

Doença de Peyronie: Diagnóstico e Tratamento Clínico

Autoria:

*Archimedes Nardoza Jr.
Fernando Nestor Facio Jr.
Geraldo Faria
Natália Andrada*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: Penile Induration, Penile Diseases, Penis/pathology, Penis/abnormalities, Coiled Bodies, Muscle, Smooth, Myocytes, Smooth Muscle, Penile Erection, Coitus, Acute Disease, Chronic Disease, Age of Onset, Age Factors, Adult, Middle Aged, Aged, Adolescent, Risk Factors, Time Factors, Immunology, genetic predisposition to disease, Genetic Markers, gene expression, Genotype, Wnt2 Protein/genetics, WNT2 protein, human; Disease Susceptibility, Disease Progression, Prevalence, Comorbidity, Hypertension, Diabetes Mellitus, Blood Glucose, Renal Insufficiency, Lipids, Metabolic Syndrome X, Obesity, Body Mass Index, Waist Circumference, Abdominal Fat, Body Fat Distribution, Diagnosis, Diagnosis Differential, Dupuytren Contracture, Sensitivity and Specificity, Ultrasonography, Ultrasonography, Doppler, Duplex; Ultrasonography, Doppler, Color; Elasticity Imaging Techniques, Magnetic Resonance Imaging, Drug Therapy, Colchicine, Vitamin E, Adrenal Cortex Hormones, 4-Aminobenzoic Acid, Tamoxifen, Acetylcarnitine, Coenzyme Q 10, Pentoxifylline, Phosphodiesterase Inhibitors, 4-Aminobenzoic Acid, Potaba, Injections, Intralesional, Collagenases, Interferon-alpha, Verapamil, Calcium Channel Blockers/therapeutic use; iontophoresis, Vasodilatador Agents, Lithotripsy, Electric Stimulation therapy, Electrochemotherapy, Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT); adverse effects, Severity of Illness Index, Quality of Life, Patient Satisfaction, Sexual Dysfunction, Physiological, Erectile Dysfunction, Penis/blood supply, Depressive Disorder, Depression, Anxiety Disorders, cognitive therapy, psychotherapy, adaptation, psychological, personality inventory, combined modality therapy. Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Auxiliar o médico da atenção primária à saúde a reconhecer, orientar e encaminhar precocemente para um serviço especializado de Urologia o paciente portador de Doença de Peyronie, pois não se deve perder o benefício do tratamento da fase aguda. Também será abordado o tratamento clínico da fase crônica.

INTRODUÇÃO

A etiopatologia da Doença de Peyronie (DP) não é totalmente conhecida, mas há possibilidade de gênese imunológica¹(**D**). Trata-se uma desordem do tecido conjuntivo adquirida atribuída à lesões microvasculares repetitivas ou traumas durante a relação sexual, levando ao aparecimento de placas fibrosas ou nódulos na túnica albugínea do pênis, reduzindo a elasticidade local e modificando a curvatura peniana durante a ereção^{1,2}(**D**). Em adultos é comum a associação com a contratura de Dupuytren (espessamento da palma da mão e conseqüente modificação da curvatura dos dedos)³(**B**), que não é vista em adolescentes com DP⁴(**B**).

O diagnóstico é baseado no histórico médico e sexual com deformidade e dor peniana, dificuldade para o coito até disfunção erétil²(**D**). O exame físico inclui a palpação dos nódulos (possível em 70% dos casos) e a observação da curvatura do pênis durante uma ereção induzida¹(**D**). A deformidade peniana é o primeiro sintoma da doença em 52% dos casos e está presente em 94% dos homens afetados⁵(**D**).

A história natural da DP pode variar desde resolução espontânea até piora progressiva da deformidade e impotência sexual¹(**D**). O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico^{6,2}(**D**). O tratamento clínico utiliza medicamentos via oral, aplicações de injeções intralesionais e terapia com ondas de choque⁶(**D**). O tratamento cirúrgico será motivo de outra diretriz.

O desconhecimento desta doença colabora na dificuldade diagnóstica, estimulando-se uma prevalência menor do que existe; acreditando-se em cura espontânea mais do que ocorre; desconhecendo a possibilidade da doença existir antes dos 40 anos, não investigando a associação de DP diante de disfunção erétil e não utilizando o tratamento efetivo clínico e cirúrgico⁷(**D**). O objetivo desta diretriz é modificar esta realidade.

1. QUAL É A PREVALÊNCIA DE DOENÇA DE PEYRONIE?

A prevalência da DP é modificada por várias razões como raça e presença de comorbidades, sendo estimada entre 2-9% dos adultos⁸(**B**) até 20%⁹(**B**). Em estudo populacional americano variou de 0,5% até 13%¹⁰(**A**). Na população brasileira a prevalência encontrada de DP em adultos acima de 40 anos foi de 0,9%, sem diferenças significativas ao avaliar a raça, escolaridade, presença de hipertensão arterial sistêmica e uretrite no passado; mas com aumento de risco relativo em homens acima de 60 anos (RR=4,59 com IC 95% 1,72-12,23) e portadores de diabetes mellitus (RR=3,91 com IC 95% 1,37-11,12)¹¹(**B**). A prevalência de DP na população diabética é de 10,7%¹²(**B**). A idade média de apresentação da doença é de 50 anos¹³(**B**). A fase aguda inicial pode variar entre 6-18 meses, podendo progredir para fase crônica ou para regressão em até 20% dos casos. Esta fase inicial caracteriza-se por um processo inflamatório que modifica a curvatura do pênis progressivamente e geralmente leva a dor durante as ereções¹⁴(**B**). Na fase crônica já existe um processo de cicatrização e fibrose, onde a deformidade peniana já está definida, com

melhora da dor, mas com maior dificuldade de realização do ato sexual. Geralmente a placa fibrótica encontra-se na porção lateral do pênis (57%), seguida de placa dorsal (39%) e menos frequentemente em placa ventral¹⁵(B). Disfunção erétil ocorre entre 20-54% dos adultos com DP, onde patologias vasculares já são definidas pela Ultrassonografia Doppler peniana (UDP)¹⁶(B).

A idade média da DP em adolescentes é de 18 anos Tal R 2012 e em adultos jovens menos de 40 anos¹⁷(B), com prevalência menor que dos adultos. A duração da queixa antes de procurar o atendimento médico nesta população mais jovem foi de 3 ±1 mês e geralmente houve antecedentes de trauma peniano durante a relação sexual ou masturbação. O quadro agudo leva a quadros de angústia e/ou alteração de humor em 94% dos casos⁴(B). Há associação de DP em adolescentes e adultos jovens com aumento da hemoglobina glicada (HbA1c > 5%)^{4,17}(B), sendo comum observar placa no momento da apresentação do quadro¹⁷(B). Nesta faixa etária a disfunção erétil até pode ocorrer, mas geralmente com UDP sem doença vascular¹⁶(B).

Recomendação

A prevalência de DP em adultos brasileiros acima de 40 anos é de 0,9%, com risco aumentado para pacientes acima de 60 anos e na presença de diabetes mellitus¹¹(B). A estimativa de prevalência ainda é menor em adolescentes e adultos jovens menores de 40 anos^{4,17}(B). Já a prevalência de DP na população portadora de diabetes mellitus é de 10,7%¹²(B).

2. HÁ INFLUÊNCIA DE FATORES GENÉTICOS NO APARECIMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE?

O locus SNP rs 4730775 do cromossomo 7 descreve a associação importante, mesmo diante da ausência de comorbidades, entre a DP e a contratura de Dupuytren, confirmando a influência de fatores genéticos no aparecimento da DP¹⁸(B). Também tem sido estudado o processo cicatricial anormal em pacientes com DP, onde a menor expressão genética de proteínas apoptóticas do tipo Faz, Bcl-2, p53, caspase 3 e 8 leva a persistência de células produtoras de colágeno, facilitando a formação das placas fibróticas na túnica albugínea¹⁹(C).

Recomendação

Há influência de fatores genéticos no aparecimento da DP¹⁸(B), mas a completa etiopatogenia da doença ainda é desconhecida.

3. OS MÉTODOS DE IMAGEM AUMENTAM A CERTEZA DIAGNÓSTICA?

Diante da suspeita clínica de DP feita através da história clínica e exame físico a realização da ultrassonografia do pênis (USP) permite definir a presença de espessamento da túnica (50% dos casos); calcificação intracavernosa (31%); fibrose septal (20%) e fibrose intracavernosa (15%)²⁰(B). Associação do Doppler colorido à USP permite estudar a hemodinâmica do

pênis, permitindo distinguir os portadores de DP com disfunção erétil daqueles sem disfunção erétil²¹(B), pois a associação das duas patologias é comum, estimada em até 70% dos casos²²(B) e a associação de disfunção erétil exige tratamento mais ativo²¹(B). O Doppler colorido diagnostica doença arterial entre 44-52% dos pacientes com DP, além de 30-86% dos pacientes DP apresentarem doença veno-oclusiva (DVO)²²(B).

O espessamento da túnica é comum em homens mais velhos²¹(B) e está associado a dificuldades de manutenção da ereção²⁰(B). A calcificação intracavernosa é 2 vezes mais freqüente em adultos acima de 40 anos do que antes dos 40 anos²⁰(B), sendo melhor avaliadas pelo US do que pela ressonância magnética (RM)²³(B)²⁴(D); já a fibrose septal é mais frequentes em portadores de DP sem comorbidades como diabetes, hipertensão ou insuficiência coronariana²⁰(B). A realização de USP permite realizar diagnóstico diferencial de DP com curvatura congênita do pênis, pipospádia, trombose das veias dorsais do pênis, fibrose do corpo cavernoso ou da camada albugenia, inflamações crônicas como esclerodermia ou tumores benignos ou malignos⁵(D).

A USP subestima a porcentagem de fibroses penianas, e diante da suspeita de redução da elasticidade no local a elastosonografia pode acrescentar informações além da USP²⁵(D), com a possibilidade de realização do exame com pênis flácido²⁶(C). Para avaliar o processo inflamatório associado ao quadro de DP há necessidade de utilizar gadolínio durante a RM, estudo que deveria ser utilizado nos candidatos a implantes de próteses penianas²³(B).

A USP, além de permitir confirmação diagnóstica, fornece dados para definição da modalidade cirúrgica a ser realizada, extensão da ressecção necessária e melhor momento para este procedimento²⁷(C).

Recomendação

A DP é uma doença de apresentação clínica e ultrassonográfica bastante heterogênea²⁰(B). Há necessidade de informações complementares através de métodos de imagem²¹⁻²³(B). Estas informações complementares confirmam a suspeita clínica, definem associação ou não de disfunção erétil nos portadores de DP e auxiliam na decisão cirúrgica²⁷(C).

4. A PRESENÇA DE COMORBIDADES AUMENTA O RISCO DE DOENÇA DE PEYRONIE?

A avaliação da obesidade feita através do índice de massa corporal (IMC >30) e relação cintura-quadril (CQ > 102 cm) em população brasileira não demonstraram aumento do risco de DP²⁸(B), mas há aumento do risco de DP em diabéticos¹¹(B). A evolução de pacientes com DP por 17,7 meses na média (2-48 meses) tiveram como fatores de risco independentes a disfunção erétil (OR = 1,5 com IC 95% 1,0-2,69) e o trauma durante a relação sexual (OR=2,69 com IC 95% 1,41-5,21)²⁹(B). Não há associação entre fratura peniana e aparecimento da DP³⁰(B).

Pacientes diabéticos com DP geralmente evoluem para fase crônica, sendo mais propensos a apresentar grave deformidade da curvatura peniana (acima de 60°) e dor durante a ereção¹²(B). Pacientes com DP apresentam disfunção endotelial, independente da presença de diabetes e/ou fatores de risco para aterosclerose³¹(B). Tem-se investigado se os níveis séricos da testosterona possam interferir na evolução da DP e no seu tratamento³²(B).

Estima-se que de 20%³³(B) até 70%²²(B) dos pacientes com DP apresentem disfunção erétil e para esta investigação a realização de USP é indispensável³³(B).

Recomendação

A presença da comorbidade diabetes mellitus aumenta o risco de DP^{11,12}(B), que evolui mais frequentemente para fase crônica e com curvatura peniana mais grave¹²(B). Também é comum a associação de DP com disfunção erétil^{12,29,33}(B).

5. A DOENÇA DE PEYRONIE LEVA ADIFICULDADE SEXUAL MESMO NA AUSÊNCIA DE DISFUNÇÃO ERÉTIL?

Pacientes com DP podem ter três tipos distintos de evolução:

- Rigidez peniana preservada e capacidade de manter relações sexuais;
- Rigidez peniana preservada, mas impossibilidade de continuar a ter Relações sexuais por causa da angulação significativa ou incapacidade de ereções³⁴(D).

Diante da primeira evolução deve-se optar por tratamento clínico, lembrando-se da possibilidade de reversão espontânea do quadro. Em pacientes com DP e disfunção erétil (terceira evolução), devem ser tratados como portadores de disfunção erétil e não como DP, sendo isto motivo de outra diretriz³⁴(D).

Já para os pacientes com a segunda evolução é importante definir a curvatura peniana, pois ela é fator preditivo independente para incapacidade sexual, depois de afastado todos os outros fatores confundidores. Diante de curva peniana for maior que 60° (OR=3,23 com IC 95% 1,08-9,67) deve-se orientar os pacientes a considerar o tratamento cirúrgico³⁵(A). Em portadores de DP a curvatura peniana inferior a 30° graus ocorre em 42,7% dos casos, entre 31-60° ocorre em 38,8% dos casos e acima de 60° somente em 18,6% dos pacientes com DP³⁶(B).

Recomendação

Uma curvatura peniana acima de 60° leva a incapacidade de relação sexual por dificuldade de penetração, dor intensa na parceira e estresse emocional para o casal³⁵(A).

6. DEVE-SE INVESTIGAR E TRATAR QUADRO DEPRESSIVO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PEYRONIE?

A dificuldade durante as relações sexuais leva à complicações psicológicas e psicossociais do casal e estas devem ser tratadas de forma multidisciplinar³⁷(D). A prevalência de problemas emocionais e de relacionamento atribuíveis a DP é de 81% e 54% respectivamente³⁸(B).

Em recente revisão sistemática observou-se que problemas emocionais devidos à DP levam a diminuição da qualidade de vida, baixa auto-estima, estresse emocional, ansiedade e quadros depressivos em 48% dos casos, dos quais 26% depressão moderada e 21% grave^{39,40}(B). Ainda não foi estudado qual seria o melhor antidepressivo para o paciente com DP, assim como se há mais benefício com a terapia combinada (farmacológica com terapia cognitiva comportamental). Desta forma, sugere-se manter as orientações gerais para tratamento de depressão unipolar⁴¹(D).

Recomendação

O tratamento do paciente com DP deve incluir a melhora da qualidade de vida e bem estar psicológico, devendo também ser investigadas as possibilidades de disfunção sexual³⁷(D) e depressão como comorbidades^{39,40}(B). Diante das associações o tratamento deve ser multidisciplinar³⁷(D).

7. COMO TRATAR A DOENÇA DE PEYRONIE NA FASE AGUDA DA DOENÇA?

É considerada fase aguda da DP os primeiros 6-18 meses da doença⁸(D). Diante de uma doença ainda sem etiopatologia conhecida são comuns várias alternativas para tratamento. Já foram abandonadas as alternativas de tratamento com o uso de carnitina e tamoxifeno⁴²(B), além doparaminobenzoato de potássio⁴³(A). O uso de pentoxifilina foi estudada somente em pacientes no início da fase crônica, todos com mais de 1 ano de doença e média de 20,2 ± 6,8 meses da mesma; estes resultados serão apresentados na resposta sobre fase crônica⁴⁴(A).

A utilização de vitamina E na fase aguda é totalmente baseada em revisões narrativas^{8,45,46}(D). O uso isolada de vitamina E 300 mg 2 vezes por dia por 6 meses não modificou a intensidade da dor, não melhorou a curvatura peniana nem reduziu o tamanho da placa fibrótica em relação ao placebo⁴⁷(B). A utilização isolada de colchicina nas doses de 0,5 até 2,5 mg/d por 15 meses não demonstrou melhor resultado terapêutico que o placebo⁴⁸(A). O uso combinado de vitamina E 600 mg/d com colchicina 1 mg 2 vezes por dia durante 6 meses não modificou a intensidade da dor, mas melhorou o tamanho das placas e curvatura peniana (em pacientes que previamente tinham doença leve, com curvatura < 30°)^{49,50}(B). O uso combinado de vitamina E 800 mg/d com colchicina 1 mg/d por 10 meses reduziu o tamanho das placas e melhorou a curvatura peniana nos pacientes não fumantes; porém este benefício não foi encontrado em pacientes fumantes⁵¹(B).

Para paciente com dor grave e incapacitante associada à ereção pode-se aplicar injeção subcutânea não intralesional de triancinolona 50 mg (dose média acumulativa de 75 mg). O tratamento permite melhora significativa da dor, avaliada pela escala visual analógica (VAS), passando de 6,6 para 0,5; com manutenção do paciente sem dor por 23,8 meses na média (3-52 meses)⁵²(**B**). Também é possível utilizar injeções intralesionais de nicardipina, um bloqueador de canal de cálcio, para pacientes com DP ainda com dor, na transição da fase aguda para fase crônica, para tratamento da dor local⁵³(**B**).

Há controvérsias ao avaliar o tratamento com injeções intralesionais de 5×10^6 interferon-alfa duas vezes por semana por 12 semanas. Há trabalhos demonstrando melhora na curvatura, tamanho da placa e intensidade da dor^{54,55}(**B**), enquanto que outros não encontram benefícios tanto ao serem avaliados dados subjetivos como melhora da dor ou eficácia global da relação sexual, assim como dados objetivos como tamanho e calcificações das placas avaliadas pela US Doppler⁵⁶(**B**). Não há diferenças significativas ao avaliar o tamanho das placas e a curvatura peniana em 6 e/ou 12 meses após o tratamento com interferon-alfa, mesmo com dose dobrada de 10×10^6 U, em pacientes jovens (1/3 com idades até 40 anos) e somente com 5% dos pacientes com curvatura acima de 60° ⁵⁷(**B**). O uso de interferon-alfa leva a quadro clínico semelhante a quadro gripal⁵⁵(**B**)⁴⁵(**D**).

Já a utilização de injeções de iontoforese com verapamil associadas à vitamina E por 6 meses permite redução das placas e melhora da curvatura peniana em pacientes com até 12 meses de aparecimento da DP⁵⁸(**C**).

Utilizando-se 4 sessões por semana, sendo que cada sessão com 2000 ondas de choques focalizados em pacientes com DP há menos de 12 meses observou-se que a terapia com ondas de choque melhora a dor semelhante ao placebo e não modifica o tamanho das placas nem melhora a curvatura peniana⁵⁹(**B**). Portanto, até o momento não deve ser indicada para tratamento de DP.

A comparação do tratamento com injeção intralesional de verapamil (10 mg por semana) durante 12-15 semanas com a vitamina E (200 mg 2 vezes ao dia) associada à colchicina (1mg 2 vezes ao dia) durante 12-24 semanas demonstrou benefício com o uso de verapamil ao avaliar a redução do tamanho da placa fibrótica, beneficiando 1 em cada 4 pacientes tratados (RRA=25,2% com IC 95% 12,7-37,7% e NNT=4 com IC 95% 3-8). Não há diferenças significativas entre os dois tratamentos citados ao avaliar a melhora da dor, diminuição da curvatura peniana e correção da disfunção erétil⁶⁰(**B**).

Ao comparar o tratamento injetável de verapamil com vitamina E e colchicina (mantidas as mesmas doses acima citadas) em relação ao tratamento via oral exclusivo há benefício com o uso de verapamil com vitamina E e colchicina ao avaliar a melhora da dor, diminuição da curvatura peniana e tamanho da placa fibrótica, sem diferenças significativas para correção da disfunção erétil. Há benefício de 1 em cada 3 pacientes tratados ao avaliar o tamanho da placa (RRA=30,0% com IC 95% 17,6-42,4 e NNT=3 com IC 95% 2-6); 1 em cada 4 pacientes tratados ao avaliar a curvatura

(RRA=24,8% com IC 95% 12,1-37,5% e NNT=4 com IC 95% 3-8) e benefício de 1 em cada 12 pacientes tratados ao avaliar a melhora da dor (RRA=8,2 com IC 95% 0,6-15,8 com NNT=12 com IC 95% 6-162)⁶⁰(B).

Não há diferenças significativas entre o tratamento injetável de verapamil conjunto com o tratamento oral de vitamina E e colchicina ao comparar com o tratamento somente com verapamil, ao avaliar a dor, tamanho da placa e disfunção erétil; mas o tratamento otimizado com todas as medicações descritas permite melhora a curvatura do penis em relação ao uso exclusivo de verapamil, beneficiando 1 em cada 7 pacientes tratados (RRA=14,4 com IC 95% 2,3-26,5 e NNT=7 com IC 95% 4-44)⁶⁰(B).

O melhor tratamento para a dor é feito com verapamil intralesional. Se associado a vitamina E e colchicina beneficia 1 em cada 12 pacientes tratados e como não apresenta diferenças significativas entre usar verapamil, vitamina E e colchicina em relação a somente verapamil; o benefício encontrado é devido ao verapamil⁶⁰(B).

Recomendação

A dor peniana, comum na fase aguda da DP, é grave, limitante e de difícil tratamento. O melhor tratamento para a dor é feito com verapamil intralesional(NNT=12)⁶⁰(B), podendo também ser realizadas injeções subcutâneas não intralesionais de antiinflamatórios hormonais⁵²(B). O melhor tratamento para a curvatura peniana é feito com a associação de verapamil intralesional com vitamina E e colchicina via oral(NNT=4)⁶⁰(B). O tratamento para curvatura peniana feito com associação de vitamina E e colchicina beneficia somente pacientes sem disfunção erétil e DP leve (curvatura < 30°)⁴⁹⁻⁵¹(B), e pacientes não fumantes⁵¹(B).

8. COMO TRATAR CLINICAMENTE A DOENÇA DE PEYRONIE NA FASE CRONICA DA DOENÇA?

Várias alternativas de medicações via oral foram testadas para a fase crônica de DP sem sucesso, como o uso de carnitina, tamoxifeno⁴²(B), omega 3⁶¹(A), associação da carnitina com a vitamina E⁴⁷(A) ou inibidores da fosfodiesterase⁶²(D).

Em população com DP no início da fase crônica o uso de coenzima Q 300 mg/d por 6 meses reduz o tamanho da placa fibrótica e discreta melhora da curvatura peniana, modificando a progressão da doença em 43% dos casos e beneficiando 1 em cada 2 pacientes tratados (RRA=43% e NNT=2 com IC 95% 2-3)⁶³(A). Em pacientes no início da fase crônica da DP (20,2 ±6,8 meses) foi tratado com pentoxifilina de ação prolongada 400 mg 2 vezes por dia por 6 meses e comparado com o placebo. Observou-se melhora da curvatura peniana em 19,3% dos casos, beneficiando 1 em cada 5 pacientes tratados (NNT=5 com IC 95% 3-10)⁴⁴(A), levando a estabilização do nível de calcificação das placas fibróticas⁶⁴(B). Novas substâncias químicas estão em estudo para tratamento da fase crônica de DP, mas ainda não disponíveis no Brasil⁶⁵(B).

Adequado controle metabólico da glicemia em pacientes não fumantes portadores de DP e diabetes mellitus permite redução do tamanho das placas fibróticas⁶⁶(**B**).

O tratamento com injeções intralesionais com collagenase é seguro, mas ainda necessita realização de ensaio clínico para definir seus benefícios⁶⁷(**B**).

Pacientes com DP com média de 23,2 meses (4-60 meses) tratados com terapia com ondas de choque com sessão de 3000 ondas focadas e acompanhados por 44,1 meses (42-48 meses) tiveram redução da angulação da curvatura peniana em $33 \pm 14,4$ graus em 47% dos casos e melhora da dor em 66,6% dos casos. Entretanto, dos pacientes tratados $\frac{1}{4}$ dos casos necessitaram de tratamento cirúrgico⁶⁸(**C**).

Recomendação

Em pacientes com DP em fase crônica (>18 meses) e tendo diabetes mellitus como comorbidade o adequado controle glicêmico reduz o tamanho das placas fibróticas, desde que não fumantes⁶⁶(**B**). Há melhora da progressão da doença em uso de coenzima Q por pelo menos 6 meses (NNT=2)⁶³(**A**). Pacientes no início da fase crônica (20,2 \pm 6,8 meses) em uso de pentoxifilina de ação prolongada por pelo menos 6 meses apresentam melhora da curvatura peniana (NNT=5)⁴⁴(**A**). Ainda há necessidade definir os benefícios para os tratamentos realizados por injeções intralesionais⁶⁷(**B**) e com terapia com ondas de choque⁶⁸(**C**) nesta fase da doença.

REFERÊNCIAS

1. Paulis G, Brancato T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:48-57.
2. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012;62:543-52.
3. Nugteren HM, Nijman JM, de Jong IJ, van Driel MF. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res*. 2011;23:142-5.
4. Tal R, Hall MS, Alex B, Choi J, Mulhall JP. Peyronie's disease in teenagers. *J Sex Med* 2012;9:302-8.
5. Kalokairinou K, Konstantinidis C, Domazou M, Kalogeropoulos T, Kosmidis P, Gekas A. US Imaging in Peyronie's Disease. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:63.

6. Larsen SM, Levine LA. Review of non-surgical treatment options for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2012;24:1-10.
7. LaRochelle JC, Levine LA. A Survey of primary-care physicians and urologists regarding Peyronie's disease. *J Sex Med* 2007;4:1167-73.
8. Gur S, Limin M, Hellstrom WJ. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:931-44.
9. Shiraishi K, Shimabukuro T, Matsuyama H. The prevalence of Peyronie's disease in Japan: a study in men undergoing maintenance hemodialysis and routine health checks. *J Sex Med.* 2012;9):2716-23.
10. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A Population-Based Study of Peyronie's Disease: Prevalence and Treatment Patterns in the United States. *Adv Urol* 2011;2011:282503.
11. Romero FR, Romero AW, de Almeida RM, de Oliveira FC Jr, Tambara R Filho. Prevalence and risk factors for penile lesions/anomalies in a cohort of Brazilian men ≥ 40 years of age. *Int Braz J Urol* 2013;39:55-62.
12. Tefekli A, Kandirali E, Erol B, Tunc M, Kadioglu A. Peyronie's disease: a silent consequence of diabetes mellitus. *Asian J Androl* 2006;8:75-9.
13. Dukic I, Thakare N, Pearce I, Payne SR. Should assessment of penetrative sexual activity be used as the treatment arbiter in the management of Peyronie's disease? *Int J Impot Res* 2011;23:70-5.
14. Bella AJ, Perelman MA, Brant WO, Lue TF. Peyronie's disease (CME). *J Sex Med* 2007:1527-38.
15. Bacal V, Rumohr J, Sturm R, Lipshultz LI, Schumacher M, Grober ED. Correlation of degree of penile curvature between patient estimates and objective measures among men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2009;6:862-5.
16. Usta MF, Bivalacqua TJ, Tokatli Z, Rivera F, Gulkesen KH, Sikka SC, et al.. Stratification of penile vascular pathologies in patients with Peyronie's disease and in men with erectile dysfunction according to age: a comparative study. *J Urol* 2004;172:259-62.
17. Deveci S, Hopps CV, O'Brien K, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med* 2007;4:485-90.
18. Dolmans GH, Werker PM, de Jong IJ, Nijman RJ; LifeLines Cohort Study, Wijmenga C, Ophoff RA. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2012 May;9(5):1430-4.
19. Zorba OU, Sirma S, Ozgon G, Salabas E, Ozbek U, Kadioglu A. Comparison of apoptotic gene expression profiles between Peyronie's disease plaque and tunicaalbuginea. *Adv Clin Exp Med.* 2012 Sep-Oct;21(5):607-14.
20. Smith JF, Brant WO, Fradet V, Shindel AW, Vittinghoff E, Chi T, et al. Penile sonographic and clinical characteristics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2009;6:2858-67
21. Chung E, Yan H, De Young L, Brock GB. Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronie's disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500 men with male sexual dysfunction. *BJU Int* 2012;110:1201-5.

22. Pawłowska E, Bianek-Bodzak A. Imaging modalities and clinical assesment in men affected with Peyronie's disease. *Pol J Radiol* 2011;76:33-7.
23. Hauck EW, Hackstein N, Vosshenrich R, Diemer T, Schmelz HU, Bschiepfer T, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease--a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. *Eur Urol*. 2003;43:293-9.
24. Shenoy-Bhangle A, Perez-Johnston R, Singh A. Penile imaging. *Radiol Clin North Am* 2012;50:1167-81.
25. Riversi V, Tallis V, Trovattelli S, Belba A, Volterrani L, Iacoponi F, et al. Realtime-elastosonography of the penis in patients with Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl* 2012;84:174-7.
26. Morana C, Loiero G, Sangiorgio A, Zani T, Catalano G. Elastosonography in the Peyronie's disease: our preliminary experience. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:269-70.
27. Muralidhar S, Gulati M, Kumar B, Sharma SK, Suman K, Roy PB. An ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Australas Radiol* 1996;40:106-8.
28. Rhoden EL, Riedner CE, Fuchs SC, Ribeiro EP, Halmenschlager G. Across-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratoryconditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med* 2010;7:1529-37.
29. Casabé A, Bechara A, Cheliz G, De Bonis W, Rey H. Risk factors of Peyronie's disease. What does our clinical experience show? *J Sex Med* 2011;8:518-23.
30. Acikgoz A, Gokce E, Asci R, Buyukalpelli R, Yilmaz AF, Sarikaya S. Relationship between penile fracture and Peyronie's disease: a prospective study. *Int J Impot Res*. 2011;23:165-72.
31. Agrawal V, Ellins E, Donald A, Minhas S, Halcox J, Ralph DJ. Systemic vascular endothelial dysfunction in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008;5:2688-93.
32. Cavallini G, Biagiotti G, Lo Giudice C. Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J Androl* 2012;33:381-8.
33. Chung E, De Young L, Brock GB. Penile duplex ultrasonography in men with Peyronie's disease: is it veno-occlusive dysfunction or poor cavernosal arterial inflow that contributes to erectile dysfunction? *J Sex Med* 2011;8:3446-51.
34. Krane RJ. The treatment of loss of penile rigidity associated with Peyronie's disease. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1996;179:147-50.
35. Walsh TJ, Hotaling JM, Lue TF, Smith JF. How curved is too curved? The severity of penile deformity may predict sexual disability among men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2013 Jan 24.
36. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002;168:1075-9.
37. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010;7:3572-88.

38. Smith JF, Walsh TJ, Conti SL, Turek P, Lue T. Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008;5:2179-84.
39. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological Impact of Peyronie's Disease: A Review. *J Sex Med* 2013;10:653-60.
40. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M, Hellstrom W, Guhring P, Mulhall JP. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008;5:1985-90.
41. Depressão Unipolar: tratamento medicamentoso disponível em **Erro!** A referência de hiperlink não é válida. Acessado em 25.03.13
42. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001;88:63-7.
43. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J; Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German Urologists. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005;47:530-5.
44. Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dadkhah F. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int* 2010;106:240-8.
45. Hellstrom WJ. Medical management of Peyronie's disease. *J Androl* 2009;30:397-405.
46. Sasso F, Gulino G, Falabella R, D'Addessi A, Sacco E, D'Onofrio A, et al. Peyronie's disease: lights and shadows. *Urol Int* 2007;78:1-9.
47. Safarinejad MR, Hosseini SY, Kolahi AA. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2007;178:1398-403.
48. Safarinejad MR. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2004;16:238-43.
49. Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, Anglada Curado FJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003;91:522-4.
50. Cortés-González JR, Glina S. Conservative treatment of Peyronie's disease: colchicine vs. colchicine plus vitamin E. *Actas Urol Esp* 2010;34:444-9.
51. Cakan M, Demirel F, Aldemir M, Altug U. Does smoking change the efficacy of combination therapy with vitamin E and colchicines in patients with early-stage Peyronie's disease? *Arch Androl* 2006;52:21-7.
52. Dickstein R, Uberoi J, Munarriz R. Severe, disabling, and/or chronic penile pain associated with Peyronie disease: management with subcutaneous steroid injection. *J Androl* 2010;31:445-9.
53. Soh J, Kawauchi A, Kanemitsu N, Naya Y, Ochiai A, Naitoh Y, et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med* 2010;7:3743-9.
54. Kendirci M, Usta MF, Matern RV, Nowfar S, Sikka SC, Hellstrom WJ. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005;2:709-15.

55. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006;176:394-8.
56. Inal T, Tokatli Z, Akand M, Ozdiler E, Yaman O. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006;67:1038-42.
57. Candebat Montero LH, Miranda Reyes PL, Díaz García F, González Ferro I, Barbosa Ramos F, et al. [Peyronie's disease: treatment with interferon and laser]. *Arch Esp Urol* 2008;61:413-23.
58. Paulis G, Brancato T, D'Ascenzo R, De Giorgio G, Nupieri P, Orsolini G, Alvaro R. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology*. 2013;1:120-8.
59. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009;56:363-9.
60. Halal AA, Geavlete P, Ceban E. Pharmacological therapy in patients diagnosed with Peyronie's disease. *J Med Life*. 2012;5:192-5.
61. Safarinejad MR. Efficacy and safety of omega-3 for treatment of early-stage Peyronie's disease: A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2009;6:1743-54.
62. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Experimental models of Peyronie's disease. Implications for new therapies. *J Sex Med* 2009;6:303-13.
63. Safarinejad MR. Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Int J Impot Res* 2010;22:298-309.
64. Smith JF, Shindel AW, Huang YC, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl* 2011;13:322-5.
65. Paulis G, Cavallini G, Brancato T, Alvaro R. Peironimev-plus® in the treatment of chronic inflammation of tunica albuginea (peyronie's disease). results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12:61-7.
66. Cavallini G, Paulis G. Improvement of Chronic Peyronie's Disease Symptoms After Diabetic Compensation: A Retrospective Study. *Urology*. 2013;81:794-8.
67. Gelbard M, Lipshultz LI, Tursi J, Smith T, Kaufman G, Levine LA. Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in patients with Peyronie disease. *J Urol* 2012;187:2268-74.
68. Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, Collins GN, O'Reilly PH. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol* 2006;20:880-4.