KLEITON GABRIEL RIBEIRO YAMAÇAKE

Terapia com ondas de choque extracorpórea para tratamento da disfunção erétil de homens transplantados renais

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Dr. Ioannis Michel Antonopoulos

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Yamaçake, Kleiton Gabriel Ribeiro
Terapia com ondas de choque extracorpórea para tratamento da disfunção erétil de homens transplantados renais / Kleiton Gabriel Ribeiro Yamaçake. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.
Orientador: Ioannis Michel Antonopoulos.

Descritores: 1.Transplante de rim 2.Disfunção erétil 3.Tratamento com ondas de choque extracorpórea 4.Ultrassonografia Doppler

USP/FM/DBD-071/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha amada esposa Mariana e meu querido filho Augusto, por constituírem meu alicerce e minha força motriz para vencer e superar obstáculos. Sei que vocês foram privados da minha presença e sempre me motivaram e apoiaram para alcançar meus objetivos e sonhos. Dedico com todo amor e carinho essa tese a vocês, assim como tudo que sou e um dia me tornarei.

Aos meus pais, Sidnei e Marluce, que me incentivaram em todas as etapas e me deram todas as condições para minha formação pessoal, profissional e moral. Exemplos de trabalho e dedicação que de certa forma permearam essa tese e minha vida profissional.

Aos meus irmãos, Thiago, Karine e Tatiana que sempre acreditaram em mim e juntos conseguimos alcançar nossos objetivos.

Ao meu sogro e sogra, Ramalho e Fátima; seus filhos Juliana e Leonardo, que me acolheram como parte da família e sempre estiveram juntos nos momentos importantes.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, professor titular de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo seu importante exemplo pessoal e profissional que sempre me inspirou a buscar o melhor dentro de mim e das outras pessoas. Muitos ensinamentos e frases são constantemente lembrados e praticados.

Ao Prof. Dr. William Carlos Nahas, Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por ter permitido, apoiado na elaboração deste trabalho e pelo seu inestimável exemplo de líder visionário.

Ao Prof. Dr. Alberto Azoubel Antunes, responsável pelo Programa de Pós-Graduação, por permitir a realização deste trabalho e por sempre incentivar a todos com sua serenidade e eficiência.

Ao Dr. Ioannis Michel Antonopoulos pela orientação na elaboração desta tese, pela confiança depositada na minha capacidade, pela idealização deste estudo, pela oportunidade de compartilhar seu conhecimento e sobretudo pela sua postura ética e honrosa.

Ao Dr. Felipe Carneiro, Radiologista do HCFMUSP, mas, sobretudo pelo companheirismo e por ter cooperado na realização do estudo.

Ao Acadêmico e amigo Rodolfo Lourenço, pelo apoio na condução do estudo e realização da terapia nos pacientes com dedicação e seriedade, demonstrando extrema maturidade como aluno do 4º ano da FMUSP.

Ao Sr. Alec Flint, dono da empresa ECOMED que forneceu equipamento e estrutura para beneficio dos pacientes.

Aos Doutores Affonso Piovesan, Renato Falci Jr., Gustavo Xavier Ebaid, Gustavo Messi, Hideki Kanashiro, Alexandre Sallum Bull, Médicos Assistentes do Grupo de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e incentivo durante a elaboração e análise dos dados desta tese.

Aos meus colegas de residência, Guilherme Jacom A. Wood, Raphael Barroso Kato, Victor Srougi, Renato Fidelis Ivanovic, Hiury Silva Andrade, pela irmandade desenvolvida nos últimos anos e sem a qual não teria chegado aqui.

Ao Dr. Julio Cesar Campos Bissoli, companheiro de trabalho desde a formação acadêmica e pela oportunidade de aprendizado e crescimento.

A toda equipe do Ambulatório da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela disponibilidade e empenho em fornecer um serviço de excelência; suas contribuições foram simplesmente inestimáveis.

A Sra. Elisa Cruz, pelo seu sempre atencioso e competente trabalho dentro de serviço de Pós-Graduação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão do auxílio de pesquisa a este estudo e sem o qual o mesmo não poderia ter sido realizado.

Um agradecimento especial aos pacientes que participaram deste estudo e depositaram sua confiança em nós durante todo tratamento.

“Solidários, seremos união. Separados uns dos outros seremos pontos de vista. Juntos, alcançaremos a realização de nossos propósitos.”

Bezerra de Menezes

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (Decreto nº 6.583 de 29/09/2008).

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO 1

1.1 Disfunção erétil – Definição e Epidemiologia 2

1.2 Disfunção erétil – Fisiopatologia e fatores de risco 2

1.3 Disfunção Erétil – Transplante Renal 4

1.4 Disfunção Erétil – Tratamento 5

1.5 Terapia de Onda de Choque Extracorpórea da Baixa Intensidade 7

1.5.1 Histórico 7

1.5.2 Definição e mecanismo da Onda de Choque 8

1.5.3 Efeito de Cavitação 11

1.5.4 Equipamento e princípio da geração das ondas de choque pelo sistema eletro-pneumático 12

1.5.5 Revisão de literatura sobre TOCE 14

1.6 Justificativa do estudo 16

2. OBJETIVOS 18

3. MÉTODOS 20

3.1 Desenho do estudo 21

3.2 População do estudo 21

3.3 Cálculo amostral 22

3.4 Local do estudo 22

3.5 Critérios de Inclusão 22

3.6 Critérios de exclusão 23
3.7 Intervenção 24
3.8 Variáveis estudadas 26
3.8.1 Clínicas 26
3.8.2 Laboratoriais 26
3.8.3 Exames de imagem 27
3.9 Cronograma do estudo 27
3.10 Análise Estatística 28
3.11 Considerações éticas e financiamento do estudo 29
4. RESULTADOS 31
4.1 Dados demográficos e clínicos 32
4.2 Evolução do IIEF e EHS 33
4.3 Questionário WHO-QOL 36
4.4 Ultra-sonografia Doppler Peniana 39
5.DISCUSSÃO 46
6.CONCLUSÕES 53
7. ANEXOS 55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 70

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DA	Diâmetro da artéria
DE	Disfunção erétil
DM	Diabetes mellitus
EHS	Escore de Rigidez Peniana (do inglês, *Erection Hardness Score*)
EMS	Electro Medical Systems
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FSH	Hormônio folículo-estimulante (do inglês, *Folicule Stimulating Hormone*)
GMP-c	Guanosinamonofosfato cíclica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IIEF-5	Índice Internacional de Função Erétil-5 (do inglês, *International Index of Erectile Function-5*)
IMC	Índice de massa corpórea
IPD-5	Inibidor da Fosfodiesterase Tipo 5 (do inglês, *phosphodiesterase type 5 inhibitor*)
IR	Índice de resistividade
LH	Hormônio luteinizante (do inglês, *luteinizing hormone*)
MDRD	Fórmula do ritmo de filtração glomerular (do inglês, *Modification of Diet in Renal Disease*)

NO	Oxido nítrico (do inglês, *nitric oxide*)
nNos	Óxido nítrico sintase neuronal (do inglês, *neuronal nitric oxide synthase*)
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais (do inglês, *Sex hormone-binding globulin)*
T3	Triiodotironina
T4L	Tiroxina livre circulante no sangue
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TSH	Hormônio estimulante da tireóide (do inglês, *thyroid-stimulating hormone*)
PSA	Antígeno Prostático Específico (do inglês, *prostate specific antigen*)
TOCE	Terapia de Onda de Choque Extracorpórea
VD	Velocidade diastólica
VPS	Velocidade de pico sistólico
WHO QOL	Organização Mundial da Saúde - Qualidade de Vida (do inglês, *World Health Organization – Quality of Life*)

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

cm	centímetro
dL	decilitro
et al.	e outros
Kg	quilograma
m	metro
mg	miligrama
min	minuto (s)
mJ	milijoules
mm	milímetro (s)
mmHg	milímetro de mercúrio
ns	nano-segundos
r	raio
s	segundo
µs	micro-segundos
%	percentagem
+	mais
-	menos
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual que
≥	maior ou igual que
º	grau

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases da onda de choque..... 9

Figura 2. Comparação entre Onda de choque e onda de ultrassom 10

Figura 3. Fenômeno da cavitação na Onda de choque radial 11

Figura 4. Fenômeno da cavitação na onda de choque focal..... 12

Figura 5. Gerador EVO-BLUE – Ondas de choque radial..... 13

Figura 6. Definição dos níveis de energia e aplicabilidade. 14

Figura 7. Equipamento de onda de choque com gerador EVO-BLUE da EMS 25

Figura 8. Modo de aplicação das ondas de choque..... 25

Figura 9. Cronograma do estudo..... 28

Figura 10. Distribuição percentual dos fatores de risco, IIEF-5 basal e tipo de doador entre os grupos 33

Figura 11. Evolução da média do IIEF-5 e EHS entre os grupos 35

Figura 12. Escores do IIEF-5 antes e depois do tratamento por paciente no grupo TOCE..... 36

Figura 13. Evolução para os domínios do WHOQOL em cada grupo 38

Figura 14. Evolução dos parâmetros: VPS, VD entre os grupos (média e desvio padrão) 41

Figura 15. Evolução do diâmetro das artérias cavernosas (média e desvio padrão). 42

Figura 16. Evolução dos índices de tumescência e rigidez determinados pelo examinador 43

Figura 17. Evolução dos parâmetros: VPS M, VD M, IR entre os grupos (Média e desvio padrão)..... 44

Figura 18. Evolução individual dos pacientes onde cada linha representa a evolução do paciente entre o momento antes e depois..... 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos 32

Tabela 2. Comparação do EHS e IIEF-5 antes e após tratamento entre os grupos. Valores em média e desvio padrão..... 35

Tabela 3. Análise dos domínios do WHOQOL entre os grupos 37

Tabela 4. Parâmetros da ultra-sonografia doppler peniana antes e após tratamento entre os grupos 40

RESUMO

Yamaçake, KGR.*Terapia com ondas de choque extracorpórea para tratamento da disfunção erétil de homens transplantados renais*. [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO: A disfunção erétil (DE) em pacientes transplantados renais é frequente. A modalidade de tratamento ideal não deve interferir com a função do enxerto. A terapia de onda de choque extracorpórea de baixa intensidade (TOCE) tem atraído interesse devido às suas propriedades angiogênicas e mostrou resultados interessantes quando usada para tratar pacientes com doença cardiovascular e em homens com DE. Nosso objetivo é estudar a eficácia e segurança da TOCE para o tratamento da DE de provável etiologia vascular em homens transplantados renais. MÉTODOS: Foram selecionados 20 homens (média de idade = 53,7 anos, 46 a 61 anos) que foram submetidos a transplante de rim há pelo menos 6 meses e com DE há pelo menos 6 meses. O estudo foi duplo-cego, realizado em um único centro, prospectivo, randomizado e placebo-controlado. Dez pacientes foram randomizados para o grupo de terapia placebo e 10 pacientes para o grupo TOCE .O protocolo da TOCE consistiu em 2 sessões de tratamento por semana durante 3 semanas. O tratamento placebo foi realizado utilizando o mesmo dispositivo, porém com substituição do probe eficaz por um sem emissão de energia, mas que proporcionava um som e uma sensação de pulso durante o tratamento. A avaliação pré-tratamento e do seguimento foi realizada com o Índice Internacional de Função Erétil-5 (IIEF-5) e Escore de Rigidez Peniana (EHS) após 1, 3 e 12 meses. Ultra-sonografia Doppler do pênis com fármaco ereção foi realizada antes da terapia e após o tratamento (3 meses). RESULTADOS: Não houve diferença entre estes dois grupos no escore basal do IIEF-5 e EHS. No início do estudo, 1 e 3 meses após o último tratamento, o IIEF-5 no grupo TOCE foi de 10,9 ± 5,1, 15,6 ± 6,1 e 17,2 ± 5,7, respectivamente. O IIEF-5 no grupo placebo foi de 14,9 ± 3, 16,6 ± 5,4 e 16,5 ± 5, respectivamente. O comportamento entre os 2 grupos ao longo do tempo foi significativamente estatistico (p=0,0177). A melhora do escore IIEF-5 foi superior a 5 pontos em 70% (variou de 1-14) dos pacientes no grupo TOCE e em 10% (variou de 0-10) dos pacientes no grupo placebo, 3 meses após o tratamento. A análise após 12 meses foi realizada exclusivamente no grupo TOCE. A alteração média no IIEF-5 após 12 meses foi de 4,8 no grupo TOCE. A média do IIEF-5 após 12 meses foi de 15,7 ± 6,45, mostrando estabilidade da melhora inicial. No início do estudo, 1 e 3 meses após o último tratamento, o EHS no grupo TOCE foi de 2 ± 1,05, 2,5 ± 0,85 e 2,6 ± 0,84, respectivamente. O EHS no grupo placedo foi de 2 ± 0,67, 2,4 ± 0,7 e 2,4 ± 0,7, respectivamente. Percebemos um comportamento semelhante nos dois grupos (p=0,724). No grupo TOCE, notamos um EHS médio um pouco maior após 3 meses. Os parâmetros da ultra-sonografia doppler peniana não diferiram entre os grupos e não apresentaram melhoras significativas. CONCLUSÕES: A TOCE é um tratamento não farmacológico com eficácia clínica em homens transplantados renais com DE. Além do seu potencial de reabilitação, é viável e eficaz. Não verificamos impacto nos parâmetros do doppler peniano apesar do efeito da neoangiogênese do método.

Descritores: Transplante de rim; Disfunção erétil; Tratamento com ondas de choque extracorpórea; Ultrassonografia Doppler.

SUMMARY

Yamaçake, KGR. *Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of erectile dysfunction in kidney transplant recipients* [thesis]. São Paulo. Medical School. University of São Paulo; 2019.

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Erectile dysfunction (ED) in kidney transplant patients is frequent. The ideal treatment modality should not interfere with the graft function. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Extracorporeal (Li-ESWT) has been of interest due to its angiogenic properties and has shown interesting results when used to treat patients with cardiovascular disease and non-transplanted men with ED. Our objective is to study the efficacy of Li-ESWT for the treatment of ED of probable vascular etiology in kidney transplanted men. METHODS: Twenty men (mean age = 53.7 years, range 46 to 61 years) that have been submitted to kidney transplant for at least 6 months and have been suffering from ED for at least 6 months were selected for the treatment. This was a double-blinded, single-center, prospective, randomized, placebo-controlled trial. Ten patients were randomized into the placebo therapy arm and 10 patients into the Li-ESWT arm. The Li-ESWT protocol consisted of a 2 treatment sessions per week for 3 weeks. The placebo treatment was performed using the same device replacing the effective probe for one that emits zero energy, but delivers a sound and pulse sensation during treatment. Initial and follow-up assessment was performed with International Index of Erectile Function Questionnaire-5 (IIEF-5) score and Erection Hardness Score (EHS) after 1, 3 and 12 months. Penile ultrasound Doppler with drug erection was performed before therapy and after treatment (3 months). RESULTS: There was no difference between these 2 groups in baseline IIEF-5 score and EHS. At baseline, 1 and 3 months after the last treatment, the IIEF-5 in the Li-ESWT group were 10.9 ± 5.1, 15.6 ± 6.1 and 17.2 ± 5.7, respectively. The IIEF-5 in the sham therapy group were 14.9 ± 3, 16.6 ± 5.4 and 16.5 ± 5, respectively. The interaction was significant ($p = 0.0177$), indicating significantly different behaviors between the groups over time. The IIEF-5 score improved to higher than 5 points in 70% (range, 1-14) of the patients in the Li-ESWT group and 10% (range, 0-10) of the patients in the placebo treatment group, 3 months after treatment. The analysis after 12 months was performed exclusively in the Li-ESWT group. The mean change in IIEF-5 after 12 months was 4.8 in the Li-ESWT group. The mean of the IIEF-5 score after 12 months was 15.7 ± 6.45, showing stability of the initial improvement. At baseline, 1 and 3 months after the last treatment, the EHSs in the Li-ESWT group were 2±1.05, 2.5±0.85, and 2.6±0.84, respectively. The EHSs in the sham treatment group were 2±0.67, 2.4±0.7, and 2.4±0.7, respectively. We noticed a similar behavior in both groups (P=0,724). In the Li-ESWT group, we noticed a slightly higher mean EHS after 3 months. Penile Doppler ultrasound parameters did not differ between groups and did not show significant improvements. CONCLUSIONS: Li-ESWT is a non pharmacological treatment with clinical efficacy in kidney transplant recipients with ED. Besides its restorative potential, this treatment is feasible and effective. Despite evidences suggesting neoagiogenesis, our protocol had no impact in penile Doppler parameters.

Descriptors: Kidney transplantation, Erectile dysfunction, Extracorporeal shockwave therapy, Doppler Ultrasonography.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Disfunção erétil – Definição e Epidemiologia

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade persistente de obtenção e manutenção de ereção suficiente para uma função sexual satisfatória(1). Atualmente mais de 25 milhões de homens de 40 a 70 anos de idade são acometidos por esta condição nos Estados Unidos e cerca de 150 milhões de homens no mundo têm DE(2). Estima-se ainda, que até o ano 2025 o número mundial de homens com DE ultrapasse 300 milhões(3-5).

Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência de DE em brasileiros é semelhantes à encontrada em homens de outras nacionalidades. O índice mundial de DE é de cerca de 25,9 casos por 1.000 homens-ano, sendo que a taxa anual cresce a cada década de vida, atingindo a incidência de 46,4 casos-ano por 1.000 homens entre 60 e 69 anos(6), corroborando o que Kinsey et al. haviam apontado em 1948, isto é, que a DE é um fenômeno fortemente relacionado ao envelhecimento(7).

No estudo Massachusetts Male Aging Study (MMAS), com 1.290 homens entre 40 e 70 anos de idade, a prevalência de DE foi cerca de 52%(5).

1.2 Disfunção erétil – Fisiopatologia e fatores de risco

A disfunção endotelial vascular tem sido implicada no mecanismo fisiopatogênico da DE, sugerindo que o controle dos fatores de risco cardiovascular seja uma abordagem de prevenção primária para tal disfunção. Estima-se que 50%

dos casos com DE em homens acima de 50 anos estão associados com doença vascular (8).

Acredita-se que a presença de radicais livres, decorrentes dos fatores de risco associados com doença vascular e seu estresse oxidativo possa danificar diretamente o endotélio determinando a diminuição da disponibilidade de óxido nítrico (NO)(9).

Sabemos que a produção e a atividade do NO no leito endotelial vascular é prejudicada na presença de hipertensão arterial sistêmica(HAS), tabagismo, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia. Estudos em coelhos e em humanos demonstram que a hipercolesterolemia causa diminuição do fluxo arterial, deficiência do relaxamento da musculatura lisa dependente do NO, fibrose e degeneração da musculatura podendo resultar em DE(10-13). A disfunção endotelial resulta em incapacidade de relaxamento da musculatura lisa das arteríolas do corpo cavernoso, diminuindo a vasodilatação.

Afecções que impactem negativamente na função normal do endotélio vascular podem determinar prejuízo da liberação e ação do NO nos sinusóides capilares cavernosos, determinando menor vasodilatação arteriolar e, por conseguinte, DE (14).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento ou agravamento da DE temos: os sócio-demográficos (idade avançada, baixa escolaridade, baixa renda e desemprego), os relacionados aos hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo,alcoolismo, drogadição e obesidade), os decorrentes de condições médicas (DM, HAS, doença cardiovascular, dislipidemia, tumores de próstata, trauma pélvico, insuficiência renal, depressão, cirurgias, uso de medicamentos) e os de natureza psicossocial(15).

Neste intuito, do ponto de vista fisiológico, sabemos que um dos principais mecanismos da ereção peniana se fundamenta na produção e ação do NO sobre o leito vascular peniano e a musculatura lisa do corpo cavernoso, sendo dependentes da normalidade do leito endotelial(16).

1.3 Disfunção Erétil – Transplante Renal

O desempenho sexual reduzido é comum em pacientes com insuficiência renal crônica, com uma prevalência de 90% antes do inicio da diálise e de 60-70% em diálise(17-19). Esses homens estão ainda mais propensos à DE se forem mais velhos ou se tiverem DM. Nesse caso, a causa da DE é provavelmente multifatorial, ou seja, pode estar relacionada à condição clinica causadora da falha renal que pode ser DM ou HAS, mas também pode estar relacionada a alterações hormonais que ocorrem na diálise, visto que esses pacientes, costumeiramente, têm níveis mais reduzidos de testosterona e mais altos de prolactina(20).

O transplante renal constitui tratamento de escolha para doença renal crônica terminal, confere maior expectativa de vida e melhor qualidade de vida para estes pacientes(21, 22). Ademais, a restauração da função sexual é um importante componente na qualidade de vida(20).

Embora a melhora da disfunção sexual tenha sido relatada após o transplante (23), há evidências de que uma proporção significativa de pacientes transplantados continuem relatando dificuldades na função sexual mesmo após transplante renal bem sucedido(19, 24-26). Estudos comparativos mostraram que 32,2%-50,7% dos pacientes transplantados renais, continuaram a apresentar DE(19).

Apesar de certos autores acreditarem que o transplante renal pode melhorar as funções erétil, endócrina, metabólica e psicológica, alguns estudos não relataram melhora da função erétil após o transplante renal(19, 27). O tratamento da DE nos receptores de transplante renal visa melhorar o desempenho sexual dos pacientes sem interferir com a função atual ou futura do enxerto. Além disso, existe a preocupação de que os Inibidor da Fosfodiesterase Tipo 5(IPD-5) possam afetar os níveis de drogas imunossupressoras e a função do enxerto após transplante renal.

1.4 Disfunção Erétil –Tratamento

Os primeiros medicamentos utilizados para o tratamento da DE apresentavam mecanismos de ação sobre o sistema nervoso central (apomorfina – agonista de receptores dopaminérgicos) ou o central e o periférico (ioimbina, fentolamina etrazodona). Tais medicamentos, entretanto, devido aos seus modestos resultados, foram substituídos mais modernamente pelos IPD-5(28). O tratamento da disfunção erétil pode ser dividido em três linhas diferentes. O tratamento de primeira linha compreende a terapêutica oral utilizando os IPD-5 (sildenafila, vardenafila, tadalafila, lodenafila e udenafila). Seu uso encontra abrigo nos pacientes com etiologia multifatorial. O mecanismo de ação de tal classe medicamentosa fundamenta-se na diminuição da enzima que converte a guanosinamonofosfato cíclica (GMP-c) em GMP (fosfodiesterase5), resultando no maior aporte de GMP-c, com conseqüente vasodilatação arteriolar e ereção(29).

Os pacientes com DE apresentam boa resposta aos IPD-5 devido a seu grau de eficácia, tolerabilidade e segurança, sendo indicado nas causas orgânicas,

psicogênicas e mistas da DE(30). Seu uso está contraindicado para pacientes que fazem uso de nitratos, devido ao risco de hipotensão arterial severa e hipoperfusão coronariana(30, 31).

Há consenso na literatura sobre a eficácia e a segurança dos IPD-5 em diversos cenários clínicos da DE(30). No entanto, existe uma parcela de pacientes que não responde adequadamente a tal classe de medicamentos, prevalência que pode chegar a cerca de metade dos pacientes, dependendo de suas características clínicas(32). Embora sejam poucos os artigos abordando a baixa resposta em alguns pacientes aos IPD-5, é comum entre estes pacientes a idade avançada, a presença de DM, a maior severidade da DE, o hipogonadismo, o tabagismo ou até mesmo uma má orientação médica(33-36).

Outra modalidade medicamentosa utilizada é a farmacoterapia intra-carvernosa, considerada a segunda linha de tratamento, que consiste na utilização de medicamentos auto-aplicáveis a base de prostaglandina (que pode ser associada à fentolamina, atropina e à papaverina), aplicação essa praticada por meio de uma injeção quase indolor, feita no interior dos corpos cavernosos (que são as estruturas eréteis do pênis) produzindo então, ereções de boa qualidade em cerca de 70% a80% dos pacientes(37).

Quando não há resposta ou indicação para os tratamentos de primeira e segunda linha, existe um último recurso, a prótese peniana, recurso este que passou a ser utilizado no final dos anos 70, considerado como tratamento de terceira linha. Próteses penianas são indicadas para pacientes com disfunção erétil orgânica, e que já tenham percorrido ou mesmo utilizado outros tratamentos medicamentosos, sem ter conseguido uma solução satisfatória(38).

1.5 Terapia de Onda de Choque Extracorpórea da Baixa Intensidade

1.5.1 Histórico

Durante a 2ª Guerra Mundial, foi observado que náufragos que permaneceram na água na proximidade de explosões de bombas apresentavam danos pulmonares letais ao serem resgatados, sem que fosse encontrada nenhuma lesão externa. Esses achados despertaram o interesse de militares alemães em criar uma nova arma de guerra que, no entanto, não demonstrava eficácia fora do meio líquido.

A descoberta dos efeitos das ondas de choque nos tecidos humanos, no entanto, manteve o interesse aceso e em 1950 foram realizadas investigações sistemáticas para o uso de Ondas de Choque na medicina, e nos Estados Unidos foi aceita a primeira patente de um gerador de Ondas de Choque eletro-hidráulico. De 1968 até 1971, a interação entre Ondas de Choque e tecido biológico em animais foi investigada pelo Departamento de Defesa da Alemanha. O resultado mostrou que as Ondas de Choque causam efeitos nas interfaces do corpo havendo diferenças na dissipação das Ondas de Choque através do tecido vivo.

Em 1974, o Departamento de Pesquisa e Ciência da Alemanha financiou o programa de pesquisa "Aplicação de Ondas de Choque Extracorpóreas" desenvolvido pela companhia Dornier. Pela primeira vez, em fevereiro de 1980, um paciente com cálculo renal foi tratado com sucesso, em Munique, com um equipamento protótipo chamado Lithotripter HM1(39, 40).

Estudos sucessivos deram continuidade à pesquisa:

1986: 1ª aplicação em osso de cobaias (Haupt)(41).

1988: 1º tratamento da pseudoartrose em seres humanos(Valchanov)(42).

1992: 1º tratamento da tendinose calcárea no ombro (Dahmen / Loew)(43).

Em 2001, a Sociedade Brasileira de Tratamento por Ondas de Choque foi fundada e promove atualmente diversos cursos e palestras pelo Brasil.

1.5.2 Definição e mecanismo da Onda de Choque

A onda de choque é o resultado de um fenômeno que cria uma intensa troca de pressão entre os meios por onde se propaga. Ela aparece na atmosfera em eventos explosivos, quando um material explosivo é detonado, nos relâmpagos ou quando aviões quebram a barreira do som. Também se fala em ondas acústicas que se caracterizam por um pulso de alta pressão em um curto tempo (mili – nanosegundos). Essa intensa troca de pressão produz ondas fortes que se propagam pelo meio. A propagação é influenciada pela densidade e se o meio é líquido, ar ou outros.

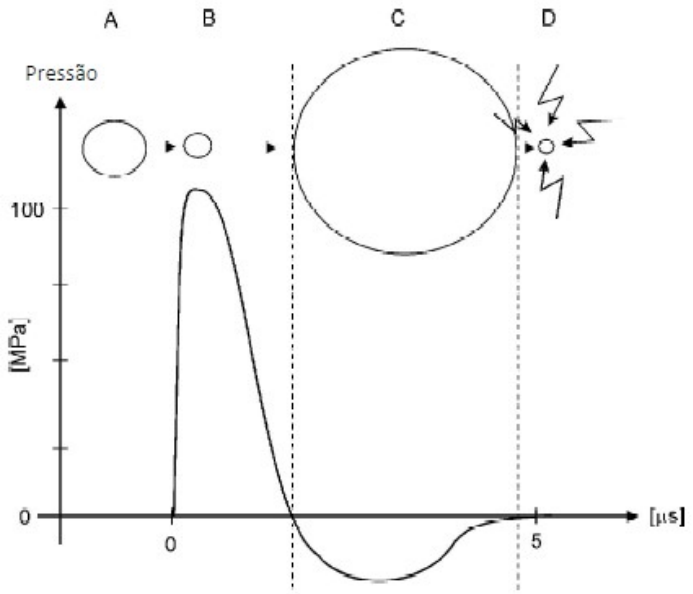


Figura 1. Fases da onda de choque

NOTA: A - Objeto em pressão natural, B – Objeto na fase da tensão, C – Objeto na fase de dilatação, D – Fase de liberação de energia

Uma onda de choque é uma onda acústica de alta energia com as seguintes características: Tempo de elevação rápido (Tr), Pressão máxima alta (P+),Queda exponencial da pressão (e-), Pressão negativa (P-), (Figura 1). Apesar de sua relação com o ultrassom, as Ondas de choque tem características diferentes. O ultrassom é uma onda senoidal, de baixa amplitude e alta freqüência (>1kHz), (Figura 2).

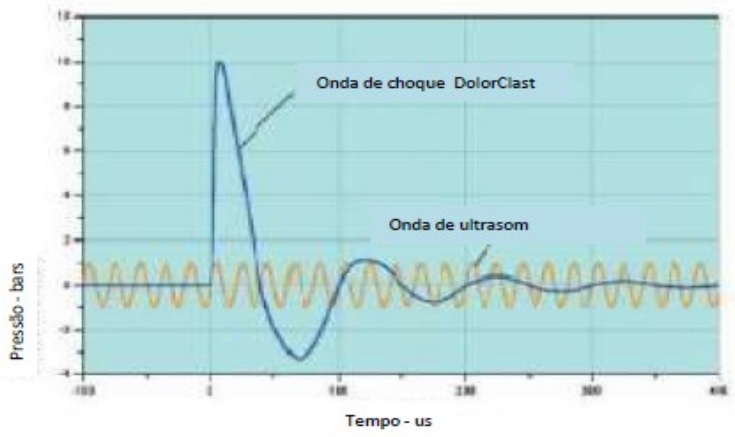


Figura 2. Comparação entre onda de choque e onda de ultrassom

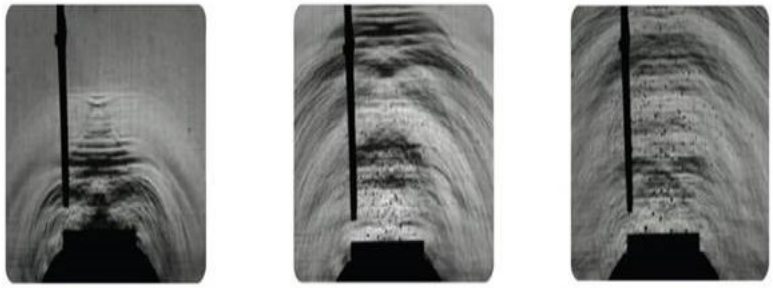
NOTA: Imagem das Ondas de Choque (azul)e ultrassom (laranja).

A propagação das ondas de choque pode ser radial ou focal**.** A onda de choque radial tem a característica de se propagar radialmente a partir do aplicador e à medida que penetra no tecido há uma perda de energia equivalente a $1/r^2$. Seu tempo de elevação Tr é µs (micro-segundos). O nível de energia pode ser de baixa energia até alta energia. Seu principal uso é para patologias superficiais, com profundidade de 5-35 mm (tendões), (Figura 3).

A onda de choque focal concentra toda energia gerada em um ponto distante da fonte geradora. Esse ponto focal, em formato de "charuto", tem seu pico de energia que pode variar de baixa até alta energia. Após esse encontro das ondas, continua a propagação de forma radial. Com a tecnologia focal permite-se tratar tecidos profundos. Sua principal aplicação é para partes ósseas, dores musculares, calcificações de ombro e outras. Também pode ser usado em tendinopatias. Seu tempo de elevação Tr é ns (nano-segundos), (Figura 4).

1.5.3 Efeito de Cavitação

As ondas de choque produzem dois efeitos básicos: um direto (primário) de geração da força mecânica, e outro efeito indireto (secundário) de força mecânica chamada de cavitação. Durante a fase tênsil, as forças de tensão da onda excedem a resistência à tração dinâmica da água (ou fluido intersticial) gerando bolhas de cavitação. As bolhas de cavitação aumentam e diminuem de volume e entram em colapso liberando grande quantidade de energia armazenada na forma de jatos de água. Nos líquidos muito viscosos, o fenômeno de cavitação é dramaticamente suprimido.



Início da propagação das Ondas de Choque | Primeiros sinais de bolha e a cavitação | Bolhas e a cavitação

Figura 3. Fenômeno da cavitação na onda de choque radial

NOTA: - A cavitação ocorre nas proximidades do aplicador

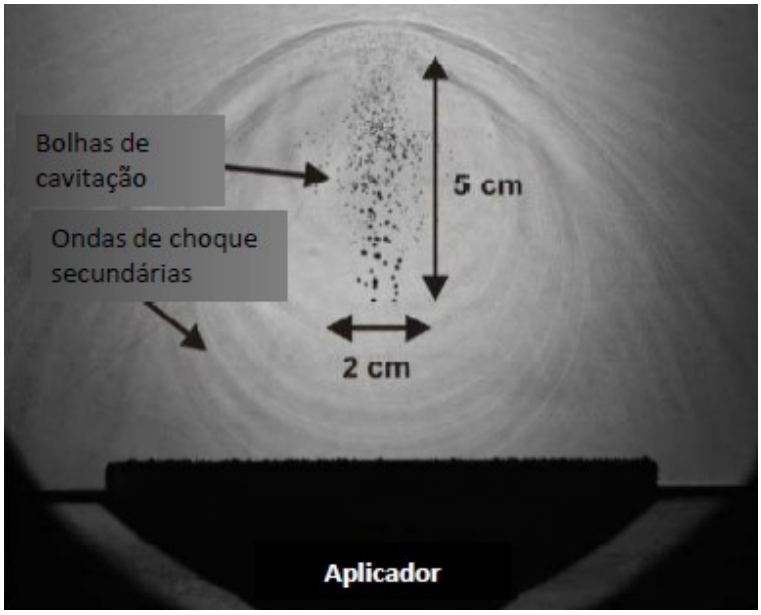


Figura 4. Fenômeno da cavitação na onda de choque focal

NOTA: A cavitação ocorre na área do ponto focal

1.5.4 Equipamento e princípio da geração das ondas de choque pelo sistema eletro-pneumático

Nos equipamentos da linha Swiss DolorClast as ondas de choque são geradas por sistema eletro-pneumático. Esta fonte de geração utiliza a energia cinética armazenada em um compressor de ar comprimido e energia elétrica. Por um circuito eletrônico impulsos são gerados conforme a necessidade do usuário. O princípio se baseia na 3ª Lei de Newton (ação e reação), convertendo a energia cinética em energia acústica de alta energia. A onda de choque é transmitida pelo aplicador no corpo humano e se propaga radialmente (diverge) a partir do aplicador, (Figura 5). Neste caso é usada para tratar a área e é indicado para patologias proximais.

Figura 5. Gerador EVO-BLUE – Ondas de choque radial

Nível de energia

No início, todo o sistema de geração de ondas de choque era focal e com alta energia devido à necessidade de concentrar as ondas em um ponto para quebrar e fragmentar o cálculo renal. Muitos fabricantes se direcionaram para essa tecnologia, já a Electro Medical Systems – E.M.S. desenvolveu o primeiro sistema para tratamento por ondas de choque radial, pois a grande maioria das patologias necessita apenas de baixa energia.

Tal tecnologia de ondas de choque radiais é bastante favorável para o tratamento de patologias superficiais até 0,5 – 35 mm de profundidade no tecido. A onda de choque radial se propaga divergindo a partir de um ponto, e à medida que penetram perdem energia na forma de $1/r^2$.

Já as Ondas de Choque Focais convergem em um ponto, podendo assim concentrar energia com maior profundidade.

O nível de energia (mJ/mm²) é importante para os diferentes tipos de patologias (Figura 6). Considera-se baixo nível de energia 0,08 – 0,17 mJ/mm² , média energia de 0,18 – 0,32 mJ/mm²; e alta energia de 0,32 até 0,6 mJ/mm². A partir deste nível, há o risco de necrose tecidual (44).

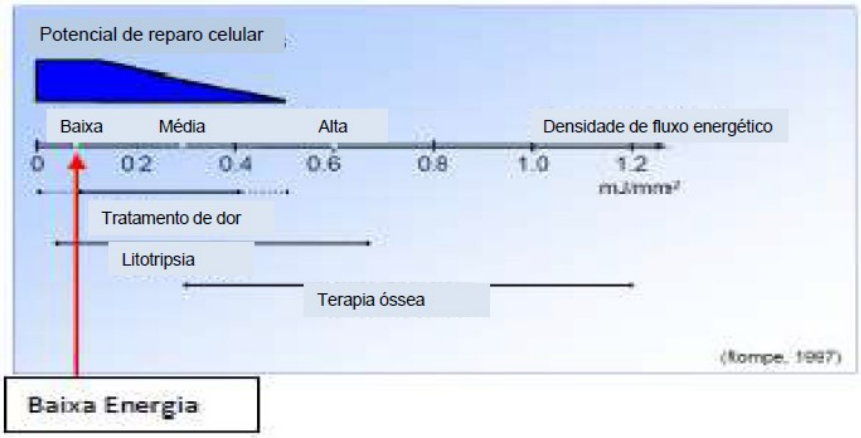


Figura 6. Definição dos níveis de energia e aplicabilidade.
NOTA: Baixa energia para tratamento de pele, tendinopatias, trigger points (nódulos sensíveis e palpáveis que podem produzir dor à distância). Média energia para tendinopatias e calcificações. Alta energia para partes ósseas

1.5.5 Revisão de literatura sobre TOCE

A Terapia de Ondas de Choque Extracorpórea (TOCE) tem sido aplicada e estudada em doenças cardiovasculares e disfunção erétil(45). Tal terapia tem sido aplicada em diversos âmbitos da medicina tais como para a fragmentação de cálculos urinários, para tratamento de uma ampla gama de problemas ortopédicos como fraturas, tendinite, bursite e fasceítes plantares devido às suas propriedades anti-inflamatórias(45). As ondas de choque podem induzir a angiogênese já sendo usada no tratamento de feridas crônicas, neuropatia periférica e em tecido cardíaco isquêmico com sucesso(46).

A aplicação de TOCE no campo da medicina foi inicialmente feita na década de 90. Estas ondas acústicas interagem com os tecidos profundos causando estresse mecânico e micro-traumas. Os estudos in vitro e em animais mostraram que a angiogênese foi estimulada depois da TOCE(47, 48).

Recentemente, Vardi et al. investigaram o impacto de TOCE na DE encontrando efeito clínico positivo no curto prazo sobre os homens responsivos ao IPD-5. Neste estudo piloto, foram incluídos 20 homens idosos com disfunção erétil que já apresentavam resposta ao IPD-5. Foi demonstrado que após um mês houve melhora da função erétil em 75% dos casos além de um aumento médio de 5 pontos no IIEF(49). No entanto as evidências ainda são escassas na literatura.

Em outro estudo prospectivo e randomizado com 58 pacientes, Yee et al. verificaram que a TOCE apresentou resultado significativo no subgrupo com disfunção erétil grave(50).

Em relação ao mecanismo de angiogênese decorrente do tratamento, Wang et al. relataram a aplicação de TOCE na junção tendão-osso de ratos(51). Foi observado que os níveis de marcadores angiogênicos aumentaram significativamente uma semana depois da TOCE. Além disso, eles mostram que a neovascularização e proliferação celular eram evidentes 4 semanas após a TOCE, e estes achados persistiram durante mais de 12 semanas após a aplicação. Achados semelhantes foram também vistos em um estudo com cães(45).

Entretanto não está estabelecida a duração ideal do tratamento e ainda não há padronização terapêutica. Alguns protocolos são baseados em estudos experimentais.

Podemos fazer uma analogia com o histórico prévio da Litotripsia extra-corpórea para o tratamento de cálculos urinários. Após a sua introdução em 1983, tornou-se amplamente aceita como a modalidade de tratamento primário para a

maioria dos cálculos. Desde sua implementação e posterior ocorrência de complicações como hematomas renais e nefrectomias, diversas mudanças foram realizadas em relação aos protocolos de tratamento no que diz respeito à potência, freqüência e anestesia, otimizando os resultados(52).

Em um estudo mais recente, Olsen et al. realizaram cinco aplicações ao longo de 5 semanas para o tratamento de disfunção erétil. Houve 57% de resposta à TOCE após 5 semanas. Após 24 semanas, sete pacientes (19%) ainda eram capazes de ter relação sexual sem uso de medicação(53). Este estudo mostra uma possível cura de alguns doentes. No entanto, mais pesquisas e maior tempo de seguimento são necessários.

Liu et al. investigaram o efeito terapêutico da TOCE em doses diferentes para tratar a DE em ratos diabéticos. Doses de 100, 200 e 300 choques de cada vez no pênis foram utilizadas para tratar a DE. As aplicações foram feitas três vezes por semana durante duas semanas. A função erétil foi avaliada por registro da pressão intracavernosa após 1 semana do término do tratamento. Em seguida, o tecido peniano foi retirado para estudo histológico. Os resultados mostraram que TOCE era capaz de melhorar significativamente a função erétil de ratos diabéticos. O músculo liso e o conteúdo endotelial no corpo cavernoso aumentaram após o tratamento, com resultado dose dependente(54).

1.6 Justificativa do estudo

A TOCE pode ser considerada uma modalidade de tratamento potencial para homens com disfunção erétil grave de causa principalmente vascular com vistas a

torná-los independentes ou menos dependentes de IPD-5. Portanto faz-se necessário padronizar a terapêutica da TOCE.

Portanto este estudo se propõe a analisar a TOCE para tratamento da disfunção erétil de homens transplantados renais, sendo, portanto estudo pioneiro nesta população.

Espera-se que com o estudo seja definida a utilidade da terapia mencionada bem como a difusão do conhecimento gerado para alteração da conduta clínica nos pacientes transplantados renais com disfunção erétil.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1. O objetivo primário deste estudo é determinar a eficácia clinica da terapia de ondas de choque peniana em pacientes transplantados renais com diagnóstico de disfunção erétil de causa vascular.

2. Os objetivos secundários são a avaliação dos efeitos da terapia na qualidade de vida.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, duplo cego e randomizado realizado no HCFMUSP, Departamento de Urologia e Transplante Renal. O estudo está registrado no *ClinicalTrials*.gov sob o número de identificação NCT02412345 (Anexo A).

3.2 População do estudo

Foram selecionados pacientes do sexo masculino com idade entre 40 e 70 anos, submetidos a transplante renal há pelo menos 6 meses e com diagnóstico de disfunção erétil há pelo menos 6 meses. Foram recrutados pacientes com escore de IIEF-5 < 21 e com enxerto renal funcionante. O IIEF é considerado pela Organização Mundial da Saúde o mais importante documento para abordar a eficácia de tratamentos para disfunção sexual em estudos clínicos. Apresenta elevada sensibilidade e especificidade para detectar mudanças relacionadas ao tratamento de pacientes com esta disfunção (55).

A Unidade de Transplante Renal do HCFMUSP realiza cerca de 230 transplantes renais por ano e conta com um serviço de triagem para inscrição dos pacientes candidatos a transplante renal que entrevista em torno de 70 pacientes por mês. Pacientes com os critérios de inclusão foram entrevistados e avaliados. Trinta pacientes foram inicialmente avaliados, 20 pacientes foram matriculados no estudo e não houve desistência. Os pacientes foram distribuídos em 2 grupos de 10 pacientes,

com uma razão de alocação de 1:1 utilizando uma tabela de números aleatórios gerados por computador. A atribuição dos grupos foi realizada de forma cega pelos investigadores e assistentes de pesquisa envolvidos na avaliação dos participantes. O assistente que aplicou o tratamento tinha o conhecimento sobre a alocação dos grupos.

3.3 Cálculo amostral

Para o cálculo de tamanho amostral consideramos a utilização de um teste t-pareado e a aplicação de teste não-paramétrico. Assumimos um alfa de 5%, um poder de 80%, variabilidade assumida através de estudos prévios de 1,4 e consideramos encontrar uma diferença de 1,013 ponto no IIEF. Com isso o número mínimo de 20 pacientes é suficiente para atender o estudo.

3.4 Local do estudo

O projeto foi realizado no Ambulatório de Urologia do HCFMUSP. Os exames de ultra-sonografia doppler peniana foram realizados no setor de Radiologia do HCFMUSP.

3.5 Critérios de Inclusão

Pacientes masculinos, entre 40-70 anos, que foram submetidos a transplante renal há pelo menos 6 meses, pertencentes ao ambulatório de Transplante Renal do Serviço de Urologia e Transplante Renal e IIEF-5<21.

3.6 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados a todos os homens avaliados:

- DE devido a:

- Doença endócrina conhecida (por exemplo, hipogonadismo, hipotiroidismo)
- Tratamento com medicamentos (terapia de privação de andrógeno)
- Doença neurológica (lesão da medula espinhal, Alzheimer, Parkinson)
- Anormalidade estrutural do pênis (Doença de Peyronie, Pênis curvo congênito)
- Distúrbio psicológico (inicio súbito de DE, depressão,transtorno mental)
- História da prostatectomia radical ou outra cirurgia pélvica
- História de irradiação pélvica
- Pacientes com implante peniano ou esfíncter artificial
- Pacientes com diagnóstico estabelecido de neoplasias malignas
- Pacientes com coagulopatias ou em uso de anticoagulantes ou ainda anti-agregantes plaquetários
- Neuropatia diabética
- Usuários de drogas intra-cavernosas para DE
- Transtorno depressivo

3.7 Intervenção

O protocolo de TOCE foi baseado naquele sugerido por Vardi et al.(49). Os pacientes foram submetidos a 2 sessões de tratamento por semana por 3 semanas. O procedimento foi realizado no ambulatório do departamento, com o paciente na posição supina.

O equipamento de ondas de choque utilizado foi o modelo Swiss DolorClast Smart com o transdutor EVO-BLUE (Figura 7) e compressor de ar , produzido pela EMS (Electro Medical Systems, Switzerland). Neste equipamento, as ondas de choque são geradas por sistema eletro-pneumático. Esta fonte de geração utiliza a energia cinética armazenada em um compressor de ar comprimido. Por um circuito eletrônico impulsos são gerenciados conforme a necessidade do usuário. O princípio se baseia na 3ª Lei de Newton (ação e reação), convertendo a energia cinética em energia acústica de alta energia. A onda de choque é transmitida pelo aplicador no corpo humano e se propaga radialmente (diverge) a partir do aplicador.

O pênis foi tracionado manualmente, e ondas de choque foram aplicadas em todo o eixo peniano (exceto a glande) e a crura bilateralmente através de movimentos contínuos do aplicador (Figura 8). A duração de cada sessão de TOCE foi de aproximadamente 10 minutos sendo aplicados 2000 choques por sessão com intensidade de energia de 0,1 mJ /mm ^{2}. O volume de tecido peniano exposto às ondas de choque em cada local é cilíndrico (diâmetro: 18 mm, altura de 100 mm).

Nenhuma analgesia local ou sistêmica foi necessária durante o procedimento. Para a terapia placebo foi usado o mesmo aparelho sendo substituído o probe efetivo por um idêntico, mas que emite energia zero durante cada tratamento.

A aplicação local gerava ruído e uma sensação de estalo no local da aplicação que também foram experimentados pelos pacientes do grupo placebo sendo impossível pelo paciente discernir a qual grupo de tratamento pertencia.

Figura 7. Equipamento de onda de choque com gerador EVO-BLUE da EMS

Figura 8. Modo de aplicação das ondas de choque

3.8 Variáveis estudadas

Os seguintes parâmetros foram estudados na avaliação inicial e durante o seguimento:

3.8.1 Clínicas

- Questionário de qualidade de vida – WHO-QOL (World Health Organization – Quality of Life – Anexo B), aplicado antes e após 3 meses do tratamento(56).
- Questionário sexual de IIEF-5 (Índice Internacional de Função Erétil – Anexo C), aplicado antes, após 1 mês, 3 meses e 1 ano do tratamento(55).
- Questionário de Erection Hardness Score (EHS – Anexo D), aplicado antes, após 1 mês, 3 meses e 1 ano do tratamento(57).
- Presença de comorbidades tais como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças cardiovasculares e tabagismo (anamnese clínica).

3.8.2. Laboratoriais

Testosterona total, testosterona livre, progesterona , albumina, SHBG, FSH, LH, prolactina, hemograma completo, uréia, creatinina, clearance de creatinina (MDRD), albumina, colesterol total e frações, triglicérides, T3, T4L e TSH.

3.8.3 Exames de imagem

Ultra-sonografia peniana com doppler com fármaco indução (20 mcg alprostadil, Caverject ®, Pfizer Inc.,New York, NY) antes e 3 meses após tratamento. Tal exame foi realizado pelo mesmo radiologista.

Os parâmetros analisados foram: velocidade pico sistólica (VPS), considerada o valor mais elevado independentemente do lado (VPS M), VPS a direita e a esquerda, além do VPS médio. A velocidade pico diastólica (VD), analisado o menor independentemente do lado (VD M), VD à direita e a esquerda, além do VD média. O diâmetro das artérias (DA) cavernosas antes e após a injeção foi analisado, seja por lado e valor médio. A relação do DA após e antes do tratamento também foi avaliada (DA PÓS/DA PRÉ). O índice de resistividade (VPS - VD / VPS) foi calculado considerando o maior valor de VPS e menor valor de VD independente do lado. Ademais, foi analisado o grau de tumescência e rigidez (de 0-10) peniana, determinados pelo mesmo radiologista, de forma subjetiva, após a injeção.

3.9 Cronograma do estudo

Os pacientes foram conduzidos de acordo com o cronograma a seguir:

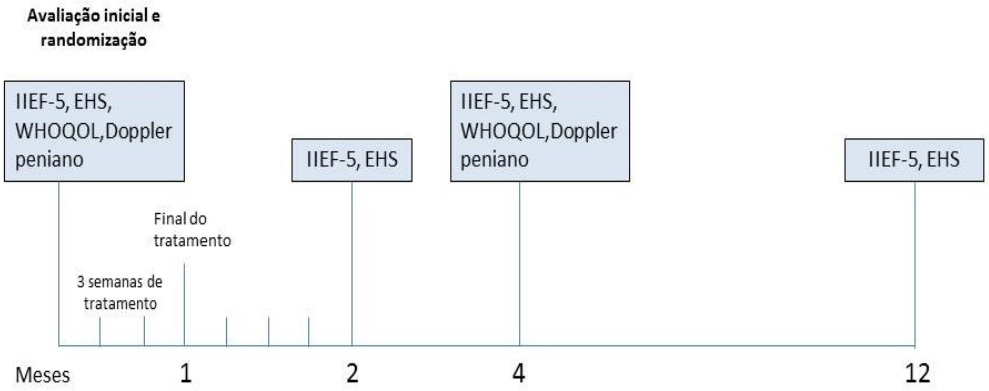


Figura 9. Cronograma do estudo

NOTA: IIEF, International Index of Erectile Function; EHS, Erection Hardness score; WHOQOL, World Health Organization Quality of Life.

3.10 Análise Estatística

As variáveis quantitativas, contínuas ou ordinais, foram descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio-padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo). As variáveis nominais ou qualitativas foram descritas por seus valores absolutos, porcentagens ou proporções.

As variáveis categóricas foram descritas como número e porcentagem e, neste caso, utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher.

Para verificarmos se existiu diferença entre os dois grupos, utilizamos para as medidas contínuas o teste *t-Student para duas amostras independentes* e o *teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis* (esse último para nº de fatores de risco e EHS, por não terem distribuição normal).

Para avaliar se a evolução entre os dois grupos foi a mesma ou não, usamos uma *Análise de Variância para medidas repetidas* (ANOVA) a qual leva em consideração que o mesmo paciente foi avaliado em mais de 2 momentos ao longo do tempo e para as medidas atributos utilizamos o *teste Exato de Fisher.*

Todas as análises estatísticas foram feitas com o software SAS® University Edition (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Todos os testes foram monocaudais e o valor $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

3.11 Considerações éticas e financiamento do estudo

Este estudo segue as recomendações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde que regulamenta a pesquisa científica em seres humanos em nosso país. O mesmo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo N° 964653- Anexo E), previamente ao início da coleta de dados. O presente estudo foi ainda financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP- Processo 2015/17629-4- Anexo F).

Os sujeitos da pesquisa do presente protocolo foram informados a respeito da pesquisa e do objetivo de utilização dos dados obtidos para fins científicos no momento em que foram convidados a participar do estudo. Por tratar-se de um estudo não invasivo, realizado através de coletas de sangue e procedimento indolor e não invasivo, o risco foi considerado mínimo. Os participantes receberam, por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo.

Após esclarecimento de todas as dúvidas, foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo G). Foi garantida a confidencialidade das informações e das identidades dos participantes.

Todos os pacientes foram informados sobre a natureza do estudo, dos exames antes e após procedimento, necessários, e dos diferentes tipos de tratamento aos quais seriam submetidos, ratificando suas participações através de decisões compartilhadas e da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi registrado no ClinicalTrials (http://www.clinicaltrials.gov) sob número NCT01884870.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e clínicos

A média de idade dos pacientes foi de 52,2 ± 4,1 anos, variando de 47 a 61 anos no grupo placebo. Já no grupo TOCE foi de 55,1 ± 4,4 anos variando de 46 a 60 anos. Os dados clínicos e demográficos foram semelhantes entre os grupos. A Tabela 1 demonstra os dados gerais e comparativos entre os grupos.

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos

	Geral	Placebo	TOCE	P
Participantes (n)	20	10	10	
Média de idade ± DP (anos)	53,7 (4,4)	52,2 (4,1)	55,1 (4,4)	0,1441
IMC (kg/m2)	27,8 (4,6)	28,4 (5,6)	27,1 (3,4)	0,8206
Média n.Fatores de risco DE	2,30 (0,86)	2,10 (0,57)	2,50 (1,08)	0,3477
Incidência de fatores de risco DE				
Diabetes	10 (50,0%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0,6563
Hipertensão	20 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	—
Dislipidemia	7 (35,0%)	2 (20,0%)	5 (50,0%)	0,3498
Coronariopatia	4 (20,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	0,5820
Tabagismo	5 (25,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	1,0000
Tempo após transplante (meses)	27,8 (18,3)	32,8 (23,7)	22,7 (9,2)	0,2338
IIEF-5 basal	12,9 (4,6)	14,9 (3,0)	10,9 (5,1)	0,0813
IIEF-5 basal, grupo				0,0956
Leve (17-21)	4 (20,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	
Leve a moderado(12-16)	9 (45,0%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)	
Moderado (8-11)	4 (20,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	
Severo (5-7)	3 (15,0%)	0 (0,0%)	3 (30,0%)	
EHS basal	2,00 (0,86)	2,00 (0,67)	2,00 (1,05)	0,8085
Tipo de doador				1,0000
Cádaver	13 (65,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	
Vivo	7 (35,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	
Creatinina sérica, mg/dL	1,54 (0,65)	1,35 (0,39)	1,73 (0,82)	0,2164
Clearance creatinina, mL/min/1.73 m2	61,2 (22,3)	66,9 (19,8)	55,5 (24,2)	0,2684
Hemoglobina, g/dL	14,0 (1,8)	14,1 (1,3)	13,9 (2,3)	0,8243
Albumina, g/dL	4,46 (0,37)	4,37 (0,33)	4,54 (0,41)	0,3166
Testosterona total , ng/dL	546,2 (164,5)	562,6 (169,5)	529,7 (166,6)	0,6668

NOTA: DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corpórea; n, número; DE, disfunção erétil; IIEF,Índice Internacional de Função Erétil; EHS,Erection Hardness Score.

A média de idade, o índice de massa corporal, o número médio de fatores de risco, o tempo após o transplante renal, os níveis de clearance de creatinina e os níveis de testosterona foram semelhantes entre os grupos.

O IIEF-5 basal foi de 14,9 ± 3, variando de 11 a 20 (Grupo placebo) e 10,9 ± 5,1, variando de 3 a 18 (Grupo TOCE). Apesar do menor escore basal do IIEF-5 no grupo TOCE, não houve significância estatística (p = 0,081). O escore de EHS basal foi de 2 ± 0,67 (Placebo) e 2 ± 1,05 (TOCE) (p = 0,80). A Figura 10 ilustra a distribuição percentual dos dados clínicos entre os grupos.

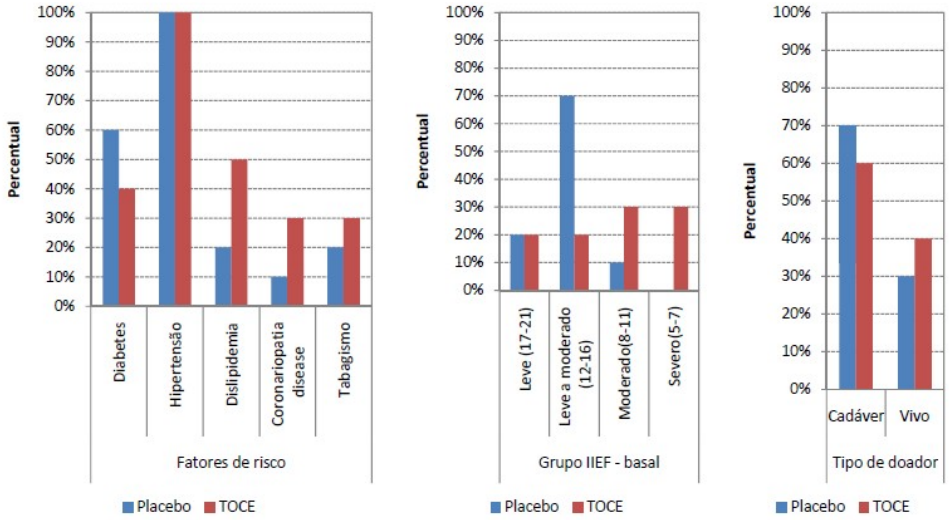


Figura 10. Distribuição percentual dos fatores de risco, IIEF-5 basal e tipo de doador entre os grupos

NOTA: IIEF, Índice Internacional de Função Erétil; TOCE, terapia de onda de choque extracorpórea.

4.2 Evolução do IIEF e EHS

No início, 1 e 3 meses após o último tratamento, os escores do IIEF-5 no grupo TOCE foram 10,9 ± 5,1, 15,6 ± 6,1 e 17,2 ± 5,7, respectivamente. Os escores do IIEF-5 no grupo Placebo foram 14,9 ± 3, 16,6 ± 5,4 e 16,5 ± 5, respectivamente.

Observamos certa diferença entre os comportamentos ao longo do tempo nos dois grupos, com maiores diferenças no grupo TOCE. A interação foi significativa (p= 0,0177) indicando comportamento significativamente diferente entre os grupos ao longo do tempo. A média dos escores do IIEF-5 no grupo TOCE foi estatisticamente significativa entre os diferentes momentos (p <0,001). A melhora do escore IIEF-5 foi maior que 5 em 70% (variou de 1-14) no grupo TOCE e em 10% (variando de 0-10) no grupo Placebo após 3 meses de tratamento. A análise após 12 meses foi realizada exclusivamente no grupo TOCE, uma vez que neste momento o grupo placebo foi previamente informado sobre o estudo. A média do escore IIEF-5 após 1 ano foi de 15,7 ± 6,45, mostrando estabilidade da melhora inicial.

No início, 1 e 3 meses após o último tratamento, os escores EHS no grupo TOCE foram 2 ± 1,05, 2,5 ± 0,85 e 2,6 ± 0,84, respectivamente. Os escores EHS no grupo Placebo foram 2 ± 0,67, 2,4 ± 0,7 e 2,4 ± 0,7, respectivamente. Percebemos um comportamento semelhante nos dois grupos. No grupo TOCE notamos um EHS médio um pouco maior após 3 meses. A interação não foi significativa (p = 0,7244) indicando o mesmo comportamento dos grupos ao longo do tempo e tivemos diferença significativa entre os momentos, comparando o momento basal com os demais (p = 0,0004). A Tabela 2 demonstra a evolução dos escores de IIEF-5 e EHS em ambos grupos. A Figura 11 ilustra a evolução do IIEF-5 e EHS com médias e desvio padrão antes e após tratamento. A Figura 12 ilustra os escores do IIEF-5 antes e depois do tratamento por paciente no grupo TOCE.

Tabela 2. Comparação do EHS e IIEF-5 antes e após tratamento entre os grupos. Valores em média e desvio padrão

		Grupo		p-valor	
Medida	Momento	Placebo	TOCE	Interação	Momento
EHS	Basal	2,00 (0,67)	2,00 (1,05)	0,7244	0,0004
	1 mês	2,40 (0,70)	2,50 (0,85)		
	3 meses	2,40 (0,70)	2,60 (0,84)		
	12 meses	— (—)	2,60 (0,84)		
IIEF-5	Basal	14,9 (3,0)	10,9 (5,1)	0,0177	<0,0001
	1 mês	16,6 (5,4)	15,6 (6,1)		
	3 meses	16,5 (5,0)	17,2 (5,7)		
	12 meses	— (—)	15,7 (6,5)		

NOTA: EHS, Erection Hardness Score; IIEF, International Index of Erectile Function.

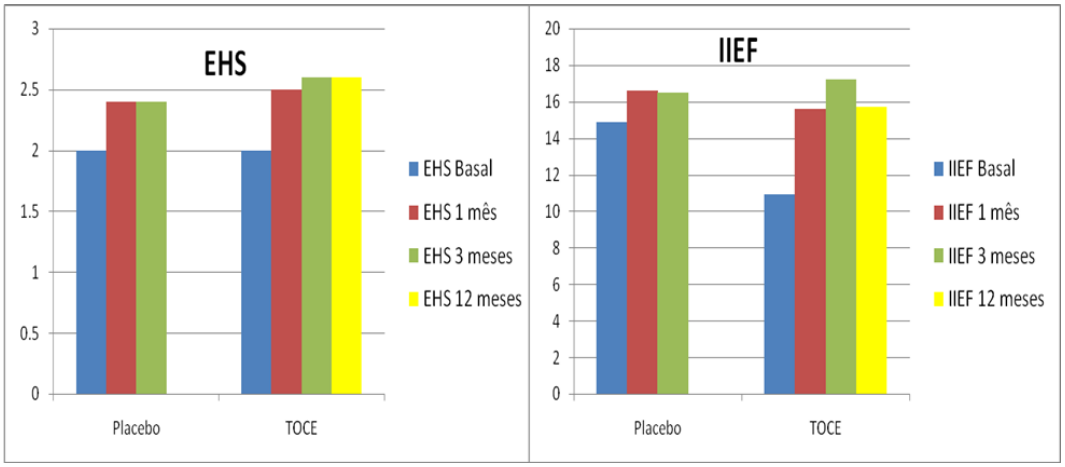


Figura 11. Evolução da média do IIEF-5 e EHS entre os grupos

NOTA: EHS, Erection Hardness Score; IIEF, International Index of Erectile Function.

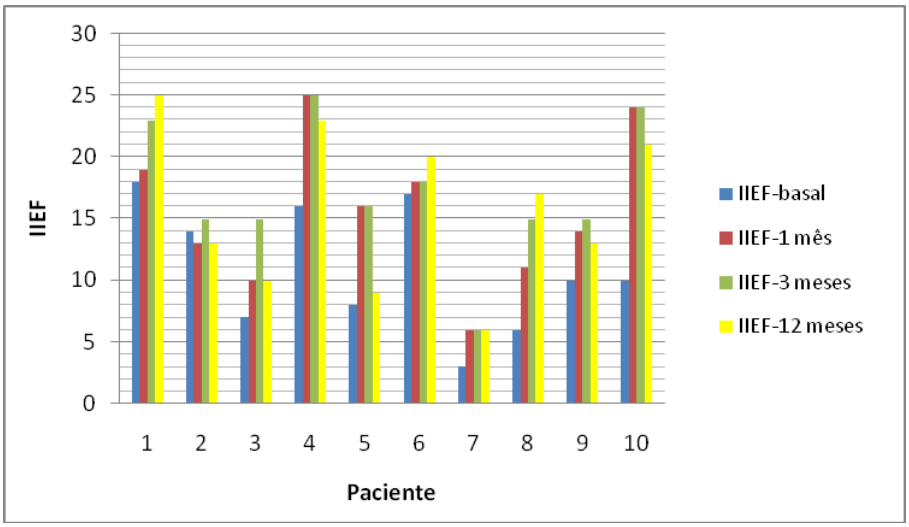


Figura 12. Escores do IIEF-5 antes e depois do tratamento por paciente no grupo TOCE

NOTA: IIEF, International Index of Erectile Function

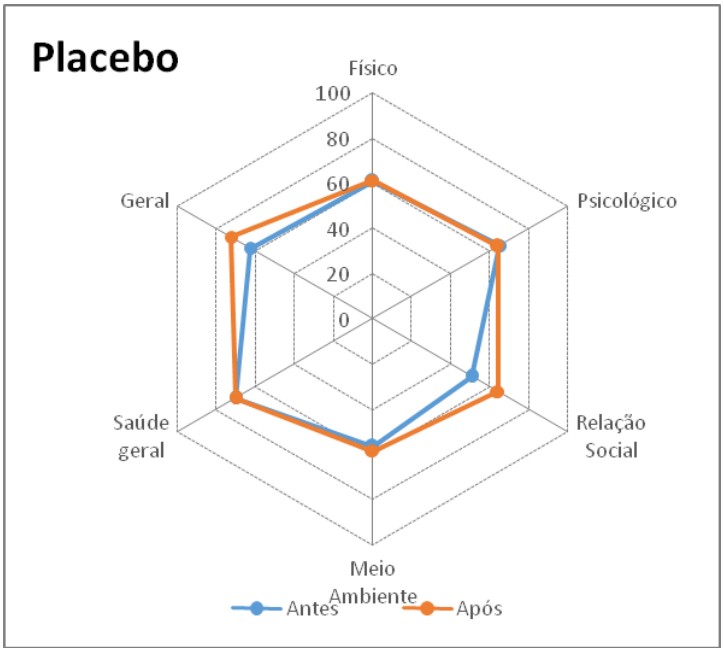
4.3 Questionário WHO-QOL

A avaliação do questionário de qualidade de vida abrangeu setores relacionados à área física, psicológica, relação social, meio ambiente, saúde geral e pontuação geral. As medidas para os diversos domínios do WHO-QOL estão demonstradas na Tabela 3.

Para essa análise a informação mais importante é a da interação entre Momento*Grupo, a qual verifica se a evolução entre os grupos comparando o basal e após 3 meses foi semelhante entre os dois grupos ou não. A figura 13 ilustra a evolução por domínios no que tange o WHO-QOL em cada grupo com valor de p referente evolução entre os dois grupos. Não houve diferença pelo teste de análise de variância (ANOVA) entre os 2 grupos em todos quesitos. No domínio social, houve elevação e diferença em ambos os grupos. Quanto ao domínio saúde geral, no grupo TOCE houve pequena elevação entre os momentos, a qual não foi significativa.

Tabela 3. Análise dos domínios do WHOQOL entre os grupos

	Placebo		TOCE		p
Dimensão	Antes	Após	Antes	Após	
Físico	61,1±20,1	61,4±9,0	68,2±11,4	66,1±3,0	0,70
Psicológico	65,0±11,5	64,2±6,6	72,9±12,0	67,1±1,3	0,34
Relação Social	50,8±15,9	64,2±7,9	57,5±15,9	66,7±0,0	0,53
Meio Ambiente	56,6±12,5	58,4±3,0	62,8±9,3	60,3±1,5	0,33
Saúde geral	70,0±25,8	70,0±15,8	72,5±18,4	75,0±0,0	0,80
Geral	62,5±27,0	72,5±7,9	72,5±14,2	75,0±0,0	0,44



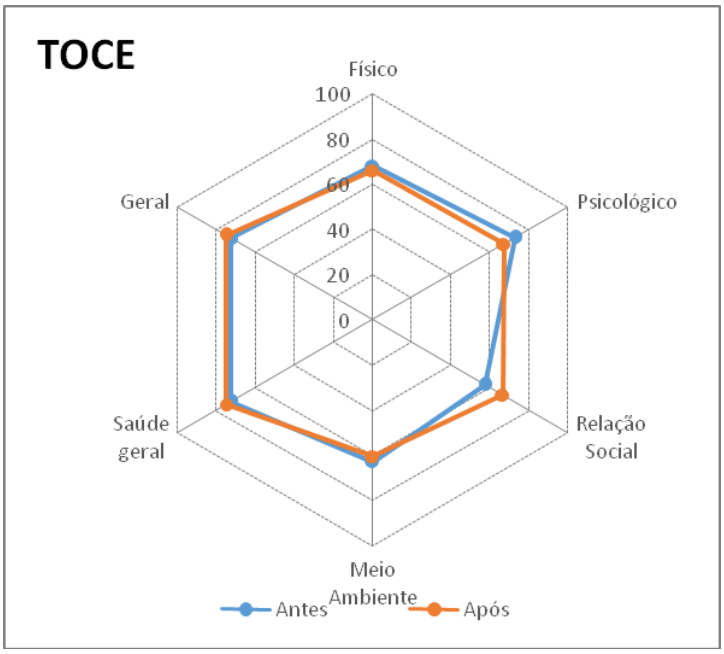


Figura 13. Evolução para os domínios do WHOQOL em cada grupo

4.4 Ultra-sonografia Doppler Peniana

A VPS média em ambos os grupos antes e após o tratamento foram similares, não havendo diferença estatística. Na Tabela 4 estão demonstrados os parâmetros do doppler peniano antes e após o tratamento para cada grupo. Não houve diferença estatística nos parâmetros do doppler entre os grupos ao avaliar a interação. As Figuras 14, 15 e 16 ilustram as médias e desvio padrão para os parâmetros na ultra-sonografia doppler peniana. No entanto houve significância estatística nos parâmetros descritos abaixo ao avaliar o momento antes e após, isoladamente para cada grupo.

RELAÇÃO DAD PÓS/PRE: Para ambos os grupos, houve aumento do basal para o pós-tratamento. Tanto para a interação (p=0,9965) quanto para entre os momentos (p=0,0649) ,não houve diferença significativa.

RELACAO DAE PÓS/PRE: Para ambos os grupos, houve aumento do basal para o pós-tratamento. Para a interação não tivemos significância (p=0,2684), mas houve diferença significativa entre os momentos (p=0,0297).

TUMESCÊNCIA: Para ambos os grupos, houve aumento do basal para o pós-tratamento (Figura 17). Para a interação não tivemos significância (p =1,000), mas houve diferença significativa entre os momentos (p=0,0054).

RIGIDEZ: Para ambos os grupos temos certo aumento do basal para o pós-tratamento (Figura 17). Para a interação não tivemos significância (p=0,3125), mas houve diferença significativa entre os momentos (p=0,0059).

Para exemplificar a grande variação entre os pacientes, apresentamos na Figura 18 a evolução individual dos pacientes onde cada linha representa a evolução

do paciente entre o momento antes e depois e notamos bastante variação de comportamento, principalmente no grupo TOCE.

Tabela 4. Parâmetros da ultra-sonografia doppler peniana antes e após tratamento entre os grupos

	Basal		Após tratamento		p-valor	
Medida	Placebo	TOCE	Placebo	TOCE	Interação	Momento
VPS D	55,5 (30,9)	48,5 (26,3)	48,6 (14,4)	50,6 (31,7)	0,4544	0,6882
VPSE	46,0 (27,1)	59,6 (32,9)	46,8 (29,8)	55,8 (41,4)	0,7854	0,8590
MÉDIA VPS	50,8 (28,2)	54,1 (25,5)	47,7 (19,6)	53,2 (33,9)	0,8537	0,7440
VD D	-1,83 (15,63)	0,20 (8,98)	0,66 (8,25)	-1,65 (11,06)	0,3703	0,8937
VD E	0,70 (7,50)	-3,33 (11,59)	2,22 (7,78)	-3,60 (10,61)	0,4606	0,6050
MÉDIA VD	-0,57 (11,10)	-1,57 (9,89)	1,44 (7,83)	-2,63 (9,83)	0,3547	0,7729
DAD PRÉ	0,077 (0,015)	0,071 (0,022)	0,065 (0,011)	0,068 (0,013)	0,3132	0,1008
DAE PRÉ	0,074 (0,012)	0,068 (0,020)	0,057 (0,021)	0,069 (0,020)	0,0307	
DAD PÓS	0,108 (0,020)	0,096 (0,019)	0,106 (0,020)	0,111 (0,014)	0,1208	0,2290
DAE PÓS	0,108 (0,025)	0,099 (0,018)	0,103 (0,023)	0,112 (0,021)	0,0357	
RELAÇÁO DAD PÓS/PRÉ	1,43 (0,33)	1,43 (0,32)	1,68 (0,50)	1,68 (0,33)	0,9965	0,0649
RELAÇÃO DAE PÓS/PRÉ	1,45 (0,22)	1,54 (0,37)	1,98 (0,59)	1,72 (0,50)	0,2684	0,0297
TUMESCÊNCIA	7,60 (1,58)	7,20 (2,30)	8,60 (0,84)	8,20 (1,87)	1,0000	0,0054
RIGIDEZ	5,70 (1,95)	5,30 (3,06)	6,30 (1,83)	6,50 (2,37)	0,3125	0,0059
VPS M	56,90 (30,31)	64,90±31,76	55,80±25,08	62,50±41,23	0,5555	0,8282
IR	1,02(0,16)	1,02(0,14)	0,99(0,13)	1,06(0,17)	0,6119	0,8564
VD M	-3,60(15,07)	-3,93(11,95)	-0,02(8,02)	-5,70(13,08)	0,5570	0,6921

NOTA: VPS, velocidade de pico sistólico; VPS D, velocidade de pico sistólico a direita; VPS E, velocidade de pico sistólico a esquerda; VD, velocidade diastólica; VD D, velocidade diastólica a direita; VD E, velocidade diastólica a esquerda; DAD, diâmetro artéria a direita; DAE, diâmetro artéria a esquerda; VPS M, velocidade de pico sistólico maior; IR, índice de resistividade; VD M, velocidade diastólica menor. Valores VPS e VD em cm/s; DA em cm.

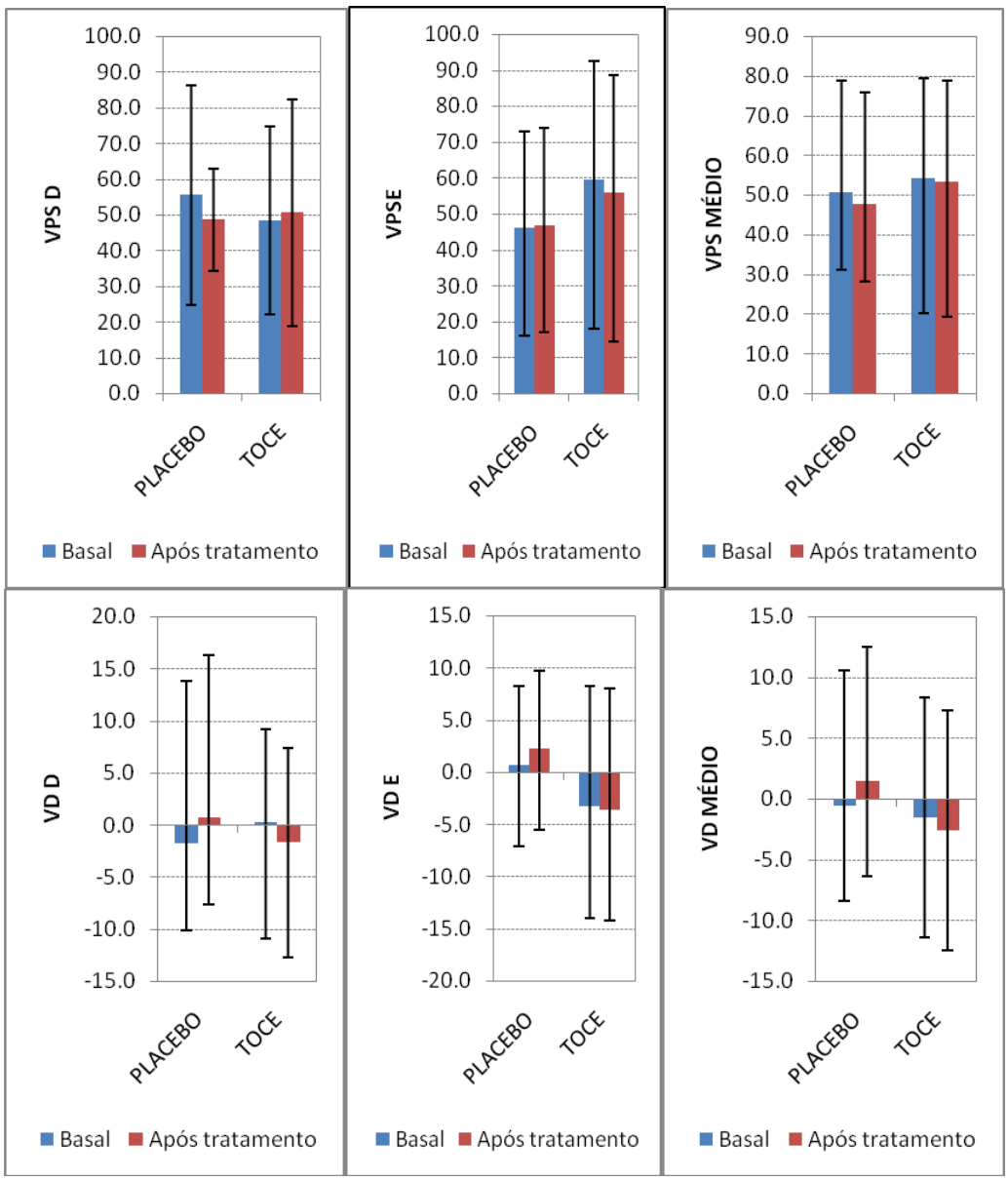


Figura 14. Evolução dos parâmetros: VPS, VD entre os grupos (média e desvio padrão)

NOTA: VPS, velocidade de pico sistólico; VPS D, velocidade de pico sistólico a direita; VPS E, velocidade de pico sistólico a esquerda; VD, velocidade diastólica; VD D, velocidade diastólica a direita; VD E, velocidade diastólica a esquerda. Valores VPS e VD em cm/s.

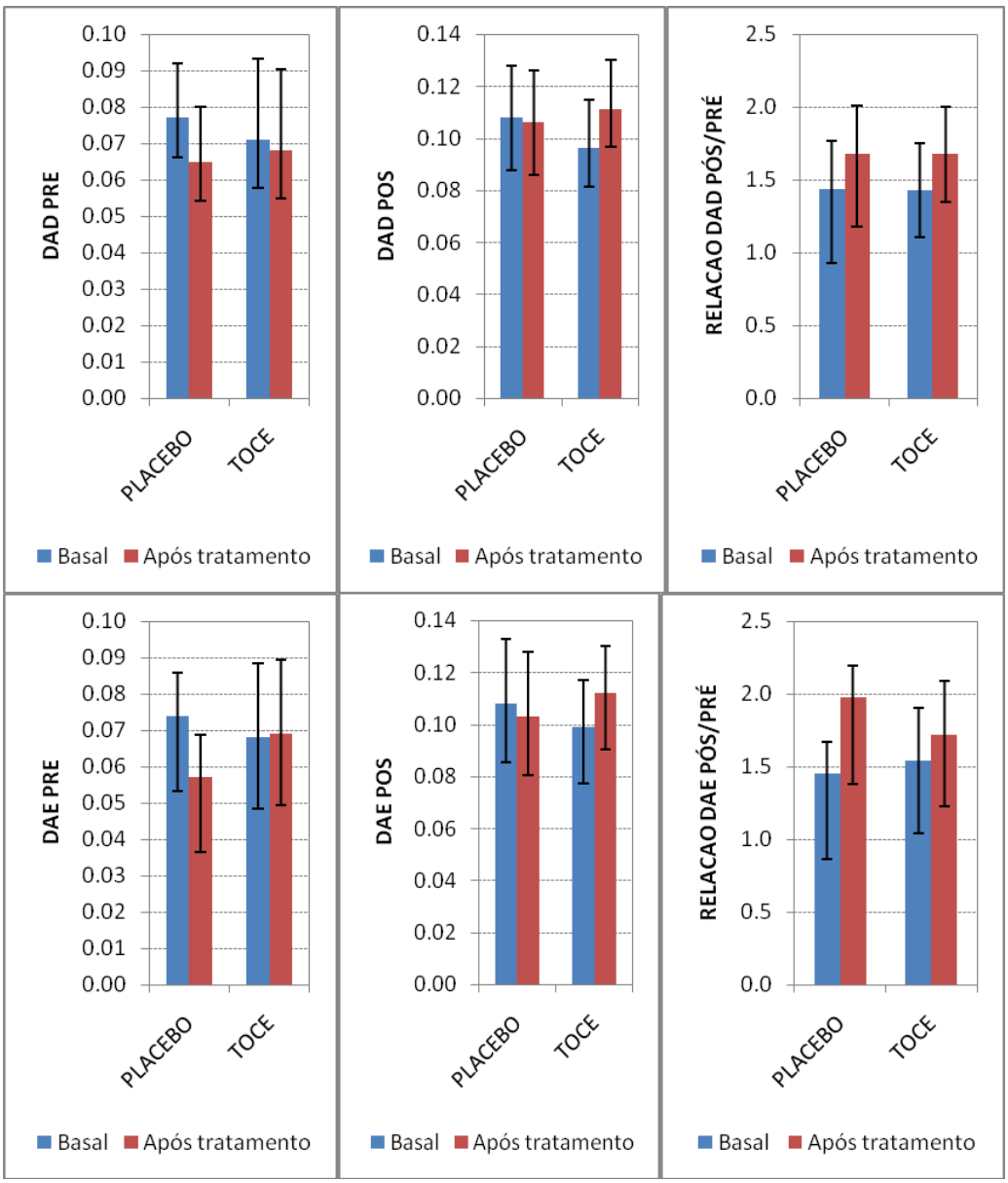


Figura 15. Evolução do diâmetro das artérias cavernosas (média e desvio padrão)
NOTA: DAD, diâmetro artéria a direita; DAE, diâmetro artéria a esquerda. Valores de DA em cm.

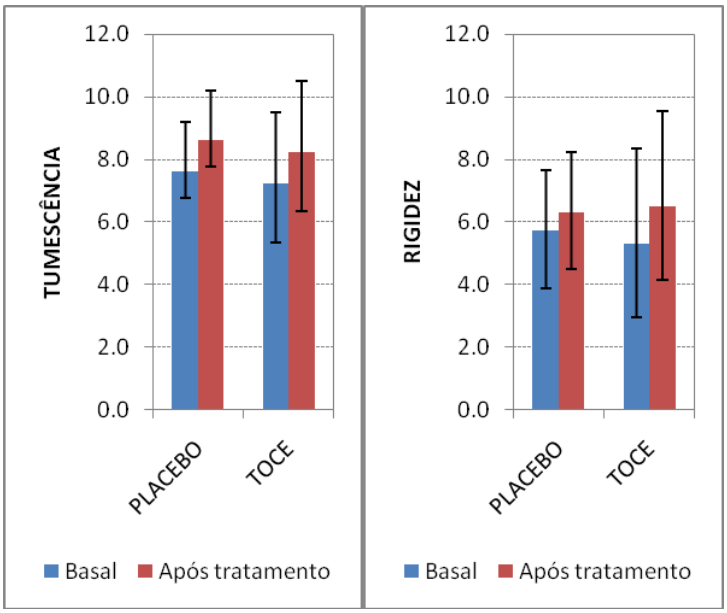


Figura 16. Evolução dos índices de tumescência e rigidez determinados pelo examinador

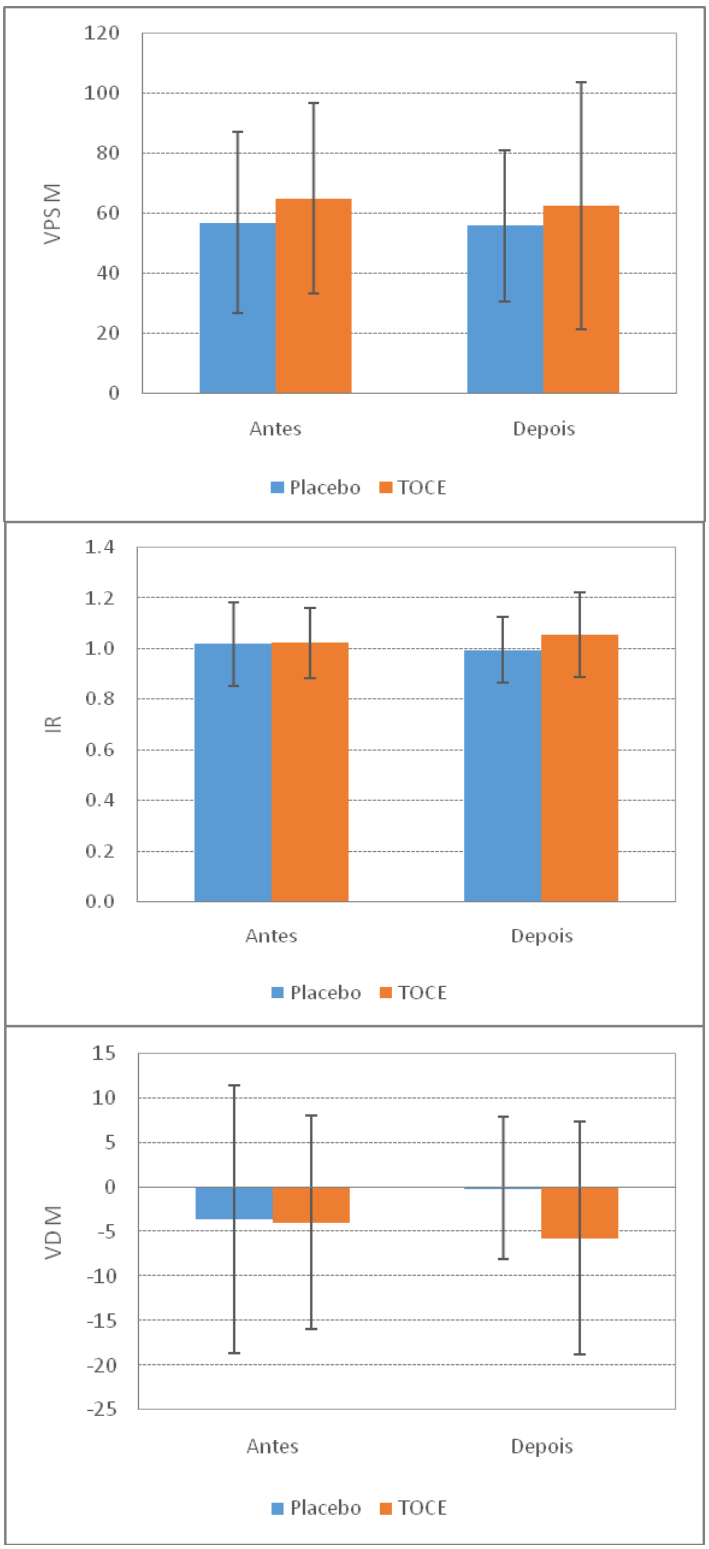


Figura 17. Evolução dos parâmetros: VPS M, VD M, IR entre os grupos (Média e desvio padrão)

NOTA: VPS M, velocidade de pico sistólico maior; IR, índice de resistividade; VD M, velocidade diastólica menor.

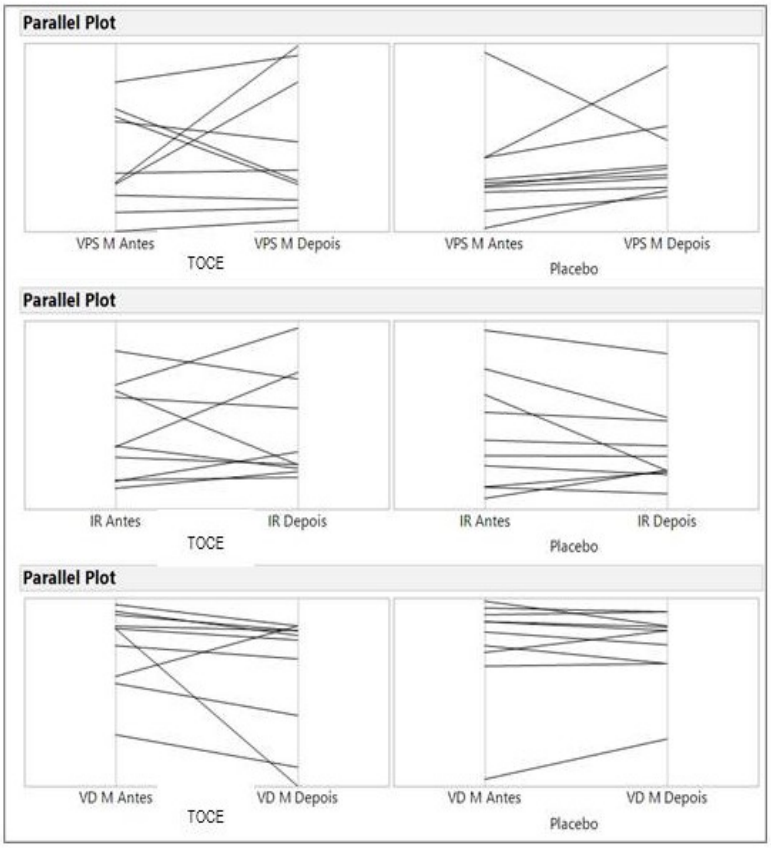


Figura 18. Evolução individual dos pacientes onde cada linha representa a evolução do paciente entre o momento antes e depois

NOTA: VPS M, velocidade de pico sistólico maior; IR, índice de resistividade; VD M, velocidade diastólica menor; TOCE, Terapia de onda de Choque Extracorpórea.

5.DISCUSSÃO

5.DISCUSSÃO

Este estudo representa o primeiro a analisar o tratamento de onda de choque para DE em pacientes transplantados renais. O estudo foi capaz de demonstrar uma melhora significativa nos escores do IIEF-5 após 1,3 e 12 meses. Mesmo após 1 ano do tratamento, a média do escore IIEF-5 permaneceu estatisticamente significativa.

O uso da TOCE para DE foi relatado pela primeira vez por Vardi et al. em 2010(49). As ondas acústicas transportam energia, e quando o alvo é focado, interage com os tecidos profundos causando estresse mecânico e microtrauma. Estudos in vitro e em animais mostraram que os fatores de crescimento relacionados à angiogênese foram estimulados após a TOCE(45).

Naquele estudo, 10 dos 20 pacientes recuperaram boa função erétil sem a necessidade de terapia medicamentosa oral aos 6 meses. Posteriormente, Vardi et al. realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, demonstrando que a TOCE teve um efeito clínico e fisiológico positivo a curto prazo na função erétil, e cerca de 50% dos pacientes recuperaram uma ereção espontânea suficiente para penetração(58). No presente estudo, 70% dos pacientes relataram melhora ≥ 5 pontos no escore IIEF-5. No entanto, o comportamento do EHS não apresentou melhora significativa entre os grupos. No grupo TOCE, 6 homens apresentaram EHS menor que 2 e 4 homens apresentaram EHS nível 3. A taxa de resposta foi de 50% após 3 meses. Apenas 1 paciente com nível de EHS basal de 3 atingiu EHS de 4. No grupo Placebo, 8 homens apresentaram níveis de EHS 0-2 e 2 homens apresentaram EHS nível 3. A taxa de resposta foi de 40% após 3 meses. Três pacientes com nível de EHS inicial 2 alcançaram níveis de EHS 3. Talvez isso possa

ser explicado pela pequena coorte e uma maior prevalência de DE leve no grupo TOCE.

O mecanismo de ação da TOCE está atualmente sob investigação. De acordo com relatos recentes, o efeito está relacionado principalmente à estimulação da proliferação celular, regeneração de tecidos e angiogênese(59, 60).

Em 2013, Qiu et al., através de um estudo experimental revelaram o efeito terapêutico de TOCE em um modelo com animais diabéticos e demonstraram que a TOCE pode resolver parcialmente a DE relacionada ao DM, promovendo a regeneração da óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) do endotélio e do músculo liso no pénis(61).

Recentemente, Liu et al. também publicaram uma pesquisa sobre os efeitos de diferentes doses de terapia de ondas de choque de baixa energia para DE em ratos com DM induzido. Os ratos foram divididos em cinco grupos (controle normal, controle diabético e três doses diferentes de grupos tratados com TOCE). As diferentes doses de TOCE incluíram 100, 200 e 300 choques, cada tratamento no eixo peniano três vezes por semana por duas semanas. A expressão de algumas proteínas, tais como a a-actina do músculo liso, o fator von Willebrand, a nNOS e o fator de crescimento endotelial vascular, foram estimulados(54).

Outro aspecto de interesse que precisa ser esclarecido é a padronização da intensidade de energia. Uma meta-análise recente foi realizada com revisão de 14 estudos clínicos, sendo 7 ensaios clínicos randomizados totalizando 169 pacientes no grupo TOCE e 113 pacientes no grupo controle (62). Nesta revisão, o nível de energia variou de 0,09 a 0,25 mj/mm2 e o número de choques por tratamento variou de 1500 a 5000. A duração do tratamento foi de até 6 semanas e em apenas 3 ensaios o período de tratamento foi de 9 semanas. Nesta meta-análise, foi evidenciado que a

melhora do IIEF foi superior no grupo com nível de energia 0,09 mj/mm^2 comparada com energia de 0,1-0,2 mj/mm^2. (62) Ademais, os estudos foram divididos em 2 grupos quanto ao número de choques por sessão. Foi demonstrado que em estudos nos quais um maior número de aplicações foi realizado, houve melhora significativa do IIEF ($p<0.0001$). Além disso, foi realizada comparação entre diferentes durações de tratamento. Estudos com tempo de tratamento menor do que 6 semanas tiveram melhor resposta no IIEF. A variação na melhora do IIEF foi de 5,3 a 7,6 pontos no grupo de TOCE nesta meta-análise. Neste estudo o nível de energia variou de 0,09 a 0,25 mj/mm2, porém não foi possível determinar o melhor nível de energia para a TOCE. A maior parte dos ensaios clínicos utilizou a energia de 0.09mj/mm2(62), seguindo a primeira pesquisa de Vardi et al.(49). Em nosso estudo e na literatura, o mesmo parâmetro foi usado e todos revelaram resultados encorajadores. Estudos adicionais e uma duração mais longa do tratamento são necessários para estabelecer se a eficácia terapêutica está positivamente correlacionada com a densidade de energia. A referida meta-análise demonstrou que 3000 pulsos por tratamento conduzem à melhores resultados do que 1500 ou 2000 pulsos por sessão; entretanto, o tratamento mais freqüente e o tratamento mais prolongado não melhoraram significativamente a função erétil(62). O protocolo de tratamento padrão ainda não foi definido.

A maior parte dos estudos focou na melhora da função erétil após a TOCE. No entanto, o impacto potencial dos fatores de risco relacionados à DE, como idade, hipertensão, diabetes, dislipidemia e doença coronariana, não foram discutidos. Na mesma meta-análise de 7 estudos clínicos randomizados, apenas 4 forneceram dados relacionados a idade e comorbidades, sendo que nenhum correlacionou a influência dos fatores de risco no resultado do tratamento. Estudos clínicos adicionais com

estratificação da idade e comorbidades poderão ajudar a determinar a influência destes fatores de risco na eficácia da TOCE para pacientes com DE.

Além disso, com o objetivo em determinar o efeito da TOCE isoladamente e evitar fatores de confusão, a maioria dos estudos proibiu o uso de IPD-5 durante o tratamento. No entanto, como o objetivo é otimizar ao máximo a função erétil, talvez o uso combinado da TOCE e IPD-5 possa ser a melhor escolha. Ensaios adicionais são necessários para investigar melhor esta questão.

Quanto ao tipo de dispositivo, a maioria dos estudos utilizou o Omnispec ED1000 (Medispec, Yehud, Israel)(62). Entretanto, um estudo recente de Olsen et al. usou o Duolith SD1 T-top(53). Foram incluídos 105 pacientes, randomizados para TOCE ou terapia simulada. Cinco semanas após o tratamento final, não foi observada diferença entre as variações na pontuação do IIEF entre os grupos.

No questionário da escala de rigidez de ereção, mais pacientes no grupo TOCE melhoraram seus escores para 3 ou 4 (ereções suficientemente para penetração) ($p = 0,0001$)(53). O Omnispec ED1000 e o Duolith SD1 t-top usaram os mesmos princípios físicos para gerar ondas de choque. Nosso estudo foi o primeiro a usar o Swiss Dolorclasth EVOBLUE para TOCE em DE.

Além da avaliação clínica e dos escores de IIEF e EHS, utilizados na literatura, nosso estudo também foi o primeiro a relatar parâmetros hemodinâmicos do pênis fornecendo medições objetivas. No entanto, não foi possível demonstrar qualquer melhora significativa nos principais parâmetros como o fluxo sangüíneo e o diâmetro da artéria cavernosa. Acreditamos que tal desfecho foi influenciado principalmente pela pequena coorte e pela variabilidade de tais medidas apesar de ter sido analisado pelo mesmo radiologista examinador. Acreditamos que a proliferação vascular ocorre na periferia do corpo cavernoso e na microvasculatura, além disso,

devido ao calibre reduzido da artéria cavernosa, alterações na microcirculação não necessariamente podem repercutir em alteração detectada pelo ultrassonografia doppler peniana. Por outro lado, um estudo recente mostrou que a TOCE exerce um efeito positivo sobre o mecanismo erétil, melhorando o fluxo sanguíneo do pênis(58). Recentememte, Kalyvianakis et al., revelaram um aumento na VPS de 4.5 e 0.6 cm/s nos grupos tratamento e placebo, respectivamente($p<0.001$) e neste estudo, pacientes sem melhora no IIEF não tiveram melhora na VPS(63, 64).

Reconhecemos algumas limitações no presente estudo. Quando uma análise interina foi realizada após 3 a 4 meses, os pacientes no grupo placebo foram informados de que se houvesse um efeito positivo no grupo de tratamento ativo, eles seriam incluídos no tratamento ativo. Consequentemente, a análise aos 12 meses não foi duplamente cega.

Acreditamos que a pesquisa básica adicional é crucial para explorar os vários mecanismos fisiopatológicos da TOCE no tecido erétil, incluindo eficácia a longo prazo, segurança e modificações histológicas. Os resultados atuais parecem promissores, embora vários fatores importantes relacionados à TOCE como as modalidades de energia de ondas de choque, modelos de tratamento e protocolos, características do paciente, mudanças fisiológicas nos tecidos do pênis e resultados a longo prazo ainda não foram elucidados.

A TOCE para DE é uma opção de terapia promissora e pode em breve fornecer um procedimento minimamente invasivo para ajudar os pacientes a alcançar a ereção, além de farmacoterapia oral. Nosso protocolo de tratamento foi seguro e eficaz, foi o primeiro estudo nesta área com receptores de transplante renal.

Estudos adicionais, com estudos multicêntricos, de longo prazo e com grupo controle são necessários para definir se a TOCE pode ser adotada como uma terapia padrão e, de fato, um tratamento que pode "curar" a DE.

6.CONCLUSÕES

6.CONCLUSÕES

- A TOCE foi segura e eficaz para o tratamento da DE em pacientes transplantados renais. Houve melhora significativa nos escores do IIEF-5 após 1,3 e 12 meses. No entanto não foi possível demonstrar melhora significativa nos principais parâmetros da ultrassonografia doppler peniana como o fluxo sangüíneo e o diâmetro da artéria. As mudanças na microvasculatura do corpo cavernoso podem não repercutir em impacto no fluxo da artéria cavernosa mensurada.

- Na avaliação do questionário de qualidade de vida, nos pacientes do grupo TOCE houve maior incremento nos domínios saúde geral e social, entretanto sem significância estatística.

7.ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo A. Registro no ClinicalTrials.gov – número de identificação NCT02412345

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS DRAFT Receipt (Working Version)
Last Update: 05/01/2018 09:21

ClinicalTrials.gov ID: NCT02412345

Study Identification

Unique Protocol ID:	41528915.5.0000.0068
Brief Title:	Extracorporeal Shockwave Therapy in the Treatment for Erectile Dysfunction in Male Renal Transplant Recipients
Official Title:	Extracorporeal Shockwave Therapy in the Treatment for Erectile Dysfunction in Male Renal Transplant Recipients
Secondary IDs:	964.653 [number of the opinion of the committee of ethics and research] NOTE : Issuing Organization should have no more than 60 characters.

Study Status

Record Verification:	May 2018
Overall Status:	Completed
Study Start:	January 2015 []
Primary Completion:	May 1, 2018 [Actual]
Study Completion:	May 1, 2018 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor:	University of Sao Paulo
Responsible Party:	Principal Investigator Investigator: Kleiton Gabriel Ribeiro Yamaçake [kyamaçake] Official Title: MD Affiliation: University of Sao Paulo
Collaborators:	

Anexo B. Questionário de WHOQOL

Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida

The World Health Organization Quality of Life – WHOQOL-bref

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada.
Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como como referência as duas últimas semanas. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio. Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a- dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim	bom	muito

				nem bom		bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a)	1	2	3	4	5

	você está com as condições do local onde mora?					
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que freqüência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Anexo C. Questionário de IIEF-5

ANEXO B - *International Index of Erectile Function (IIEF-5)*

INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION (IIEF-5)

Escolha apenas uma resposta e utilize a legenda abaixo:
1 = raramente; 2 = ás vezes; 3 = aproximadamente 50% das vezes;
4 = na maioria das vezes; 5 = sempre.

NO ÚLTIMO MÊS	RARAMENTE	ÁS VEZES	APROXIMADAMENTE 50% VEZES	NA MAIORIA DAS VEZES	SEMPRE
1. Quando conseguiu atingir a ereção por estimulação sexual, quantas vezes foi suficientemente firme para a penetração?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. Quando tentou ter relações sexuais, quantas vezes conseguiu a penetração?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. Durante as relações sexuais, quantas vezes conseguiu manter a ereção após a penetração?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. Durante as relações sexuais, foi difícil manter a ereção até ao final da atividade sexual?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. Como classifica seu grau de confiança em conseguir e manter a ereção?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

ESCORE TOTAL:

Anexo D. Questionário de EHS

ESCORE DE RIGIDEZ DA EREÇÃO

- Grau 1: túrgido mas não rígido
- Grau 2: rígido mas não o suficiente para penetração
- Grau 3: rígido suficiente para penetração, porem não completamente rígido
- Grau 4: completamente rígido

Anexo E. Carta de Aprovação no Comitê de Ética Institucional

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: TERAPIA COM ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREA PARA TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL DE HOMENS TRANSPLANTADOS RENAIS.
Pesquisador Responsável: Ioannis Michel Antonopoulos **Versão: 1**
Pesquisador Executante: Kleiton Gabriel Ribeiro Yamaçake **CAAE:** 41528915.5.0000.0068
Coautores: Rodolfo Lourenço, Felipe Carneiro Willian Carlos Nahas
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Ioannis Michel Antonopoulos
Instituição: HCFMUSP
Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13009

Número do Parecer: 964.653

Data da Relatoria: 25/02/2015

Apresentação do Projeto: Terapia com Ondas de Choque Extracorpórea Para Tratamento da Disfunção Erétil de Homens Transplantados Renais.

Objetivo da Pesquisa: O objetivo primário deste estudo é determinar o impacto da aplicação de ondas de choque em pacientes transplantados renais com diagnostico de disfunção erétil de causa vascular. Os objetivos secundários são a avaliação dos efeitos da terapia na qualidade de vida e depressão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Como benefício deste estudo espera-se determinar o impacto da aplicação de ondas mecânicas na melhora da potência sexual nos pacientes com disfunção erétil, submetidos a transplante renal. Nestes casos é esperado, também, que o tratamento melhore o desempenho sexual, o bem-estar e a qualidade de vida. O tratamento é indolor e a aplicação dura dez minutos, sendo feita duas vezes por semana por 3 semanas seguidas. O estudo não traz riscos adicionais ao senhor por estar participando do protocolo de pesquisa. Caso aceite participar, permitirá definir o papel das ondas mecânicas em pacientes com impotência sexual e o potencial benefício a outros pacientes. O senhor não terá pagamento ou vantagem no hospital por participar deste estudo.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Desenho do estudo descrito de forma clara.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados.

Recomendações: Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)**apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 25 de Fevereiro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo F. Carta de concessão da FAPESP – Bolsa para Doutorado. Período: dezembro de 2015 a novembro de 2018.

FAPESP

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17629-4
Data impressão: 13/12/2015 20:38:36
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE BOLSAS NO PAÍS

PROCESSO 2015/17629-4

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao(s) OUTORGADO(S), a seguir qualificado(s), Bolsa para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADOS	
1.1 BOLSISTA:	Kleiton Gabriel Ribeiro Yamaçake CPF: 312.503.058-70 RG: 308651972-SSP/SP
1.2 ORIENTADOR/SUPERVISOR:	IOANNIS MICHEL ANTONOPOULOS CPF: 088.360.368-30 RG: 143798911-SSP/SP
2.Correspondência	
2.1 BOLSISTA:	Rua Urbanizadora - 196, APTO 43, Sumaré, São Paulo/SP, CEP 01252-040 kleiton_med91@yahoo.com.br
2.2 ORIENTADOR/SUPERVISOR:	RUA JARAGUA 192, BOM RETIRO, São Paulo/SP, CEP 01129-000 imantonop@live.com
3.Instituição Sede:	Hospital das Clínicas de São Paulo/HC Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo/SSSP
4.Projeto de Pesquisa:	Terapia com Ondas de Choque Extracorpórea Para Tratamento da Disfunção Erétil de Homens Transplantados Renais
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Bolsas / No País / Doutorado Direto
6.Área/Subárea:	Medicina Cirurgia
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da vigência:	01/12/2015 a 30/11/2018
9.Relatórios Científicos:	10/11/2016,10/11/2017,10/12/2018
10.Prestações de Contas:	10/11/2016,10/11/2017,10/02/2019
11.Entrega da Ata de Defesa:	15/06/2019

Anexo G. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:..... .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: .....CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: .....Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .....**Terapia de Ondas de Choque Extracorpórea para Disfunção Erétil em pacientes submetidos a Transplante Renal.**
PESQUISADOR :DrIoannis Michel Antonopoulos.

CARGO/FUNÇÃO: ..Médico HCFMUSP. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 57439
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Urologia e Transplante Rental - HCFMUSP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMORISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO XRISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA 24 Meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____
Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O senhor está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo, que pretende avaliar os benefícios da aplicação de ondas mecânicas em pacientes transplantados renais com diagnóstico de impotência sexual. Além disso será avaliado o impacto do tratamento na qualidade de vida. Caso concorde em participar deste estudo, o senhor receberá a aplicação de ondas mecânicas no pênis. As ondas mecânicas são parecidas com suaves estalos. O tratamento é indolor e a aplicação dura dez minutos, sendo feita duas vezes por semana por 3 semanas seguidas. Este tratamento será fornecido ao senhor gratuitamente e não oferece riscos para sua saúde. As aplicações não oferecem riscos para o transplante renal e não irão interferir nas medicações.

O procedimento bem como os atendimentos médicos serão realizadosno Ambulatório de Urologia no 5º andar do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas. Para avaliar a circulação de sangue no pênis, será feita uma ultra-sonografia Doppler. Trata-se de exame feito rotineiramente para avaliar a causa da impotência e o efeito dos tratamentos administrados.

Durante o estudo, serão feitas avaliações médicas nas quais o senhor será examinado para checar sua saúde antes e após o início do tratamento.

Como benefício deste estudo espera-se determinar o impacto da aplicação de ondas mecânicas na melhora da potência sexual nos pacientes com disfunção erétil, submetidos a transplante renal. Nestes casos é esperado, também, que o tratamento melhore o desempenho sexual, o bem-estar e a qualidade de vida.

O estudo não traz riscos adicionais ao senhor por estar participando do protocolo de pesquisa. Caso aceite participar, permitirá definir o papel das ondas mecânicas em pacientes

com impotência sexual e o potencial benefício a outros pacientes. O senhor não terá pagamento ou vantagem no hospital por participar deste estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Em qualquer etapa do estudo, o senhor terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é oDr. Ioannis Michel Antonopoulos que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255. 7º andar - Sala 710F - CEP: 05403-000. Cerqueira César - São Paulo – SP. Brazil. Phone: 55-11-2661-8080. Fax: 55-11-2661-8081. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.
É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas do senhor serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes. Em nenhum momento a sua identificação será revelada. O senhor tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o senhor em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. O pesquisador se compromete a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. **"Terapia de Ondas Mecânicas Extracorpórea para Disfunção Erétil em pacientes submetidos a Transplante Renal.''**

.

Eu discuti com o Dr. Ioannis Michel Antonopoulos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Proceedings of the 1st Latin American Erectile Dysfunction Consensus. August 28-31, 2002. Costa do Sauipe, Brazil. International journal of impotence research. 2003;15 Suppl 7:S1-45.

2. Laumann EO, Glasser DB, Neves RC, Moreira ED, Jr., Group GI. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. International journal of impotence research. 2009;21(3):171-8.

3. Aytac IA, Araujo AB, Johannes CB, Kleinman KP, McKinlay JB. Socioeconomic factors and incidence of erectile dysfunction: findings of the longitudinal Massachussetts Male Aging Study. Social science & medicine. 2000;51(5):771-8.

4. Mak R, De Backer G, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. Eur Urol. 2002;41(2):132-8.

5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. The Journal of urology. 1994;151(1):54-61.

6. Moreira ED, Jr., Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. Urology. 2001;58(4):583-8.

7. Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. Sexual behavior in the human male. 1948. American journal of public health. 2003;93(6):894-8.

8. Muller A, Mulhall JP. Cardiovascular disease, metabolic syndrome and erectile dysfunction. Current opinion in urology. 2006;16(6):435-43.

9. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart. 2003;89(3):251-3.

10. Bookstein JJ, Vandeberg J, Machado T. The cavernosal acetylcholine/papaverine response. A practical in vivo method for quantification of endothelium-dependent relaxation. Rationale and experimental validation. Investigative radiology. 1990;25(11):1168-74.

11. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. Current opinion in lipidology. 1999;10(6):543-59.

12. Clearfield M. Evolution of cholesterol management therapies: exploiting potential for further improvement. American journal of therapeutics. 2003;10(4):275-81.

13. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. The American journal of cardiology. 2001;88(3):291-3.

14. Kovacs I, Csaszar A, Toth J, Siller G, Farkas A, Tarjan J, et al. Correlation between flow-mediated dilation and erectile dysfunction. Journal of cardiovascular pharmacology. 2008;51(2):148-53.

15. Nehra A, Steers WD, Althof SE, Andersson KE, Burnett AL, 2nd, Costabile RA, et al. Third International Conference on the Management of Erectile Dysfunction: Linking Pathophysiology and Therapeutic Response. The Journal of urology. 2003;170(2 Pt 2):S3-5.

16. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? International journal of impotence research. 2006;18(1):55-60.

17. Kettas E, Cayan F, Akbay E, Kiykim A, Cayan S. Sexual dysfunction and associated risk factors in women with end-stage renal disease. The journal of sexual medicine. 2008;5(4):872-7.

18. Palmer BF. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. Advances in renal replacement therapy. 2003;10(1):48-60.

19. Peskircioglu L, Tekin MI, Demirag A, Karakayali H, Ozkardes H. Evaluation of erectile function in renal transplant recipients. Transplantation proceedings. 1998;30(3):747-9.

20. Akbari F, Alavi M, Esteghamati A, Mehrsai A, Djaladat H, Zohrevand R, et al. Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. BJU international. 2003;92(3):281-3.

21. Karaminia R, Tavallaii SA, Lorgard-Dezfuli-Nejad M, Moghani Lankarani M, Hadavand Mirzaie H, Einollahi B, et al. Anxiety and depression: a comparison between renal transplant recipients and hemodialysis patients. Transplantation proceedings. 2007;39(4):1082-4.

22. Perez-San-Gregorio MA, Martin-Rodriguez A, Galan-Rodriguez A, Perez-Bernal J. Psychologic stages in renal transplant. Transplantation proceedings. 2005;37(3):1449-52.

23. El-Bahnasawy MS, El-Assmy A, El-Sawy E, Ali-El Dein B, Shehab El-Dein AB, Refaie A, et al. Critical evaluation of the factors influencing erectile function after renal transplantation. International journal of impotence research. 2004;16(6):521-6.

24. Muehrer RJ, Keller ML, Powwattana A, Pornchaikate A. Sexuality among women recipients of a pancreas and kidney transplant. Western journal of nursing research. 2006;28(2):137-50; discussion 51-61.

25. Chen Y, Chu SH, Lin MH, Chiang YJ, Chuang CK. Impact of renal transplantation on sexual function in female recipients. Transplantation proceedings. 2003;35(1):313-4.

26. Malavaud B, Rostaing L, Rischmann P, Sarramon JP, Durand D. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation. Transplantation. 2000;69(10):2121-4.

27. Diemont WL, Vruggink PA, Meuleman EJ, Doesburg WH, Lemmens WA, Berden JH. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. Am J Kidney Dis. 2000;35(5):845-51.

28. Cara AM, Lopes-Martins RA, Antunes E, Nahoum CR, De Nucci G. The role of histamine in human penile erection. British journal of urology. 1995;75(2):220-4.

29. Schudt C, Hatzelmann A, Beume R, Tenor H. Phosphodiesterase inhibitors: history of pharmacology. Handbook of experimental pharmacology. 2011(204):1-46.

30. Gur S, Kadowitz PJ, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. PDE5 inhibitor treatment options for urologic and non-urologic indications: 2012 update. Current pharmaceutical design. 2012;18(34):5590-606.

31. Corinaldesi C, Di Luigi L, Lenzi A, Crescioli C. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: back and forward from cardiac indications. Journal of endocrinological investigation. 2016;39(2):143-51.

32. Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. Eur Urol. 2005;47(3):409-16; discussion 16.

33. Park K, Ku JH, Kim SW, Paick JS. Risk factors in predicting a poor response to sildenafil citrate in elderly men with erectile dysfunction. BJU international. 2005;95(3):366-70.

34. Pegge NC, Twomey AM, Vaughton K, Gravenor MB, Ramsey MW, Price DE. The role of endothelial dysfunction in the pathophysiology of erectile dysfunction in diabetes and in determining response to treatment. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2006;23(8):873-8.

35. Hatzichristou DG, Aliotta P, Auerbach S, Barkin J, Lording D, Murdock M, et al. Erectile response to vardenafil in men with a history of nonresponse to sildenafil: a time-from-dosing descriptive analysis. Clinical therapeutics. 2005;27(9):1452-61.

36. Wespes E, Rammal A, Garbar C. Sildenafil non-responders: haemodynamic and morphometric studies. Eur Urol. 2005;48(1):136-9; discussion 9.

37. Zargooshi J. Unconsummated marriage: clarification of aetiology; treatment with intracorporeal injection. BJU international. 2000;86(1):75-9.

38. Pryor JP. Current thoughts on penile prosthetic surgery. Acta chirurgica Hungarica. 1995;35(1-2):129-35.

39. Higashihara E, Aso Y. [The history of extracorporeal shockwave lithotripsy and its recent progress]. Nihon Rinsho. 1989;47(12):2659-65.

40. Ruiz Marcellan FJ, Ibarz Servio L. [The history of extracorporeal shockwave lithotripsy in Spain]. Archivos espanoles de urologia. 2007;60(8):1003-8.

41. Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shock waves on fracture healing. Urology. 1992;39(6):529-32.

42. Pleiner J, Imhof A, Quittan M. [Extracorporeal shockwave therapy for diseases of bones and joints]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2002;25(7):236-40.

43. Loew M, Jurgowski W, Mau HC, Thomsen M. Treatment of calcifying tendinitis of rotator cuff by extracorporeal shock waves: a preliminary report. Journal of shoulder and elbow surgery. 1995;4(2):101-6.

44. Rompe JD. [Shockwave therapy: therapeutic effects in a speculative mechanism]. Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete. 1996;134(4):Oa13-9.

45. Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs. J Foot Ankle Surg. 2002;41(1):16-22.

46. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. Circulation. 2004;110(19):3055-61.

47. Seidl M, Steinbach P, Worle K, Hofstadter F. Induction of stress fibres and intercellular gaps in human vascular endothelium by shock-waves. Ultrasonics. 1994;32(5):397-400.

48. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. Circulation. 2006;114(25):2823-30.

49. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. European urology. 2010;58(2):243-8.

50. Yee CH, Chan ES, Hou SS, Ng CF. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2014;21(10):1041-5.

51. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2003;21(6):984-9.

52. McAteer JA, Evan AP, Williams JC, Jr., Lingeman JE. Treatment protocols to reduce renal injury during shock wave lithotripsy. Current opinion in urology. 2009;19(2):192-5.

53. Olsen AB, Persiani M, Boie S, Hanna M, Lund L. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scandinavian journal of urology. 2014:1-5.

54. Liu J, Zhou F, Li GY, Wang L, Li HX, Bai GY, et al. Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. International journal of molecular sciences. 2013;14(5):10661-73.

55. Gonzales AI, Sties SW, Wittkopf PG, Mara LS, Ulbrich AZ, Cardoso FL, et al. Validation of the International Index of Erectile Function (IIFE) for use in Brazil. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2013;101(2):176-82.

56. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of

quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. Revista de saude publica. 1999;33(2):198-205.

57. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. The journal of sexual medicine. 2007;4(6):1626-34.

58. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. The Journal of urology. 2012;187(5):1769-75.

59. Petschnik AE, Fell B, Kruse C, Danner S. The role of alpha-smooth muscle actin in myogenic differentiation of human glandular stem cells and their potential for smooth muscle cell replacement therapies. Expert opinion on biological therapy. 2010;10(6):853-61.

60. Kovanecz I, Nolazco G, Ferrini MG, Toblli JE, Heydarkhan S, Vernet D, et al. Early onset of fibrosis within the arterial media in a rat model of type 2 diabetes mellitus with erectile dysfunction. BJU international. 2009;103(10):1396-404.

61. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. The journal of sexual medicine. 2013;10(3):738-46.

62. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. European urology. 2017;71(2):223-33.

63. Kalyvianakis D, Memmos E, Mykoniatis I, Kapoteli P, Memmos D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A

Randomized Clinical Trial Comparing 2 Treatment Protocols and the Impact of Repeating Treatment. The journal of sexual medicine. 2018;15(3):334-45.

64. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. The journal of sexual medicine. 2017;14(7):891-7.