clinicamente apelativo.¹⁰

Resumidamente, estes fatores de crescimento e proteínas contribuem essencialmente para a trombose e hemóstase, mas têm também um importante papel regenerativo através da angiogénese, síntese de colagénio e novo tecido conjuntivo, recuperação de células do músculo liso, entre outras funções bioquímicas.^{10,12,15}

No contexto da DE, os fatores de crescimento associados ao PRP têm sido estudados de forma mais abrangente para estabelecer os seus efeitos na FE através de vias neurogénicas.¹⁶ Pensa-se que a interação dos mesmos com as células circundantes, com a matriz intracelular e mediadores celulares lhes permite exercer efeitos anti-inflamatórios, reparadores, neuroprotetores e neurotróficos, interferindo com vários dos principais mecanismos

fisiopatológicos condicionantes de DE, sendo, portanto, uma terapêutica promissora, que merece investigação.^{10,17}

Assim, a presente revisão sistemática tem como objetivo analisar o estado atual das evidências pré-clínicas e clínicas no que respeita à utilização de PRP no tratamento da DE, com particular enfoque na sua eficácia e segurança.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos com recurso ao motor de pesquisa avançada da plataforma PubMed, utilizando as seguintes combinações de termos de pesquisa ((*sexual dysfunction*) OR (*erectile dysfunction*)) AND (*platelet rich plasma*). Foram incluídos artigos publicados nos 10 anos anteriores a dezembro de 2023, escritos em língua inglesa.

Dentro dos artigos que cumpriam os critérios de inclusão, foram lidos os títulos e *abstracts* e excluídos os seguintes artigos: estudos realizados exclusivamente em mulheres, estudos realizados em doentes com outra patologia urológica específica que não DE, estudos exclusivamente sobre a eficácia de outras terapêuticas que não o PRP para a DE, tópicos pouco relevantes dentro do tema da presente revisão, artigos não originais, artigos incompletos ou texto integral não obtido (Figura 1).

RESULTADOS

Foram identificados 83 artigos por pesquisa na plataforma PubMed. Após a leitura dos títulos e *abstracts* e da aplicação dos critérios de exclusão previamente mencionados foram selecionados 16 artigos para leitura integral do texto, tendo sido todos integrados nesta revisão. Não foram selecionados mais artigos através de referências ou citações, sendo a presente revisão constituída pelos 16 artigos, dos quais 6 são ensaios pré-clínicos e 10 ensaios clínicos.

Ensaio Pré-Clínico (Tabela I)

O primeiro ensaio pré-clínico integrado nesta revisão, conduzido por Wu *et al.*¹⁸, teve como objetivo avaliar a otimização do PRP e os seus efeitos na recuperação da FE em ratos Sprague-Dawley após lesão bilateral no nervoso cavernoso (NC). Foram constituídos 4 grupos, com 6 ratos cada um: no primeiro grupo os ratos foram sujeitos a uma operação “falsa” e no segundo, terceiro

e quartos grupos foram submetidos a esmagamento bilateral do NC e, posteriormente, a injeções intracavernosas (IIC) de soro fisiológico, PRP genérico e PRP otimizado pela adição de quitosano, respetivamente. Todos foram avaliados 1 mês após a intervenção, tendo-se caracterizado a FE através de eletroestimulação do NC e consequente determinação da pressão intracavernosa (PIC) e da pressão arterial média (PAM), bem como do seu rácio. Foi, ainda, colhido tecido peniano para histologia e imunofluorescência. Por um lado, este estudo permitiu concluir que o PRP otimizado possui a maior quantidade de fatores de crescimento derivados das plaquetas, bem como um efeito sinérgico na sua entrega aos tecidos. Por outro, constatou-se que esta modalidade terapêutica foi a que condicionou uma melhoria funcional superior, após esmagamento bilateral do NC, comprovada através do incremento superior de todos os parâmetros da FE, quando comparado com os grupos tratados com soro fisiológico e PRP genérico. Em particular, o rácio PIC/PAM médio foi de $60 \pm 3\%$ no grupo submetido a operação “falsa”, sendo significativamente menor nos restantes grupos: $29 \pm 4\%$, no grupo submetido a IIC com soro fisiológico; $35 \pm 5\%$, no grupo submetido a IIC de PRP genérico; e $47 \pm 3\%$ no grupo submetido a IIC de PRP otimizado. Ademais, os grupos tratados com PRP genérico e otimizado mostraram um aumento estatisticamente significativo de fibras positivas para óxido nítrico sintase (nNOS) no NC e no nervo dorsal peniano (NDP), comparado com o grupo submetido a lesão do NC tratado com soro fisiológico, o que comprova o seu efeito neuroprotetor; mas no grupo do PRP genérico o número foi, ainda, bastante inferior que o quantificado no grupo submetido a operação “falsa” ($p < 0.05$).

Por sua vez, Huang *et al.*¹⁹ conduziu um ensaio pré-clínico com o objetivo de avaliar a eficácia das IIC de PRP autólogo em modelos de ratos hiperlipidémicos com DE. Assim, constituíram-se 3 grupos, com 10 ratos cada: no grupo N foram integrados ratos sujeitos a uma dieta normal durante 5 meses e que posteriormente receberam uma IIC semanal de sobrenadante durante 4 semanas; o grupo H foi constituído por ratos sujeitos a uma dieta rica em gorduras durante 5 meses e que posteriormente receberam uma IIC semanal de sobrenadante durante 4 semanas; e, por último o grupo H + PRP integrou ratos sujeitos a uma dieta rica em gorduras durante 5 meses e que posteriormente receberam uma IIC semanal de PRP durante 4 semanas. Todos os ratos foram avaliados 7 dias após a última injeção, tendo em conta os mesmos parâmetros que no estudo anterior. Adicionalmente, determinou-se os níveis de alguns fatores de crescimento no PRP e no sobrenadante, nomeadamente de *insuline-like growth factor* (IGF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e *fibroblast growth factor* (FGF); quantificou-se os níveis de nNOS e de *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) do corpo cavernoso; bem como o stress oxidativo e o índice de apoptose. Constatou-se, portanto, que o rácio médio PIC/PAM foi de 0.84 ± 0.127 , 0.87 ± 0.082 e 0.46 ± 0.096 , nos grupos N, H+PRP e H, respetivamente; sendo significativamente superior nos grupos N e H+PRP ($p = 0.0155$). Ademais, verificou-se que os

níveis de IGF, BDNF e VEGF são superiores no PRP em comparação com o sobrenadante ($p < 0.05$); contudo não houve diferença estatisticamente significativa no que respeita aos níveis de FGF ($p = 0.3270$). Por fim, constatou-se que o grupo H tinha uma menor expressão de nNOS ($p = 0.0199$), eNOS ($p = 0.059$) e conteúdo endotelial ($p = 0.0008$) do que o grupo N. Do mesmo modo, o grupo H+PRP apresentou um aumento significativo da expressão de eNOS ($p = 0.0411$) e conteúdo endotelial ($p = 0.0406$) em relação ao grupo H, mas não de nNOS ($p = 0.0779$). O stress oxidativo intracavernoso e o índice de apoptose foram superiores no grupo H ($p < 0.0001$). Não houve diferença no conteúdo de músculo liso observado no corpo cavernoso nos 3 grupos ($p = 0.9163$).

Liao *et al.*²⁰ conduziu um ensaio pré-clínico com o intuito de avaliar o impacto das IIC de PRP na FE e mortalidade de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina. Deste modo, foram constituídos 4 grupos de estudo distintos: o grupo 1 (controlo), composto por 10 ratos não submetidos a terapêutica de indução com estreptozotocina, não diabéticos e sem DE; o grupo 2, de 12 ratos diabéticos (por indução com estreptozotocina), sem DE; o grupo 3 constituído por 20 ratos diabéticos (por indução com estreptozotocina), com DE, tratados com IIC de soro fisiológico; e, por fim, o grupo 4, de 10 ratos diabéticos (por indução com estreptozotocina) com DE, tratados com IIC de PRP. Às 4 semanas após intervenção avaliou-se a mortalidade, a PIC e a PAM e calculou-se o seu rácio, bem como foi conduzida uma avaliação histológica e por imunofluorescência do corpo cavernoso e avaliação por microscopia eletrónica do corpo cavernoso e NC. No que toca à mortalidade, verificou-se que a mesma correspondeu a 0% nos grupos 1 e 4, a 60% (12/20) no grupo 3 e a 16,67% (2/12) no grupo 2, apoiando a hipótese de que a terapêutica com PRP reduz a mortalidade em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina, provavelmente por diminuir a sua toxicidade. Verificou-se, também, que esta terapêutica ocasionou uma notória melhoria da FE, verificando-se um aumento significativo do rácio PIC/PAM (respetivamente, 0.8 nos grupos 2 e 4 e 0.6 no grupo 3). Adicionalmente, mostrou ter um efeito protetor do tecido do corpo cavernoso, restaurando o seu padrão histológico típico, a normal expressão de α -smooth muscle actin (α -SMA) e a presença em número considerável das *caveolae*; bem como um papel de neuroregeneração e recuperação do dano neuronal do NC, que readquiriu o tamanho axonal, a espessura das células da mielina, o rearranjo celular e o funcionamento mitocondrial.

Novamente, Wu *et al.*²¹ conduziu um ensaio pré clínico com o intuito de avaliar os efeitos do PRP ativado com quitosano na recuperação da FE em ratos Sprague-Dawley após lesão bilateral do NC. Constituíram-se 2 grupos com 27 ratos cada, sendo que, após esmagamento bilateral do NC, num dos grupos os modelos animais foram submetidos a IIC de soro fisiológico, e no outro a IIC de PRP ativado. 5 animais de cada um dos grupos foram eutanasiados ao 3º, 7º e 14º dias após a injeção e tecidos penianos, do NC e dos gânglios pélvicos *major* (GPM) foram colhidos para avaliação com microscopia eletrónica e condução de ensaios histológicos. Seis animais de cada

grupo foram utilizados para determinar a recuperação da FE aos 14 e 28 dias pós lesão, através da medição da PIC e da PAM e do cálculo do seu rácio. Como tal, constatou-se uma melhoria de todos os parâmetros da FE pós-lesão no grupo submetido a terapêutica com PRP ativado. Em particular, o rácio PIC/PAM foi superior neste grupo aos 14 e aos 28 dias, respetivamente (0.66 ± 0.01 ; 0.71 ± 0.04), em comparação com o grupo controlo (0.21 ± 0.06 ; 0.45 ± 0.05) ($p < 0.05$). Ao mesmo tempo, o PRP ativado preveniu a perda de neurónios e fibras nervosas positivas para nNOS ao nível do NC e dos GPM ($p < 0.05$). Verificou-se, também, uma aceleração do processo de regeneração de axónios mielinizados e um atraso na desmielinização no NC e no NDP. Por último, os ratos tratados com PRP tinham um maior conteúdo de células musculares lisas ao nível do corpo cavernoso ($p < 0.05$) uma vez que esta terapêutica atua precocemente, evitando a apoptose e estimulando a proliferação celular.

De um modo diferente, Liao *et al.*²² conduziu um estudo com o intuito de avaliar os efeitos das IIC de PRP no tratamento de ratos Sprague-Dawley submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral; bem como da implementação de uma nova modalidade de administração, a cola de PRP. Assim, foram constituídos 5 grupos distintos, com 10 ratos cada, sendo que no grupo 1 foram submetidos a uma operação “falsa”; e nos grupos 2,3,4 e 5 submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral e posteriormente submetidos a IIC de soro fisiológico, preenchimento da cavidade pélvica com cola de PRP, IIC de PRP e IIC de PRP associada a preenchimento da cavidade pélvica com cola de PRP, respetivamente. Como nos restantes artigos, avaliou-se a FE através da determinação da PIC, PAM e do rácio entre ambas. Adicionalmente foi realizada avaliação histológica e por imunofluorescência de tecidos penianos, com particular enfoque na avaliação da expressão de α -SMA e de *neurofilament-1*; bem como avaliação de tecido do corpo cavernoso por microscopia eletrónica para determinação da ultraestrutura do seu músculo liso e da preservação do NC e respetiva integridade estrutural dos axónios mielinizados no NC. Constatou-se, portanto, que nos ratos tratados com cola de PRP houve uma percentagem de 100% de preservação do NC, 4 semanas após prostatectomia; bem como um rácio PIC/PAM significativamente superior (0.79 ± 0.09), quando comparado com o apresentado pelos grupos 2 e 4 (0.33 ± 0.04 ; 0.67 ± 0.09 , respetivamente). Adicionalmente, a cola de PRP aumentou a expressão de *neurofilament-1*, indicando os potenciais efeitos positivos no NC, bem como a expressão de α -SMA. Verificou-se, ainda, que esta terapêutica preserva os axónios mielinizados e previne a atrofia do músculo liso cavernoso. Por último, de notar que, surpreendentemente, não se evidenciou potencial sinérgico na administração simultânea de cola e das IIC de PRP.

Por último, Tai *et al.*²³ conduziu um estudo que avalia a atuação do PRP no tratamento da DE induzida pela idade. Assim, constituíram-se 3 grupos de estudo com 10 ratos cada: o grupo 1

composto por ratos jovens (8 semanas) submetidos a IIC de soro fisiológico; o grupo 2 formado por ratos com DE induzida pelo envelhecimento (40 semanas) submetidos a IIC de soro fisiológico; e, por fim, o grupo 3 com ratos com DE induzida pelo envelhecimento (40 semanas) submetidos a IIC de PRP. Os ratos do grupo 1 foram tratados com IIC de soro fisiológico às 9 e 10 semanas de idade. Os grupos dos grupos 2 e 3 foram tratados com IIC de soro fisiológico e PRP, respetivamente, às 41 e 42 semanas de vida. 2 semanas após a última intervenção terapêutica, avaliou-se o volume prostático, a PIC e a PAM, calculando-se posteriormente o seu rácio. Ademais conduziu-se avaliação histológica e por imunofluorescência de tecidos penianos, com particular enfoque na avaliação da expressão de α -SMA, bem como avaliação de tecido do corpo cavernoso por microscopia eletrónica para determinação da ultraestrutura do seu músculo liso e da preservação do NC. De facto, o tratamento com PRP reduziu a hiperplasia prostática em ratos com DE induzida pela idade ($637 \pm 69 \text{ mm}^3$ VS $1029 \pm 216 \text{ mm}^3$; $p < 0.05$). Verificou-se, também, uma melhoria significativa da FE dos ratos do grupo 3, em comparação com os do grupo 2, espelhado por um aumento notório do rácio PIC/PAM (0.78 ± 0.0 VS 0.6 ± 0.01 ; $p < 0.05$). A avaliação histológica demonstrou o desenvolvimento de uma túnica adventícia da artéria dorsal, diminuição da vacuolização do NDP e expansão estrutural do epineuro nos ratos do grupo 3. Por sua vez, a imunocoloração com o tricrómio de Masson e os resultados da imunofluorescência afirmaram uma elevação da expressão da α -SMA no corpo cavernoso dos ratos submetidos a terapêutica com PRP ($p < 0.05$).

Ensaio Clínico (Tabela II)

Um dos primeiros ensaios clínicos realizado com o intuito de avaliar a eficácia do PRP no tratamento de patologia da área da urologia foi conduzido por Matz *et al.*²⁴. Neste estudo retrospectivo foram avaliados 17 pacientes com diversas condições urológicas, nomeadamente DE, doença de Peyronie e incontinência urinária de stress, tratados com PRP ativado. Dos participantes integrados, 4 tinham DE e 1 DE concomitante a doença de Peyronie. As injeções foram administradas de acordo com a patologia genitourinária a tratar. No caso dos pacientes com DE, foram administradas em média 2,1 IIC a cada doente e apenas se avaliou o *5-Item International Index of Erectile Function score* (IIEF-5) de Rosen (Figura 2)²⁵ pré e pós tratamento e os efeitos adversos relatados. Os autores constataram um aumento médio do IIEF-5 de 4,14 pontos após a terapêutica com PRP ativado, sendo que o *score* basal e pós-terapêutica não foram especificados. No que toca a efeitos adversos, foram apenas relatados efeitos adversos *minor*, nomeadamente dor ligeira no local de injeção.

Taş *et al.*²⁶ conduziu um ensaio clínico prospetivo, em que foram administradas IIC de PRP a 31 pacientes com idades entre os 42-70 anos, com DE associada a síndrome metabólica. Foram

excluídos do estudo doentes com défices neurológicos ou que já tivessem recebido terapêutica prévia para a DE. As administrações foram feitas 3 vezes a cada paciente, com um espaçamento de 15 dias entre elas. Foram realizados questionários aos doentes antes da primeira injeção e, posteriormente, aos 1,3 e 6 meses após a última injeção. Os *outcomes* a avaliar incluíam o *International Index of Erectile Function score – Erectile Function Domain* (IIEF-EF), o desejo sexual, a função orgásmica, a satisfação com a relação sexual, e a satisfação global, também avaliados pelo *Standard 15-item International Index of Erectile Function score* (IIEF) de Rosen (Figura 3)²⁷. Constatou-se um aumento significativo do IIEF-EF após o tratamento, com um acréscimo em relação ao valor basal de 2 pontos no 1º mês, mantendo-se nos seguintes meses ($p < 0.001$). Contudo, apesar da elevação numérica do IIEF-EF, a mediana dos valores permaneceu na classificação de DE ligeira-moderada (17-21). Ademais, verificou-se que os valores da função orgásmica pré e pós tratamento foram similares ($p = 0.112$), bem como os valores do desejo sexual ($p = 0.392$); os *scores* de satisfação com a relação sexual pós-procedimento foram significativamente superiores aos valores pré-procedimento ($p = 0.002$); no entanto, a satisfação global após procedimento, era inferior à pré-procedimento ($p < 0.001$). Quanto aos efeitos adversos, ocorreram ligeiros hematomas subcutâneos no local de injeção posteriormente a 8 aplicações (8/93) e não foram relatados episódios de dor durante ou após o procedimento. Além disso, no primeiro momento de seguimento de um dos pacientes, observou-se uma placa fibrótica de 4 mm no meio da face ventral do pénis, que não causava dor, encurtamento do pénis ou aparecimento de curvatura.

Posteriormente, Poullos *et al.*²⁸ conduziu o primeiro estudo prospetivo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, para avaliar a eficácia do PRP no tratamento da DE. Foram integrados no ensaio clínico 60 homens sexualmente ativos com idades entre os 40-70 anos, com DE ligeira, ligeira-moderada ou moderada, de acordo com o IIEF-EF e a realizar tratamento com iPDE5 no mês anterior à seleção. Os doentes foram randomizados em 2 grupos, e receberam 2 IIC, de PRP ou soro fisiológico, consoante o grupo que integraram, espaçadas de 1 mês entre elas. Após a seleção, todos os pacientes suspenderam os iPDE5 ou outros tratamentos para a DE durante o mês que antecedeu o início da terapêutica com PRP. O seguimento foi realizado ao 1º, 3º e 6º mês após a última injeção e avaliou-se o IIEF-EF, a diferença mínima clinicamente relevante (DMCR), o *Sexual Encounter Profile* (SEP) e o *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction* (EDITS). Deste modo, constatou-se, ao 6º mês, uma diminuição média do IIEF-EF na ordem dos 0.2 pontos no grupo placebo, e um aumento médio de 3.3 pontos no grupo tratado com PRP. Em particular, nos participantes tratados com PRP o IIEF-EF aumentou em média mais 2.5 pontos (95% IC: 0.7 a 4.3) ao 1º mês, 2.4 pontos (95% IC: -0.1 a 4.9) aos 3 meses, e 3.5 pontos (95% IC: 1.4 a 5.7) ao 6º mês, do que nos integrantes do grupo placebo. Adicionalmente, no 1º mês de seguimento 22/29

(76%) participantes do grupo PRP alcançaram uma DMCR, comparativamente com 7/28 (25%) no grupo placebo; no 3º mês 20/29 (69%) participantes do grupo PRP alcançaram uma DMCR, comparativamente com 10/26 (39%) no grupo placebo; e no 6º mês 20/29 (69%) participantes do grupo PRP alcançaram uma DMCR, comparativamente com 7/26 (27%) no grupo placebo. Ou seja, houve um aumento do DMCR superior no grupo do PRP, comparativamente com o grupo placebo, na ordem dos 51%, 30% e 42%, no 1º, 3º e 6º mês, respetivamente. Adicionalmente, as injeções de PRP resultaram, também, num aumento, estatisticamente significativo do SEP ($p = 0.002$; $p = 0.028$; $p < 0.001$) e do EDITS ($p < 0,001$), nos 3 momentos de seguimento. Não foram descritos quaisquer efeitos adversos.

Por sua vez, Geyik²⁹ conduziu um estudo retrospectivo, que teve como objetivo comparar a eficácia da terapêutica com ondas de choque isolada e da sua combinação com PRP, na abordagem da DE, em doentes não responsivos aos iPDE5, há pelo menos 3 meses. Foram, então, estabelecidos 2 grupos de estudo: o grupo 1, com 93 participantes, submetidos a terapêutica com ondas de choque isolada; e o grupo 2, com 91 participantes, submetidos a terapêutica com ondas de choque combinada com IIC de PRP. Portanto, todos os participantes foram submetidos a curso de terapêutica com ondas de choque, que incluiu 5 sessões separadas de 7 +/- 2 dias. Adicionalmente, os doentes do grupo 2 foram submetidos a terapêutica com PRP: 3 administrações, com 10-14 dias de intervalo entre elas. Todos os casos foram avaliados antes das intervenções e 6 meses depois das mesmas, determinando-se o IIEF-EF e o *Intravaginal Ejaculatory Time* (IELT). De facto, verificou-se um aumento significativo do *score* IIEF-EF pós-tratamento em ambos os grupos (Grupo 1: de 14.33 ± 4.39 para 23.8 ± 4.37 , $p = 0.001$; Grupo 2: de 17.82 ± 3.44 para 26.3 ± 2.55 , $p = 0.001$). Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa no aumento deste *score* entre os dois grupos. Em relação ao IELT, constatou-se um aumento médio de 3.1 minutos (de 2.2 para 5.3) no grupo 2, enquanto no grupo 1 se manteve o mesmo. No que respeita aos efeitos adversos, todos os participantes do grupo 2 relataram uma dor temporária nos locais de injeção e 26,4% apresentaram um pequeno hematoma.

Já no ano de 2021, foi publicado um estudo prospetivo conduzido por Zaghoul *et al.*³⁰, com o objetivo de determinar variáveis passíveis de predizer uma resposta satisfatória à terapêutica com IIC de PRP para a DE. Foram integrados no ensaio clínico 34 pacientes com DE há pelo menos 6 meses, e ausência de resposta à toma de iPDE5 *on demand* ou diária. Os mesmos foram submetidos a IIC de PRP durante 2 meses, 1 vez por semana, e, posteriormente, medicados novamente com iPDE5 oral diário. Todos os casos foram avaliados antes da intervenção e 1 mês depois do fim da mesma, incluindo a resposta ao questionário IIEF-5 e a realização de Doppler peniano. Assim, constatou-se um aumento estatisticamente significativo do IIEF-5 após terapêutica com PRP (de 7.71 para 13.21; $p = < 0.001$), não se identificando, no entanto, diferenças

estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados pelo Doppler peniano. Adicionalmente, os hábitos tabágicos e o *score* IIEF-5 pré-terapêutica foram as únicas variáveis independentes identificadas ($p = 0.040$, $p = 0.023$, respectivamente); mostrando-se que a probabilidade de ser responsivo à terapêutica com PRP é 67.143 vezes mais provável em doentes não fumadores, em comparação com doentes fumadores, e que um aumento de 1% no *score* IIEF-5 basal determina um aumento da probabilidade ser responsivo ao PRP de 154.5%. Contudo, não houve uma associação significativa entre a resposta ao PRP e a idade, a duração da DE, as comorbilidades, os níveis de testosterona sérica e os resultados do Doppler peniano basal ($p > 0.05$). Por último, de destacar que não foram encontrados quaisquer efeitos adversos.

De modo análogo, Zaghoul *et al.*³¹ conduziu um novo estudo prospetivo com o objetivo de determinar a eficácia da terapêutica com IIC de PRP em adição à toma diária de tadalafil oral, em homens diabéticos com DE, não responsiva aos iPDE5. Os 48 participantes foram alocados em 2 grupos equitativos: diabéticos e não diabéticos. Todos os integrantes do estudo foram submetidos a 3 IIC de PRP (às 0, 4 e 8 semanas), bem como a terapêutica diária com tadalafil oral 5 mg e vardenafil 20 mg *on demand* e avaliados às 0 e 12 semanas após a primeira IIC de PRP. Foram tidos em conta o IIEF-5, os parâmetros do Doppler peniano e o *Erection Hardness Score* (EHS). Deste modo, concluiu-se que os *scores* IIEF-5 médios aumentaram depois da terapêutica com PRP no grupo de homens diabéticos (de 8.04 para 12.1, $p = 0.003$), bem como no grupo dos não diabéticos (de 10.2 para 14.8, $p = 0.001$). De modo análogo, houve melhorias ao nível dos parâmetros avaliados por Doppler peniano em ambos os grupos. Ademais, demonstrou-se uma correlação positiva entre o IIEF-5 basal e pós terapêutica com PRP; e correlação negativa entre a hemoglobina glicada (HbA1c) basal e IIEF-5 pré e pós terapêutica. Por fim, após a terapêutica com PRP, a resposta clínica a IIC de prostaglandinas melhorou de um EHS3 para um EHS4 em 10 casos (41,7%) de diabéticos e 15 (62.5%) de não diabéticos. Por fim, de destacar que não foram identificados efeitos adversos das IIC de PRP, à exceção de uma dor ligeira em picada.

Schirmann *et al.*³² conduziu um estudo prospetivo para avaliar a eficácia das IIC de PRP na DE vasculogénica. Deste modo, foram integrados no ensaio clínico 15 participantes com DE vasculogénica (60% moderada e 40% severa de acordo com o *score* IIEF-EF) e variadas comorbilidades, nomeadamente hipertensão arterial, diabetes, síndrome da apneia obstrutiva do sono, doença cardíaca e tabagismo; bem como má resposta à terapêutica de primeira e/ou segunda linhas (falha do tratamento com iPDE5 em dose máxima +/- combinado com falha ou recusa do tratamento com IIC de prostaglandinas por dor ou ineficácia). Todos os participantes receberam IIC em 3 sessões, separadas por 15 dias. Os *outcomes* incluíam o IIEF-EF, o EHS, o SEP e um *score* de desconforto sexual, e foram avaliados antes da primeira injeção e, posteriormente, aos 1,3 e 6 meses após a última injeção. Assim, concluiu-se que o IIEF-EF aumentou significativamente após o

tratamento, com aumento em relação ao valor basal de 5 pontos no 1º mês ($p = 0,001$), 4 pontos ao 3º mês ($p = 0,003$) e 3 pontos ao 6º mês ($p = 0,022$). O *score* EHS com ($p = 0,745$; $p = 0,722$; $p = 0,386$) e sem ($p = 0,501$; $p = 0,539$; $p = 0,584$) tratamento não foi significativamente alterado pela terapêutica com IIC de PRP. O *score* de desconforto apenas melhorou no 1º mês após as injeções ($p=0,043$). De acordo com o questionário SEP, 20% dos pacientes consideravam que a sua ereção tinha duração suficiente para que possibilitasse atividade sexual antes das injeções de PRP, versus 26,7% depois. No que concerne aos efeitos adversos, de mencionar que nenhum dos 15 pacientes experienciou dor, hematoma, febre, abscesso local ou priapismo.

Tal como Poullos *et al.*²⁸, Shaher *et al.*³³ conduziu um novo estudo prospetivo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, para avaliar a eficácia do PRP no tratamento da DE. Foram integrados no ensaio clínico 100 homens sexualmente ativos com idades entre os 45-65 anos, com DE associada a síndrome metabólica, ligeira, ligeira-moderada ou moderada, de acordo com o IIEF-EF e após interrupção de todos os tratamentos. Posteriormente, os doentes foram randomizados equitativamente em 2 grupos, e receberam 3 IIC, de PRP ou soro fisiológico, consoante o grupo que integraram, espaçadas de 15 dias entre elas. Avaliaram-se os parâmetros do Doppler peniano, o IIEF-EF, a DMCR e o SEP, bem como a satisfação com a relação sexual e a satisfação global, através do IIEF, ao 1º, 3º e 6º mês de seguimento. Constatou-se que o IIEF-EF aumentou significativamente após o tratamento com PRP, com aumento em relação ao valor basal de 4 pontos no 1º mês (de 18 para 22), mantendo-se nos seguintes meses, e sendo significativamente superior à melhoria do grupo placebo ($p < 0,001$). De modo análogo, esta melhoria foi, também, superior no grupo do PRP do que no grupo placebo, sendo evidente nos parâmetros do Doppler peniano ($p < 0,001$ nos 3 períodos avaliados); na Q2 do SEP ($p = 0,03$ no 1º mês; $p = 0,01$ no 3º mês; $p = 0,02$ no 6º mês); na Q3 do SEP ($p < 0,001$ nos 3 períodos avaliados); na satisfação com a relação sexual ($p < 0,001$ nos 3 períodos avaliados); e na satisfação global ($p < 0,001$ nos 3 períodos avaliados). Ademais, uma DMCR foi atingida por 76% dos participantes do grupo PRP e 18% do grupo placebo ao 1º mês de seguimento ($p < 0,001$); 72% dos participantes do grupo PRP e 16% do grupo placebo ao 3º mês de seguimento ($p < 0,001$); e por 70% do grupo PRP e 16% do grupo placebo, ao 6º mês de seguimento ($p < 0,001$). Por fim, não foi reportado nenhum efeito adverso, nomeadamente hematomas, equimoses, placas fibróticas ou deformidades penianas.

De modo idêntico, Masterson *et al.*³⁴ realizou um estudo prospetivo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, para avaliar a eficácia do PRP no tratamento da DE. Desta vez, o ensaio clínico foi integrado por 61 homens com idades entre os 30-75 anos, com DE orgânica e um *score* IIEF-EF de 11-25, há pelo menos 6 meses, com níveis de testosterona normais e níveis de HbA1c $<9\%$; excluindo-se doentes sob terapêutica para a DE com IIC ou supositórios

uretrais. Os doentes foram randomizados e criaram-se 2 grupos distintos: o grupo 1 constituído por 33 homens que receberam IIC de soro fisiológico; e o grupo 2 composto por 28 homens submetidos a IIC de PRP. Os doentes receberam 2 IIC, de PRP ou soro fisiológico, consoante o grupo que integraram, espaçadas de 28+/- 7 dias entre elas. O seguimento foi realizado ao 1º, 3º e 6º mês após a última injeção, e avaliou-se o IIEF-EF, a DMCR e parâmetros do Doppler peniano. Constatou-se um aumento do IIEF-EF médio de 17.4 para 21 no grupo 2; bem como de 18.6 para 21.6 no grupo 1, no 1º mês de seguimento; contudo, contrariamente ao objetivado nos estudos supramencionados, não houve diferença estatisticamente significativa no aumento de IIEF-EF dos dois grupos no 1º mês de seguimento ($p < 0.765$), bem como nos restantes períodos de seguimento ($p = 0.662$ no 3º mês; $p = 0.116$ ao 6º mês). Assim, como seria de esperar, não houve diferença significativa entre os 2 grupos na percentagem de homens que atingiram uma DMCR no 1º mês de seguimento ($p < 0.730$). Do mesmo modo, não se encontraram diferenças significativas nos parâmetros do Doppler peniano entre a avaliação basal e ao 6º mês. No que respeita aos efeitos adversos, de destacar a ausência de efeitos adversos *major* e o relato de, apenas, 1 ligeiro hematoma e 1 nova placa fibrótica.

Por último, Francomano *et al.*³⁵ conduziu um estudo de braço único, prospetivo, não randomizado, com o objetivo de determinar a eficácia da terapêutica com IIC de PRP no tratamento da DE, bem como avaliar o volume plaquetário médio (VPM) enquanto preditor da resposta à terapêutica. Foram incluídos no ensaio clínico 150 homens sexualmente ativos com DE, com um *score* IIEF-5 entre 6-21; idade > 18 anos; não respondedores à toma de iPDE5, pelo menos nos últimos 3 meses; e com uma concentração plaquetária normal. Após a seleção, todos os pacientes suspenderam a toma de iPDE5 ou outros tratamentos para a DE durante 1 mês e foram, posteriormente, submetidos a uma avaliação com Doppler peniano e ao questionário IIEF-5. De seguida, todos os participantes foram sujeitos a uma única IIC de PRP, e reavaliados passado 1 mês, considerando o IIEF-5, a DMCR, os parâmetros avaliados por Doppler peniano e a relação do VPM com o *score* IIEF-5 e os parâmetros do Doppler peniano. Assim, constatou-se um aumento médio do IIEF-5 de 7 pontos (de 12 para 19) após terapêutica com PRP ($p < 0.0001$). De realçar que 80% dos participantes alcançaram uma DMCR. Adicionalmente, identificou-se uma melhoria estatisticamente significativa nos parâmetros do Doppler peniano, em particular no pico de velocidade sistólica ($p < 0.0001$); bem como uma relação inversa entre o VPM e o IIEF-5 quer pré, quer pós tratamento (respetivamente, $p < 0.0012$, $p < 0.0004$), e a mesma relação inversa entre o pico de velocidade sistólica e o VPM basal ($p < 0.0001$) e pós tratamento ($p < 0.0001$). Assim, demonstrou-se que o VPM tem uma boa acuidade na identificação de homens potencialmente respondedores à terapêutica com PRP. Foi determinado um VPM < 8.95fL, como o limite ótimo, com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 54.1%. Finalmente, não foram identificados

efeitos adversos *major*; no entanto, 16 participantes experienciaram uma dor ligeira durante as injeções e 2 reportaram um discreto hematoma subcutâneo no local de injeção após o procedimento, que resolveu totalmente num período de 3 dias.

DISCUSSÃO

O tratamento da DE é considerado um dos grandes desafios da urologia moderna, em virtude da grande dificuldade em encontrar uma etiologia específica e corrigível, e da indisponibilidade de terapêuticas aprovadas e protocoladas que atuem na fisiopatologia da doença, e não apenas no controlo de sintomas. Neste âmbito, surge o interesse nas terapêuticas da área da medicina regenerativa, em particular no PRP, que se pensa ser capaz de restaurar a estrutura e função do tecido erétil afetado, permitindo uma preservação a longo prazo da FE.^{36,37}

Na verdade, apesar do recente interesse na terapêutica com PRP para patologias urológicas, o seu uso noutras áreas médicas, nomeadamente na dermatologia, oftalmologia e cirurgia plástica está já bem estabelecido há vários anos e alicerça-se na capacidade deste composto potenciar a regeneração dos tecidos, a angiogénese e a cicatrização, que, à luz do conhecimento atual, é explicada pela presença de numerosos fatores de crescimento, nomeadamente o *Platelet-derived growth factor*, o VEGF, o *Transforming growth factor beta*, o *Epidermal growth factor*, o IGF e o FGF.^{23,24}

De mencionar que esta terapêutica se torna particularmente apelativa por ser uma técnica trivial, com um procedimento preparatório simples e acessível. Para além disso, usa um composto autólogo, eliminando quaisquer questões éticas e respostas imunológicas passíveis de surgir.²³

Assim, por todos os fatores elencados anteriormente, nos últimos anos verificou-se um interesse crescente relacionado com o uso de plasma autólogo rico em plaquetas no tratamento da DE, que resultou na publicação de diversos ensaios pré-clínicos e clínicos, com resultados potencialmente promissores.

No que concerne aos ensaios pré-clínicos integrados nesta revisão, o seu fundamental objetivo foi procurar perceber se o PRP melhora a FE em modelos animais com DE, de que forma atua e se é seguro. Deste modo, todos estes estudos procuraram avaliar a FE pré e pós tratamento, utilizando a medição da PIC e da PAM, através de eletroestimulação, bem como a histopatologia do tecido cavernoso. Os resultados foram homogéneos nos 6 ensaios, evidenciando um aumento significativo do rácio PIC/PAM, acordando que a terapêutica com PRP ocasiona uma melhoria da FE erétil em ratos Sprague-Dawley, em várias circunstâncias. Nos seus dois estudos, Wu *et al.*^{18,21}

constatou a eficácia da terapêutica com PRP na recuperação da FE de ratos submetidos a lesão cavernosa bilateral por esmagamento; e, por sua vez, Liao *et al.*²² fez um ensaio semelhante, num modelo de ratos submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral, tendo obtido os mesmos resultados. Estes achados permitem-nos, portanto, inferir o potencial terapêutico do PRP na DE de etiologia neurogénica. Por outro lado, Huang *et al.*¹⁹ e Liao *et al.*²⁰ estudaram o efeito desta terapêutica regenerativa para a DE em ratos com dislipidemia e diabetes, respetivamente. Os resultados foram encorajadores, na medida em que, mais uma vez, se constatou a eficácia da terapêutica com PRP, o que permite deduzir o seu efeito benéfico na abordagem da DE vasculogénica. Por último, Tai *et al.*²³ comprovou a efetividade das IIC de PRP no tratamento da DE induzida pela idade e associada à hiperplasia prostática. Deste modo, podemos depreender o vasto potencial e versatilidade da terapêutica com PRP na abordagem da DE, sendo necessário novos estudos, em humanos, de modo a testar adequadamente esta evidência.

Em relação ao método de atuação do PRP, os ensaios são unânimes na sua explicação, e destacam o seu papel neurotrófico e neuroregenerativo; bem como a sua atuação enquanto protetor tecidual, na medida em que previne a atrofia do músculo liso do corpo cavernoso; e enquanto anti-inflamatório, diminuindo a apoptose e stress oxidativo nos tecidos. Ademais, Huang *et al.*¹⁹ reitera que todos os efeitos enumerados se devem à elevada concentração de fatores de crescimento, salientando a ação dos VEGF, IGF e BDNF.

De mencionar, ainda, que num dos mais recentes ensaios pré-clínicos integrados nesta revisão, Liao *et al.*²² propõe um novo método da administração de PRP, sob a forma de cola que preenche a cavidade pélvica. Esta nova modalidade foi testada em ratos submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral e mostrou resultados promissores. Na verdade, nos ratos tratados com cola de PRP houve um aumento superior da PIC, o que reflete um melhor aprimoramento da FE. Do mesmo modo, os restantes parâmetros avaliados tiveram melhores resultados nestes ratos, o que pode dever-se à libertação lenta e prolongada de nutrientes e fatores de crescimento assegurada pelo método de administração. Contudo, de notar que, surpreendentemente, não se evidenciou potencial sinérgico na administração simultânea de cola e das IIC de PRP, pelo que são necessários estudos futuros para melhor compreender este efeito.

No que respeita aos ensaios clínicos integrados na revisão, de um modo geral, foram encorajadores relativamente à eficácia e segurança da terapêutica com PRP. Contudo, a maioria tem severas limitações, nomeadamente o facto de integrarem um pequeno número de participantes, de assegurarem apenas um curto período de seguimento, e de, na maioria das vezes, não possuírem braço controlo, ocasionando restrições na interpretação e validação dos resultados.

Em particular, foram analisados 2 estudos retrospectivos, 5 estudos prospectivos não randomizados e 3 estudos prospectivos, randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo.

Adicionalmente, é possível constatar que os diversos ensaios clínicos utilizam diferentes métodos de preparação de PRP, variando a velocidade de centrifugação, o número de centrifugações e tempo das mesmas, o anticoagulante usado e o recurso a ativadores, não havendo atualmente um entendimento claro de qual a melhor prática. Inevitavelmente, esta heterogeneidade do processo de preparação resulta na obtenção de um produto de qualidade e características variáveis, o que dificulta a comparação de resultados entre estudos e o alcance de conclusões inequívocas. Do mesmo modo, não há consenso quanto aos critérios a que o PRP deve atender de forma a ser o mais adequado e eficaz no tratamento da DE, pelo que seria pertinente o desenvolvimento de novos estudos que determinem o volume, a concentração de plaquetas e de fatores de crescimento ótimos para a aplicação do PRP enquanto terapêutica da DE. Assim, é premente a standardização quer do processo de preparação do PRP, quer das suas características quantitativas e qualitativas, de modo a otimizar resultados e admitir uma confrontação das conclusões de diferentes ensaios clínicos justa e rigorosa.

Por último, o método de administração é, também, um tópico clinicamente relevante, não servindo os ensaios clínicos integrados nesta revisão para esclarecer diversas questões relacionadas com o número ideal de sessões, o intervalo de tempo entre as mesmas, a dosagem ótima por sessão e o número adequado de punções por sessão. Nos ensaios clínicos desta revisão, foram administradas 1-8 injeções de PRP espaçadas de 1 semana-1mês entre elas, sendo a modalidade mais frequente a administração de 3 IIC de PRP, de 15 em 15 dias. Neste contexto, surge, então, a necessidade de determinar o método de administração ótimo, na medida em que permita os melhores resultados clínicos; e de perceber se o mesmo deve ser uniformizado ou se diferentes doentes, com diferentes características e comorbilidades, beneficiam de métodos distintos.

No que toca à classificação e avaliação da DE, dos 10 ensaios clínicos integrados neste revisão, 4^{24,30,31,35} utilizaram o *score* IIEF-5, e os outros 6^{26,28,29,32-34} recorreram ao IIEF-EF. Para melhor compreendermos estas escalas, importa perceber que as 15 questões do IIEF, podem ser agrupadas em 5 diferentes domínios: FE (Q1-5 e Q15), designado IIEF-EF, função orgásmica (Q9-10), desejo sexual (Q11-12), satisfação com a relação sexual (Q6-8) e satisfação global (Q13-14). No que respeita à escala IIEF-5, esta é uma versão encurtada da IIEF, constituída apenas por 5 itens, sendo que 4 das 5 questões integradas são retiradas do domínio da FE do IIEF (IIEF-EF), e apenas a Q7 (satisfação com a relação sexual) não faz parte do mesmo. De realçar que estas são, efetivamente, as escalas mais utilizadas e o *gold-standard* para avaliar a FE.^{25,27,38}

Contudo, é de destacar algumas diferenças metodológicas entre as duas ferramentas diagnósticas: a integração de um item avaliador da satisfação com a relação sexual no IIEF-5 oferece um alto nível de discriminação e aborda um elemento central na definição de DE; o IIEF-5 tem apenas cinco itens, enquanto o IIEF-EF tem seis itens, o que pode ou não aumentar o número de respostas completadas em ambientes clínicos; e as questões no IIEF-5 são formuladas para referenciar o período anterior de seis meses, enquanto no IIEF-EF têm um período de referência de quatro semanas. Não obstante, os resultados diagnósticos obtidos com o uso do IIEF-5 e do IIEF-EF são semelhantes, e podem ser comparados com segurança.²⁵

Deste modo, é de extrema relevância avaliar os resultados dos diferentes ensaios clínicos, realçando, em particular, as alterações dos *scores* IIEF-5 ou IIEF-EF. Dos estudos integrados, 7^{24,26,28,32-35} avaliaram os resultados da terapêutica com PRP isolada, e 3 procuraram estudar associações de PRP a outras terapêuticas, nomeadamente aos iPDES^{30,31} e à terapia de ondas de choque²⁹.

Dos 7 artigos mencionados em primeiro lugar, 6 apresentaram resultados satisfatórios em relação à terapêutica da DE com IIC de PRP isoladas, mostrando aumentos estatisticamente significativos do IIEF-5 ou IIEF-EF em relação ao valor basal, e em relação ao grupo controlo, no caso dos estudos prospetivos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo^{28,33}. Contudo, a magnitude do aumento foi bastante heterogénea entre estudos, com valores médios situados entre 2-7. De referir, no entanto, que o efeito placebo do componente psicológico da terapêutica pode aumentar o *score* IIEF-EF numa média de 5 pontos³⁹, pelo que devemos ter particular cautela na interpretação dos resultados dos estudos não controlados com placebo^{24,26,32,35}, e entrar com este fator em conta. Por último, importa mencionar que Taş *et al.*²⁶, no seu estudo de 2021, demonstrou que, embora a terapêutica com IIC de PRP tenha ocasionado um aumento de 2 pontos no *score* IIEF-EF, os graus de DE dos participantes se mantiveram iguais, pelo que nem sempre o aumento absoluto do *score* avaliador da DE reflete de uma forma fiel a melhoria clínica. Contrariamente a todos os ensaios previamente mencionados, Masterson *et al.*³⁴ no seu estudo randomizado controlado com placebo concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa no que toca ao aumento do IIEF-EF entre o grupo de homens tratados com IIC de PRP e o grupo placebo, sugerindo que a administração isolada de 2 IIC de PRP, separadas de 1 mês em homens com DE ligeira-moderada não é eficaz na melhoria da FE.

Para colmatar as diferenças entre a melhoria numérica absoluta num *score* e a melhoria clínica efetiva, surge o conceito de DMCR, que é avaliada como um *outcome* importante em 4^{28,33-} 35 dos 7 ensaios clínicos que estudaram a terapêutica com PRP isolada para a DE. A DMCR será, então, a menor mudança na FE que os pacientes consideram clinicamente importante após

receberem determinado tratamento. O primeiro estudo a definir objetivamente o que constitui uma DMCR para o IIEF-EF, foi realizado por Rosen *et al.*⁴⁰, no ano de 2011, a partir da análise de 17 diferentes estudos referentes à eficácia do uso de tadalafil, constatando que este indicador fornece uma base objetiva para avaliar a eficácia dos tratamentos e interpretar os resultados de estudos clínicos. Assim, conjecturou-se que a DMCR seria em média de 4, com uma sensibilidade e especificidade estimadas de 0.74 e 0.73, respectivamente; havendo, contudo, variações significativas de acordo com a severidade basal da DE (ligeira: 2, moderada: 5; severa: 7). Poullos *et al.*²⁸, Shafer *et al.*³³ e Materson *et al.*³⁴, nos seus ensaios clínicos, consideraram a DMCR como uma melhoria de 2 ou mais pontos no *score* IIEF-EF em pacientes com DE ligeira-moderada (IIEF-EF 17-25) ou uma melhoria de 5 ou mais pontos em pacientes com DE moderada (IIEF-EF 11-16) após o tratamento. Por sua vez, Francomano *et al.*³⁵ define DMCR como uma melhoria de 5 ou mais pontos no IIEF-5, independentemente da severidade da DE. Poullos *et al.*²⁸ e Shafer *et al.*³³ avaliaram a DMCR após terapêutica com IIC de PRP e com placebo, ao 1º, 3º e 6º mês de seguimento, e ambos acordaram que houve um aumento da DMCR superior no grupo tratado com PRP, comparativamente com o grupo placebo, nos 3 momentos do seguimento. Já Francomano *et al.*³⁵ identificou, no seu estudo de braço único, um alcance de uma DMCR em 80%, uma percentagem estatisticamente significativa. Mais uma vez, os resultados de Masterson³⁴ diferem dos anteriores concluindo que não houve diferença significativa na percentagem de homens que atingiram uma DMCR, entre o grupo tratado com PRP e o grupo placebo.

As alterações do Doppler peniano foram avaliadas em 3³³⁻³⁵ dos 7 artigos, constituindo um *outcome* de marcada relevância, na medida em que permite avaliar diferenças objetivas ao nível fisiológico, correlacionando as mesmas com os benefícios clínicos apresentados. Em 2^{33,35} dos artigos identificou-se uma melhoria estatisticamente significativa nos parâmetros do Doppler peniano, após o tratamento com IIC de PRP, coincidente com as melhorias clínicas objetiváveis pelo aumento do IIEF-EF ou IIEF-5. Por sua vez, excepcionalmente, Masterson *et al.*³⁴ concluiu que não houve diferenças significativas nos parâmetros do Doppler peniano entre a avaliação basal e o 6º mês pós-terapêutica, o que justifica a ausência de melhoria clínica identificada neste estudo.

Por último, de realçar que em alguns destes estudos foram avaliados outros *outcomes*, nomeadamente o EHS, o SEP, outros domínios do IIEF, o EDITS, e o IELT. Contudo, as variáveis supramencionadas estão, ainda, pouco validadas no âmbito deste tipo de estudos e os resultados foram heterogêneos entre artigos, o que dificulta a extração de conclusões significativas da sua análise.

Tal como mencionado anteriormente, 3²⁹⁻³¹ dos ensaios clínicos integrados nesta revisão procuraram estudar associações de PRP a outras terapêuticas. Neste contexto, é de relevar o grande

interesse de ensaios comparativos entre PRP e iPDE5, terapia com ondas de choque ou outros tratamentos recomendados para a DE, bem como ensaios que avaliem o efeito sinérgico do PRP com tais tratamentos recomendados, de modo a determinar a abordagem terapêutica ideal em pacientes com DE. Assim, 2 dos estudos^{30,31} avaliaram a eficácia da terapêutica com IIC de PRP associada à toma de iPDE5 orais diários, em indivíduos previamente não respondedores aos últimos fármacos. Em ambos os ensaios verificou-se um aumento estatisticamente significativo do *score* IIEF-5, bem como melhoria significativa da resposta à toma de iPDE5 *on demand*, o que permite inferir um potencial efeito sinérgico entre as duas terapêuticas. No que toca à análise da eficácia do PRP, estes estudos não são os melhores ajuizadores, no sentido em que não permitem diferenciar se o PRP em si melhora a DE ou se apenas melhora a DE ao aumentar a capacidade de resposta do paciente aos iPDE5. Um terceiro estudo, realizado por Geyik²⁹, comparou a eficácia da terapia de ondas de choque isolada com o seu uso combinado com IIC de PRP, tendo concluído que não houve diferença estatisticamente significativa no aumento do *score* IIEF-5 entre os 2 grupos, o que afasta a possibilidade de um efeito aditivo ou sinérgico claro entre as duas terapêuticas.

De destacar, ainda, a extrema importância de definir quais os doentes que mais beneficiariam da terapêutica com PRP, de forma a ajustar o protocolo individualmente e quem poderia beneficiar de administrações sucessivas de PRP. Dos ensaios clínicos integrados nesta revisão, apenas 3 abordam este tópico. Zaghoul *et al.*^{30,31} em 2 dos seus estudos demonstrou uma correlação positiva entre o IIEF-5 basal e pós PRP, determinando que doentes com uma DE menos severa respondem melhor a esta terapêutica. Adicionalmente, no seu estudo de 2022, Zaghoul *et al.*³¹ demonstrou uma correlação negativa entre a HbA1c basal e o IIEF-5 pós terapêutica, concluindo que o controlo da diabetes tem um impacto positivo no sucesso da terapêutica com PRP. Já no seu estudo de 2021³⁰, inferiu que a probabilidade de ser responsivo à terapêutica com PRP é 67.143 vezes mais provável em doentes não fumadores, em comparação com doentes fumadores. Por último, Francomano *et al.*³⁵ estabeleceu uma relação inversa entre o VPM e o *score* IIEF-5 pós terapêutica; e entre o VPM e o pico de velocidade sistólica pós terapêutica, determinado pelo Doppler peniano; demonstrando que o VPM é um biomarcador com uma boa precisão na identificação de homens clinicamente respondedores ao PRP e estabelecendo um limite ótimo de VPM <8.95 fL. Contudo, nenhum artigo identificou uma associação significativa entre a resposta ao PRP e a idade, a duração da DE, as comorbilidades, os níveis de testosterona sérica e os resultados do Doppler peniano basal, pelo que seriam oportunos novos estudos que testem estas hipóteses e contribuam para definir qual a população alvo que mais beneficiaria desta terapêutica.

Por fim, pela sua notável relevância, é de enfatizar a avaliação respetiva ao perfil de segurança e efeitos adversos ou complicações da terapêutica com PRP estabelecida nos ensaios

clínicos analisados nesta revisão. Na maioria dos estudos, não se identificaram quaisquer complicações do procedimento e noutros relataram-se apenas efeitos adversos *minor*, nomeadamente dor ligeira e pequenos hematomas subcutâneos no local da punção. No entanto, em 2 dos estudos^{26,34}, identificou-se num doente uma nova placa fibrótica peniana de pequenas dimensões que não causava dor, encurtamento do pénis ou aparecimento de curvatura. Assim, de um modo geral, a terapêutica com IIC de PRP é segura, no entanto, estes dois eventos de formação de placas fibróticas deverão motivar discussão e mais investigação, levantando a necessidade de serem realizados estudos a uma maior escala.

Assim, apesar de discernidas e elencadas algumas lacunas dos estudos integrados nesta revisão em relação ao uso de IIC de PRP para tratamento de DE, a maioria dos resultados são promissores. Deste modo, a limitada literatura pré-clínica e clínica disponível, devem servir como ponto de partida para pesquisas adicionais de alta qualidade, que colmatem as falhas identificadas.

CONCLUSÃO

De um modo geral, a literatura pré-clínica e clínica integrada nesta revisão demonstrou resultados promissores no que respeita à eficácia e segurança da utilização de PRP no tratamento da DE de diversas etiologias, em diferentes contextos. Contudo, foram identificadas numerosas lacunas e limitações nos diversos estudos, que deverão ser ultrapassadas de modo a permitir uma recomendação universal desta terapêutica, baseada em evidências científicas mais robustas. Em particular, deverá haver uma padronização e homogeneização das características quantitativas e qualitativas do PRP, do seu processo de preparação e método de administração, na tentativa de obter dados de alta qualidade e reproduzíveis. Do mesmo modo, devem ser desenhados estudos com maior qualidade científica, que incluam um braço controlo e contemplem populações bem definidas e abrangentes, bem como um período de seguimento mais extenso, com a finalidade de validar os resultados em larga escala e a longo prazo.

Em suma, apesar das limitações e das lacunas discernidas nos estudos existentes, os resultados disponíveis até o momento fornecem uma base sólida para pesquisas futuras de maior qualidade no âmbito da utilização de PRP no tratamento da DE. Deste modo, é essencial continuar a explorar esta terapia inovadora, tanto em estudos pré-clínicos quanto clínicos, a fim de melhor compreender os seus mecanismos de ação, eficácia e potenciais aplicações clínicas, e perfil de segurança.

APÊNDICE

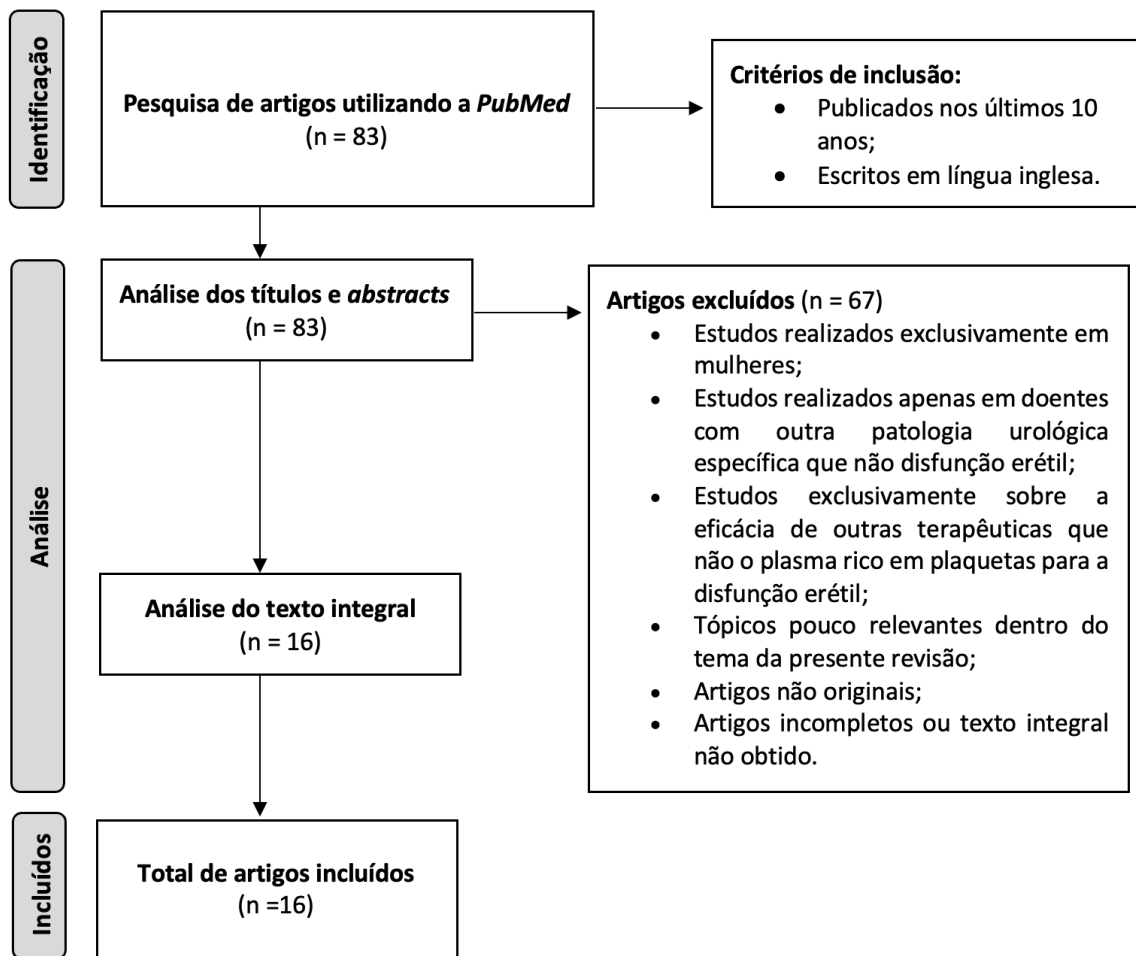


Figura 1 – Fluxograma da metodologia de seleção dos artigos

The IIEF-5 questionnaire^a

Over the past six months:					
	Very low	Low	Moderate	High	Very high
1 How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	1	2	3	4	5
2 When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	Almost never/never	A few times (much less than half the time)	Sometimes (about half the time)	Most times (much more than half the time)	Almost always/always
3 During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection (entered) your partner?	Almost never/never	A few times (much less than half the time)	Sometimes (about half the time)	Most time (much more than half the time)	Almost always/always
4 During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Extremely difficult	Very difficult	Difficult	Slightly difficult	Not difficult
5 When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	1	2	3	4	5
	Almost never/never	A few times (much less than half the time)	Sometimes (about half the time)	Most times (much more than half the time)	Almost always/always
	1	2	3	4	5

^aThe IIEF-5 score is the sum of the ordinal responses to the five items; thus, the score can range from 5 to 25.

Figura 2 – *5-Item International Index of Erectile Function score (IIEF-5) de Rosen*²⁵

**Individual items of International Index of Erectile Function Questionnaire and response options
(US version)**

Question*	Response Options
Q1: How often were you able to get an erection during sexual activity?	0 = No sexual activity 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q2: When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q3: When you attempted sexual intercourse, how often were you able to penetrate (enter) your partner?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q4: During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Extremely difficult 2 = Very difficult 3 = Difficult 4 = Slightly difficult 5 = Not difficult
Q5: During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	0 = Did not attempt intercourse 1 = One to two attempts 2 = Three to four attempts 3 = Five to six attempts 4 = Seven to ten attempts 5 = Eleven+ attempts
Q6: How many times have you attempted sexual intercourse?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q7: When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	0 = No intercourse 1 = No enjoyment 2 = Not very enjoyable 3 = Fairly enjoyable 4 = Highly enjoyable 5 = Very highly enjoyable
Q8: How much have you enjoyed sexual intercourse?	0 = No sexual stimulation/intercourse 1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q9: When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you ejaculate?	1 = Almost never/never 2 = A few times (much less than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = Most times (much more than half the time) 5 = Almost always/always
Q10: When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm or climax?	1 = Very low/none at all 2 = Low 3 = Moderate 4 = High 5 = Very high
Q11: How often have you felt sexual desire?	1 = Very dissatisfied 2 = Moderately dissatisfied 3 = About equally satisfied and dissatisfied 4 = Moderately satisfied 5 = Very satisfied
Q12: How would you rate your level of sexual desire?	1 = Very low 2 = Low 3 = Moderate 4 = High 5 = Very high
Q13: How satisfied have you been with your overall sex life?	1 = Very low 2 = Low 3 = Moderate 4 = High 5 = Very high
Q14: How satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?	
Q15: How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	

* All questions are preceded by the phrase "Over the past 4 weeks."

Figura 3 – Standard 15-item International Index of Erectile Function score (IIEF) de Rosen²⁷

Tabela I – Ensaio pré-clínicos

Estudo	N	Protocolo	Outcomes	Resultados
Wu <i>et al.</i> (2016) ¹⁸ Estudo prospectivo randomizado	24	4 grupos (6 ratos cada grupo): 1. Ratos submetidos a uma operação “falsa” (Controlo) 2. Ratos submetidos a esmagamento bilateral do nervo cavernoso e IIC de soro fisiológico 3. Ratos submetidos a esmagamento bilateral do nervo cavernoso e IIC de PRP genérico 4. Ratos submetidos a esmagamento bilateral do nervo cavernoso e IIC de PRP otimizado	PIC PAM Rácio PIC/PAM Histologia e imunofluorescência de tecidos penianos nNOS no NC e NDP	O PRP otimizado foi a modalidade terapêutica que condicionou uma melhoria funcional superior, após esmagamento bilateral do nervo cavernoso, comprovada através do incremento de todos os parâmetros da função erétil, em particular um aumento do rácio PIC/PAM. Os grupos tratados com PRP genérico e otimizado mostraram um aumento estatisticamente significativo de fibras positivas para nNOS no NC e no NDP.
Huang <i>et al.</i> (2021) ¹⁹ Estudo controlado randomizado	30	3 grupos (10 ratos cada grupo): 1. Grupo N: Ratos sujeitos a uma dieta normal durante 5 meses, que posteriormente receberam uma IIC semanal de sobrenadante durante 4 semanas 2. Grupo H: Ratos sujeitos a uma dieta rica em gorduras durante 5 meses, que posteriormente receberam uma IIC semanal de sobrenadante durante 4 semanas 3. Grupo H + PRP: Ratos sujeitos a uma dieta rica em gorduras durante 5 meses, que posteriormente receberam uma IIC semanal de PRP durante 4 semanas.	PIC PAM Rácio PIC/PAM Níveis de IGF, BDNF, VEGF e FGF Histologia e imunofluorescência de tecidos penianos eNOS, nNOS, stress oxidativo e índice de apoptose no corpo cavernoso	O rácio médio PIC/PAM foi significativamente superior nos grupos N e H+PRP. Os níveis de IGF, BDNF e VEGF são superiores no PRP em comparação com o sobrenadante. A expressão de nNOS, eNOS e conteúdo endotelial no corpo cavernoso foi consideravelmente menor no grupo H comparativamente com os outros grupos. O stress oxidativo intracavernoso e o índice de apoptose foram superiores no grupo H em comparação com os grupos N e H+PRP.
Liao <i>et al.</i> (2022) ²⁰ Estudo prospectivo randomizado	52	4 grupos: 1. Ratos não submetidos a terapêutica de indução com estreptozotocina, não diabéticos e sem DE (n=10) 2. Ratos diabéticos (por indução com estreptozotocina), sem DE (n=12) 3. Ratos diabéticos (por indução com estreptozotocina), com DE, tratados com IIC de soro fisiológico (n=20) 4. Ratos diabéticos (por indução com estreptozotocina) com DE, tratados com IIC de PRP (n=10)	Mortalidade PIC PAM Rácio PIC/PAM Histologia e imunofluorescência e avaliação por microscopia eletrónica de tecidos penianos	A terapêutica com PRP reduz a mortalidade em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina. Adicionalmente, a terapêutica ocasionou uma melhoria da FE, comprovada pelo aumento significativo do rácio PIC/PAM. Por fim, mostrou ter um efeito protetor do tecido do corpo cavernoso, restaurando o seu padrão histológico, a normal expressão de α -SMA e a presença em número considerável das <i>caveolae</i> ; bem como um papel de neuroregeneração e recuperação do dano neuronal do nervo cavernoso.
Wu <i>et al.</i> (2022) ²¹ Estudo controlado randomizado	54	2 grupos (27 ratos cada grupo): 1. Ratos submetidos a IIC de soro fisiológico após esmagamento bilateral do NC 2. Ratos submetidos a IIC de PRP ativado após esmagamento bilateral do NC	PIC PAM Rácio PIC/PAM Positividade nNOS do NC e GPM Regeneração nervosa e mielinização do NC e NDP Conteúdo de células do músculo liso do corpo cavernoso	Constatou-se uma melhoria de todos os parâmetros da FE pós-lesão no grupo 2, evidenciado por um rácio PIC/PAM substancialmente superior. O PRP ativado preveniu a perda de neurónios e fibras nervosas positivas para nNOS ao nível do NC e dos GPM; bem como proporcionou uma aceleração do processo de regeneração de axónios mielinizados e um atraso na desmielinização no NC e no NDP. Por último, os ratos do grupo 2 tinham um maior conteúdo de células musculares lisas ao nível do corpo cavernoso.
Liao <i>et al.</i> (2023) ²² Estudo controlado randomizado	50	5 grupos (10 ratos cada grupo): 1. Ratos submetidos a uma operação “falsa” (Controlo) 2. Ratos submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral e posterior IIC de soro fisiológico 3. Ratos submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral e posterior preenchimento da cavidade pélvica com cola de PRP 4. Ratos submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral e posterior IIC de PRP 5. Ratos submetidos a prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral e posterior IIC de PRP + preenchimento da cavidade pélvica com cola de PRP	PIC PAM Rácio PIC/PAM Histologia e imunofluorescência avaliação por microscopia eletrónica de tecidos penianos	Nos ratos tratados com cola de PRP houve uma percentagem de 100% de preservação do nervo cavernoso, 4 semanas após prostatectomia; bem como um rácio PIC/PAM significativamente superior. Adicionalmente, a cola de PRP aumentou a expressão de <i>neurofilament-1</i> , bem como a de α -SMA. Verificou-se, ainda, que esta terapêutica preserva os axónios mielinizados e previne a atrofia do músculo liso cavernoso. Não se evidenciou efeito sinérgico na administração simultânea de cola e da IIC de PRP.
Tai <i>et al.</i> (2023) ²³ Estudo controlado randomizado	30	3 grupos (10 ratos cada grupo): 1. Ratos jovens (8 semanas) submetidos a IIC de soro fisiológico 2. Ratos com DE induzida pelo envelhecimento (40 semanas) submetidos a IIC de soro fisiológico 3. Ratos com DE induzida pelo envelhecimento (40 semanas) submetidos a IIC de PRP	Volume prostático PIC PAM Rácio PIC/PAM Histologia de tecidos penianos Ultraestrutura do músculo liso Preservação do NC	O tratamento com PRP reduziu a hiperplasia prostática em ratos com DE induzida pela idade. Verificou-se uma melhoria significativa da FE dos ratos do grupo 3, em comparação com os do grupo 2, espelhado por um aumento do rácio PIC/PAM. A avaliação histológica demonstrou o desenvolvimento de uma túnica adventícia da artéria dorsal, diminuição da vacuolização do NDP e expansão estrutural do epineuro nos ratos do grupo 3. Constatou-se uma elevação da expressão de α -SMA no corpo cavernoso dos ratos submetidos a terapêutica com PRP.

Tabela II – Ensaios clínicos

Estudo	N	Protocolo	Outcomes	Resultados
Matz <i>et al.</i> (2018) ²⁴ Estudo retrospectivo controlado	17	Foram avaliados 17 pacientes com diversas condições urológicas, nomeadamente DE, doença de Peyronie e incontinência urinária de stress e depois tratados com PRP ativado. 4 tinham DE e 1 DE concomitante a doença de Peyronie. As injeções foram administradas de acordo com a patologia genitourinária a tratar. No caso dos pacientes com DE, foram administradas em média 2,1 IIC a cada doente.	IIEF-5 Efeitos adversos	Constatou-se um aumento médio do IIEF-5 de 4,14 pontos após a terapêutica com PRP ativado. No que toca a efeitos adversos, foram apenas relatados efeitos adversos <i>minor</i> , nomeadamente dor ligeira no local de injeção.
Taş <i>et al.</i> (2021) ²⁶ Estudo prospetivo controlado	31	Foram administradas IIC de PRP a 31 pacientes com idades entre os 42-70 anos, com DE associada a síndrome metabólica. Foram excluídos do estudo doentes com défices neurológicos ou que já tivessem recebido terapêutica prévia para a DE. As administrações foram feitas 3 vezes a cada paciente, com um espaçamento de 15 dias entre elas.	IIEF-EF Desejo sexual (Q11-12 IIEF) Função orgásmica (Q9-10 IIEF) Satisfação com a relação sexual (Q6-8 IIEF) Satisfação global (Q13-14 IIEF) Efeitos adversos	A terapêutica com IIC de PRP promoveu um aumento de 2 pontos no <i>score</i> IIEF-EF, considerado significativo apesar da mediana dos valores ter permanecido na classificação de DE ligeira-moderada (17-21). Os valores da função orgásmica pré e pós tratamento foram similares, bem como os valores do desejo sexual. Os <i>scores</i> de satisfação sexual pós-procedimento eram significativamente superiores aos valores pré-procedimento. A satisfação global após procedimento era inferior à pré-procedimento. Quanto aos efeitos adversos, ocorreram ligeiros hematomas e observou-se o aparecimento de placa fibrótica na face ventral do pénis de um participante.
Poulios <i>et al.</i> (2021) ²⁸ Estudo prospetivo randomizado duplamente cego e controlado com placebo	60	2 grupos (30 participantes em cada grupo): 1. Homens que receberam IIC de soro fisiológico 2. Homens que receberam IIC de PRP Os doentes receberam 2 injeções, de PRP ou soro fisiológico, consoante o grupo que integraram, espaçadas de 1 mês entre elas. Após a seleção, todos os pacientes suspenderam os iPDE5 ou outros tratamentos para a DE, durante o mês que antecedeu o início da terapêutica.	IIEF-EF DMCR SEP EDITS Efeitos adversos	Constatou-se, ao 6º mês, uma diminuição média do IIEF-EF na ordem dos 0.2 pontos no grupo placebo, e um aumento médio de 3.3 pontos no grupo tratado com PRP. Houve um aumento do DMCR superior no grupo do PRP, comparativamente com o grupo placebo, na ordem dos 51%, 30% e 42%, ao 1º, 3º e 6º mês respetivamente. Adicionalmente, as IIC de PRP resultaram, também, num aumento, estatisticamente significativo do SEP e do EDITS nos 3 momentos de seguimento. Não foram descritos quaisquer efeitos adversos.
Geyik (2021) ²⁹ Estudo retrospectivo controlado	184	2 grupos: 1. Participantes submetidos a terapêutica isolada com ondas de choque (n=93) 2. Doentes submetidos a terapêutica combinada com ondas de choque e IIC de PRP (n=91) Os integrantes do estudo eram não respondedores aos iPDE5 há pelo menos 3 meses. Todos foram submetidos a curso de terapêutica com ondas de choque, que incluiu 5 sessões, separadas de 7 +/- 2 dias. Adicionalmente, os doentes do grupo 2 foram submetidos a terapêutica com PRP: 3 administrações, com 10-14 dias de intervalo entre elas.	IIEF-EF IELT Efeitos adversos	Não houve diferença estatisticamente significativa no aumento do <i>score</i> IIEF-EF entre os dois grupos. No grupo 2, houve um aumento médio de 3.1 minutos no IELT, enquanto no grupo 1 se manteve o mesmo. Foram identificados apenas efeitos adversos <i>minor</i> nomeadamente dor temporária nos locais de injeção e aparecimento de pequenos hematomas.
Zaghoul <i>et al.</i> (2021) ³⁰ Estudo prospetivo controlado	34	Foram integrados no estudo 34 pacientes com DE há pelo menos 6 meses, e ausência de resposta à toma de iPDE5 <i>on demand</i> ou diária. Os mesmos foram submetidos a IIC de PRP durante 2 meses, 1 vez por semana, e, posteriormente, medicados novamente com iPDE5 oral diário.	IIEF-5 Parâmetros do Doppler Peniano Efeitos adversos	Houve diferença estatisticamente significativa no <i>score</i> IIEF-5 após a terapêutica com PRP, contudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados pelo Doppler peniano. O tabagismo e o <i>score</i> IIEF-5 antes da terapêutica com PRP foram as únicas variáveis independentes identificadas, mostrando-se que a probabilidade de ser responsivo à terapêutica com PRP é 67.143 vezes mais provável em doentes não fumadores, bem como um aumento de 1% no <i>score</i> IIEF-5 basal determina um aumento da probabilidade ser responsivo ao PRP de 154.5%. Não foram descritos efeitos adversos.
Zaghoul <i>et al.</i> (2022) ³¹ Estudo prospetivo controlado	48	2 grupos (24 participantes em cada grupo): 1. Doentes diabéticos 2. Doentes não diabéticos Foram integrados no estudo homens diabéticos e não diabéticos não respondedores à terapêutica com iPDE5. Todos foram submetidos a 3 IIC de PRP (às 0, 4 e 8 semanas), bem como a terapêutica diária com tadalafil oral 5 mg e vardenafil 20 mg <i>on demand</i> e avaliados às 0 e 12 semanas após a primeira IIC de PRP.	IIEF-5 EHS Parâmetros do Doppler peniano Efeitos adversos	Concluiu-se que os <i>scores</i> IIEF-5 médios aumentaram depois da terapêutica com PRP, bem como houve melhorias ao nível dos parâmetros avaliados pelo Doppler peniano em ambos os grupos. Demonstrou-se uma correlação positiva entre o IIEF-5 basal e pós terapêutica com PRP; e correlação negativa entre a HbA1c basal e o IIEF-5 pré e pós terapêutica. Por fim, de destacar que não foram identificados efeitos adversos das IIC de PRP, à exceção de uma dor ligeira em picada.

Tabela II (Continuação) – Ensaios clínicos

Estudo	N	Protocolo	Outcomes	Resultados
Schirmann <i>et al.</i> (2022) ³² Estudo prospetivo controlado	15	Foram integrados no ensaio clínico participantes com DE vasculogénica (60% moderada e 40% severa de acordo com o score IIEF-EF) e várias comorbilidades, bem como má resposta à terapêutica de primeira e/ou segunda linhas (falha do tratamento com iPDE5 em dose máxima +/- combinado com falha ou recusa do tratamento com IIC de prostaglandinas por dor ou ineficácia). Todos os participantes receberam IIC em 3 sessões, separadas por 15 dias.	IIEF-EF EHS SEP Score de desconforto sexual Efeitos adversos	Concluiu-se que o IIEF-EF aumentou significativamente após o tratamento, nos 3 momentos de seguimento. O score EHS com e sem tratamento não foi significativamente alterado pela terapêutica com IIC de PRP. O score de desconforto apenas melhorou no 1º mês após as injeções. De acordo com o questionário SEP, 20% dos pacientes consideravam que a sua ereção tinha duração suficiente para que possibilitasse atividade sexual antes das injeções de PRP, versus 26,7% depois. Não foram identificados efeitos adversos.
Shaher <i>et al.</i> (2023) ³³ Estudo prospetivo randomizado duplamente cego e controlado com placebo	100	2 grupos (50 participantes em cada grupo): 1. Homens que receberam IIC de soro fisiológico 2. Homens que receberam IIC de PRP Foram integrados homens sexualmente ativos com idades entre os 45-65 anos, com DE ligeira, ligeira-moderada ou moderada, de acordo com o IIEF-EF, associada a síndrome metabólica, e após interrupção de todos os tratamentos. Todos receberam 3 IIC, espaçadas de 15 dias entre elas, de soro fisiológico ou PRP consoante o grupo que integraram.	IIEF-EF Parâmetros do Doppler peniano DMCR SEP Satisfação com a relação sexual (Q6-8 IIEF) Satisfação global (Q13-14 IIEF) Efeitos adversos	Constatou-se que o IIEF-EF aumentou significativamente após o tratamento com PRP, com aumento em relação ao valor basal de 4 pontos no 1º mês, que se manteve nos meses seguintes, e sendo significativamente superior à melhoria do grupo placebo. De modo análogo, esta melhoria foi evidente nos parâmetros do Doppler peniano, nas Q2 e Q3 do SEP, na satisfação com a relação sexual e na satisfação global, sendo superior no grupo do PRP do que no grupo placebo. Ademais, uma DMCR foi atingida por mais doentes no grupo tratado com PRP, do que no grupo placebo, nos 3 momentos de seguimento. Não foram reportados efeitos adversos.
Masterson <i>et al.</i> (2023) ³⁴ Estudo prospetivo randomizado duplamente cego e controlado com placebo	61	2 grupos: 1. Homens que receberam IIC de soro fisiológico (n=33) 2. Homens que receberam IIC de PRP (n=28) Foram integrados no estudo doentes com DE orgânica e um score IIEF-EF de 11-25, há pelo menos 6 meses. Os doentes receberam 2 injeções, de PRP ou soro fisiológico, consoante o grupo que integraram, espaçadas de 28+/- 7 dias entre elas.	IIEF-EF DMCR Parâmetros do Doppler peniano Efeitos adversos	Não houve diferença estatisticamente significativa no aumento do IIEF-EF dos dois grupos nos diferentes períodos de seguimento. Do mesmo modo, não houve diferença significativa entre os 2 grupos na percentagem de homens que atingiram uma DMCR no 1º mês de seguimento. Não se encontraram diferenças significativas nos parâmetros do Doppler peniano entre a avaliação basal e ao 6º mês. No que respeita aos efeitos adversos, de destacar o relato de 1 ligeiro hematoma e 1 nova placa fibrótica.
Francomano <i>et al.</i> (2023) ³⁵ Estudo de braço único prospetivo não randomizado	150	Foram integrados no estudo homens sexualmente ativos com DE, com um IIEF-5 entre 6-21; idade > 18 anos; não respondedores à toma de iPDE5, pelo menos nos últimos 3 meses; e com uma concentração plaquetária normal. Todos os participantes suspenderam a toma de iPDE5 ou outros tratamentos para a DE durante 1 mês e foram, posteriormente, sujeitos a uma única IIC de PRP.	IIEF-5 Parâmetros do Doppler peniano Relação do VPM com os parâmetros anteriores DMCR Efeitos adversos	Constatou-se um aumento médio do IIEF-5 de 7 pontos após terapêutica com PRP, considerado estatisticamente significativo. 80% dos participantes alcançaram uma DMCR. Identificou-se uma melhoria nos parâmetros do Doppler peniano, em particular no pico de velocidade sistólica; bem como uma relação inversa entre o VPM e o IIEF-5 quer pré, quer pós tratamento, e a mesma relação inversa entre o pico de velocidade sistólica e o VPM basal e pós tratamento. Demonstrou-se que o VPM tem uma boa acuidade na identificação de homens potencialmente respondedores à terapêutica com PRP, tendo-se determinado um VPM < 8.95fl como o limite ótimo. Quanto a efeitos adversos, identificaram-se apenas alguns episódios de dor ligeira durante as injeções e discretos hematomas subcutâneos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 11th. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. Accessed, January 9, 2024. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
2. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013;381(9861):153-165. doi:10.1016/S0140-6736(12)60520-0
3. Corona G, Lee DM, Forti G, et al. Age-Related Changes in General and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS). *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(4_part_1):1362-1380. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x
4. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. 2016;13(2):144-152. doi:10.1016/j.jsxm.2015.12.034
5. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003. doi:10.1038/nrdp.2016.3
6. Agaba PA, Ocheke AN, Akanbi MO, et al. Sexual Functioning and Health-related Quality of Life in Men. *Niger Med J*. 2017;58(3):96-100. doi:10.4103/nmj.NMJ_225_16
7. Elterman DS, Bhattacharyya SK, Mafilios M, Woodward E, Nitschelm K, Burnett AL. The Quality of Life and Economic Burden of Erectile Dysfunction. *RRU*. 2021;13:79-86. doi:10.2147/RRU.S283097
8. Leslie SW, Sooriyamoorthy T. Erectile Dysfunction. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed February 3, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562253/>
9. Longoni M, Bertini A, Schifano N, et al. A review on pharmacological options for the treatment of erectile dysfunction: state of the art and new strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(12):1375-1386. doi:10.1080/14656566.2023.2221785
10. Britt D, Blankstein U, Lenardis M, Millman A, Grober E, Krakowsky Y. Availability of platelet-rich plasma for treatment of erectile dysfunction and associated costs and efficacy: A review of current publications and Canadian data. *Can Urol Assoc J*. 2021;15(6):202-206. doi:10.5489/cuaj.6947
11. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(10):602-608. doi:10.5435/00124635-200910000-00002
12. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7794. doi:10.3390/ijms21207794
13. Haunschild ED, Huddleston HP, Chahla J, Gilat R, Cole BJ, Yanke AB. Platelet-Rich Plasma Augmentation in Meniscal Repair Surgery: A Systematic Review of Comparative Studies. *Arthroscopy*. 2020;36(6):1765-1774. doi:10.1016/j.arthro.2020.01.038
14. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):834-846. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.037

15. Fazekas D, Campbell K, Ledesma B, Masterson T. Platelet-rich plasma for erectile dysfunction: a review of the current research landscape. *Sexual Medicine Reviews*. 2023;11(4):369-374. doi:10.1093/sxmrev/qead032
16. Gu X, Shi H, Matz E, et al. Long-term therapeutic effect of cell therapy on improvement in erectile function in a rat model with pelvic neurovascular injury. *BJU Int*. 2019;124(1):145-154. doi:10.1111/bju.14631
17. Liu MC, Chang ML, Wang YC, Chen WH, Wu CC, Yeh SD. Revisiting the Regenerative Therapeutic Advances Towards Erectile Dysfunction. *Cells*. 2020;9(5):1250. doi:10.3390/cells9051250
18. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model: Optimization of PRP and its effects in a cavernous nerve rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(10):E294-E304. doi:10.1002/term.1806
19. Huang YC, Wu CT, Chen MF, Kuo YH, Li JM, Shi CS. Intracavernous Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Ameliorates Hyperlipidemia-Associated Erectile Dysfunction in a Rat Model. *Sex Med*. 2021;9(2):100317. doi:10.1016/j.esxm.2020.100317
20. Liao CH, Lee KH, Chung SD, et al. Intracavernous Injection of Platelet-Rich Plasma Therapy Enhances Erectile Function and Decreases the Mortality Rate in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *IJMS*. 2022;23(6):3017. doi:10.3390/ijms23063017
21. Wu YN, Liao CH, Chen KC, Chiang HS. Dual effect of chitosan activated platelet rich plasma (cPRP) improved erectile function after cavernous nerve injury. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(1):14-24. doi:10.1016/j.jfma.2021.01.019
22. Liao CH, Chang CJ, Chen KC, et al. Effects of platelet-rich plasma glue placement at the prostatectomy site on erectile function restoration and cavernous nerve preservation in a nerve-sparing prostatectomy rat model. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114499. doi:10.1016/j.biopha.2023.114499
23. Tai H, Tsai W, Chang M, et al. Intracavernous injection of platelet-rich plasma reverses erectile dysfunction of chronic cavernous nerve degeneration through reduction of prostate hyperplasia evidence from an aging-induced erectile dysfunction rat model. *The FASEB Journal*. 2023;37(4):e22826. doi:10.1096/fj.202201443R
24. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol*. 2018;59(1):61. doi:10.4111/icu.2018.59.1.61
25. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11(6):319-326. doi:10.1038/sj.ijir.3900472
26. Taş T, Çakıroğlu B, Arda E, Onuk Ö, Nuhoğlu B. Early Clinical Results of the Tolerability, Safety, and Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Administration in Erectile Dysfunction. *Sex Med*. 2021;9(2):100313. doi:10.1016/j.esxm.2020.100313
27. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-830. doi:10.1016/s0090-4295(97)00238-0

28. Poulivos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med.* 2021;18(5):926-935. doi:10.1016/j.jsxm.2021.03.008
29. Geyik S. Comparison of the efficacy of low-intensity shock wave therapy and its combination with platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction. *Andrologia.* 2021;53(10). doi:10.1111/and.14197
30. Zaghoul AS, Mahmoud ElNashar AER, GamalEl Din SF, et al. Smoking status and the baseline international index of erectile function score can predict satisfactory response to platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction: A prospective pilot study. *Andrologia.* 2021;53(9). doi:10.1111/and.14162
31. Zaghoul AS, El-Nashaar AM, Said SZ, Osman IA, Mostafa T. Assessment of the intracavernosal injection platelet-rich plasma in addition to daily oral tadalafil intake in diabetic patients with erectile dysfunction non-responding to on-demand oral PDE5 inhibitors. *Andrologia.* 2022;54(6). doi:10.1111/and.14421
32. Schirmann A, Boutin E, Faix A, Yiou R. Pilot study of intra-cavernous injections of platelet-rich plasma (P-shot®) in the treatment of vascular erectile dysfunction. *Prog Urol.* 2022;32(16):1440-1445. doi:10.1016/j.purol.2022.05.002
33. Shafer H, Fathi A, Elbashir S, Abdelbaki SA, Soliman T. Is Platelet Rich Plasma Safe and Effective in Treatment of Erectile Dysfunction? Randomized Controlled Study. *Urology.* 2023;175:114-119. doi:10.1016/j.urology.2023.01.028
34. Masterson TA, Molina M, Ledesma B, et al. Platelet-rich Plasma for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *J Urol.* 2023;210(1):154-161. doi:10.1097/JU.0000000000003481
35. Francomano D, Iuliano S, Dehò F, et al. Regenerative treatment with platelet-rich plasma in patients with refractory erectile dysfunction: short-term outcomes and predictive value of mean platelet volume. *Minerva Endocrinol.* Published online September 2023. doi:10.23736/S2724-6507.23.04060-5
36. Milenkovic U, Campbell J, Roussel E, Albersen M. An update on emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2018;23(4):319-330. doi:10.1080/14728214.2018.1552938
37. Krzastek SC, Bopp J, Smith RP, Kovac JR. Recent advances in the understanding and management of erectile dysfunction. *F1000Res.* 2019;8:102. doi:10.12688/f1000research.16576.1
38. Neijenhuijs KI, Holtmaat K, Aaronson NK, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med.* 2019;16(7):1078-1091. doi:10.1016/j.jsxm.2019.04.010
39. Montorsi F, Padma-Nathan H, Glina S. Erectile function and assessments of erection hardness correlate positively with measures of emotional well-being, sexual satisfaction, and treatment satisfaction in men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate (Viagra). *Urology.* 2006;68(3 Suppl):26-37. doi:10.1016/j.urology.2006.06.027
40. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal Clinically Important Differences in the Erectile Function Domain of the International Index of Erectile Function Scale. *European Urology.* 2011;60(5):1010-1016. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.053

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

