



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas

Mathias Ferreira Schuh

**O USO DE ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREAS DE BAIXA
INTENSIDADE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
DISFUNÇÃO ERÉTIL**


Orientador: Prof. Dr. Luciano Alves Favorito

Rio de Janeiro

2024

Mathias Ferreira Schuh

**O USO DE ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREAS DE BAIXA INTENSIDADE
NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO ERÉTIL**



Trabalho apresentado, como requisito final para obtenção do título de Mestre, no Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Alves Favorito

Rio de Janeiro

2024

Mathias Ferreira Schuh

**O USO DE ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREAS DE BAIXA INTENSIDADE
NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO ERÉTIL**

Trabalho apresentado, como requisito final para obtenção do título de Mestre, no Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas.

Orientador:

Prof. Dr. Luciano Alves Favorito
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca examinadora:

Prof. Dr. José Anacleto D. Resende Júnior

Prof. Dr. Rodrigo R. Vieiralves

Prof. Dr. Rodrigo Barros

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Dedico a minha família, que sempre foi meu alicerce e sem o apoio deles jamais teria iniciado o caminho pela medicina.

A minha noiva Luiza, que tem sido incansável no incentivo e que foi fonte de amor e carinho nas horas mais desafiadoras dessa trajetória. Te amo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus que tornou tudo isso real e possível.

Agradeço aos meus professores e incentivadores:

Ao Prof. Dr. Luciano Alves Favorito por ser exemplo diário da importância da vida acadêmica e por se doar tanto em prol disso. Exemplo de pontualidade e responsabilidade inconfundíveis.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Ribeiro Vieiralves por ter me mostrado uma visão de longo prazo, tão difícil e nebulosa nos dias corridos e conturbados da residência médica. Exemplo de equilíbrio, doação e de como ser professor, no sentido mais genuíno da palavra.

Ao Prof. Dr. José Anacleto Dutra Resende Júnior que durante os três anos da residência médica me mostrou em ações o que prega em palavras, a importância do tripé entre ensino, pesquisa e assistência. Obrigado pela dedicação na residência médica e por ajudar a formar tantos outros colegas de profissão.

Aos meus mestres na residência médica que tornaram esse feito realizável, André Diniz, Archimedes Hidalgo, Diogo Abreu, Mauro Gasparoni, Ricardo Ribas, Ricardo Castellani e Rodrigo Galves.

Aos meus colegas de mestrado por dividirem esse tempo juntos, em especial a Fernanda, Fernando e ao Mauro.

Aos meus colegas de residência Rafael, João, Fernanda, Thiago, Vinícius, Arthur Valdier, Luis Octávio, Arthur Gomes e Nathália por dividir opiniões e incentivos no trabalho.

Aos funcionários do Hospital Federal da Lagoa que sempre estiveram em prontidão para me auxiliar, Denilson, Fátima, Isabel, Regina, Carol, Alessandra, Luana.

Agradeço a entidades de fomento, CNPq, FAPERJ e a Pós Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas pela oportunidade.

E por fim, aos pacientes que fizeram esse projeto possível.

RESUMO

SCHUH, M. F. *O uso de ondas de choque extracorpóreas de baixa intensidade no tratamento de pacientes com disfunção erétil*. 2024. 55f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) - Centro Biomédico, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O uso de ondas de choque extracorpóreas de baixa intensidade no tratamento de pacientes com disfunção erétil. 2024. Tese (Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Centro Biomédico, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar prospectivamente o impacto da terapia de onda de choque na função erétil dos pacientes com disfunção erétil que tivessem escore IIEF-5 leve e moderado. **Metodologia:** Pacientes foram selecionados do ambulatório de urologia do Hospital Federal da Lagoa de acordo com a presença de disfunção erétil confirmada através do questionário internacional da função sexual, validado para o português (IIEF-5), no seguinte protocolo: pacientes com disfunção erétil leve a moderada em uso de terapia medicamentosa. Os pacientes foram encaminhados para realização de Dopplerfluxometria dinâmica do pênis realizada durante ereção fármaco-induzida no intuito de confirmar a presença de disfunção erétil de origem vascular. O pico de velocidade sistólica (PVS), a velocidade diastólica final (VDF) e o índice de resistência cavernosa (IR) foram avaliados bem como o registro da melhor ereção de acordo com a escala visual de rigidez da ereção – “Visual Erection Hardness Score” -(V-EHS). Os pacientes com disfunção erétil vasculogênica confirmada foram submetidos a terapia de onda de choque de baixa intensidade (TOC), através de sessões com uma sonda acoplada a uma unidade geradora eletro-hidráulica compacta com uma fonte de onda de choque focal (Omnispec ED1000; Medispec, Germantown, MD, EUA) ou, a uma simulação da aplicação(sham), o qual não se observou efeito clinicamente significativo dessa terapia. Durante o curso do estudo, foi observada a melhora da função sexual (avaliação pelo doppler e questionário IIEF-5) entre os grupos do estudo. O sucesso do tratamento foi definido como uma melhora de 4 pontos ou mais no IIEF-5(melhora clinicamente significativa) ou qualquer melhora observada no fluxo da artéria cavernosa. A análise estatística foi realizada usando IBM SPSS, versão 20, teste ANOVA e teste-t não pareado ($p < 0,05$). **Resultados:** Usando o IIEF-5 como ferramenta de controle, observamos uma resposta clínica após 1 mês, com um aumento maior no braço de terapia por ondas de choque de +3,21 pontos em comparação com + 0,57 no grupo sham. Aos seis meses, o grupo tratado apresentou um aumento médio de 4,71 pontos em

comparação com a linha de base ($p = 0,006$), enquanto aqueles que receberam terapia sham tiveram uma diminuição (caso = +4,71 pontos vs. controle sham = -1,0, $p = 0,006$). Com base nessa diferença observada, realizamos uma análise comparativa entre o V-EHS e o ultrassom Doppler peniano para observar se os resultados do teste corroboravam os achados do IIEF-5. A correlação entre V-EHS e IIEF-5 no grupo de terapia no período pré-terapia foi forte ($r = 0,816$, $p < 0,001$) e aos 6 meses aumentou para muito forte ($r = 0,928$, $p < 0,001$). A ultrassonografia Doppler peniana não apresentou a mesma força de correlação com o IIEF-5, apresentando correlação moderada aos 6 meses (escore de correlação de Pearson = 0,540), como também demonstrado na curva ROC através do V-EHS AUC = 0,963 ($p = 0,001$) vs. Doppler AUC = 0,713 ($p = 0,290$). **Conclusão:** No presente estudo, a terapia por ondas de choque de baixa intensidade foi eficaz no tratamento de disfunção erétil vasculogênica leve a moderada, com resultados observados a partir de 1 mês e otimizados até 6 meses. O uso do novo escore visual de dureza da ereção fornece uma avaliação simples, confiável e reprodutível da função erétil e, portanto, também é uma ferramenta prática que permite a padronização do teste de ereção induzida por medicamentos.

Palavras-chave: Disfunção erétil, Doppler peniano, terapia de ondas de choque de baixa intensidade.

ABSTRACT

SCHUH, M. F. *The use of low-intensity extracorporeal shock waves in the treatment of patients with erectile dysfunction*. 2024. 55f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) - Centro Biomédico, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

The use of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in the treatment of patients with erectile dysfunction. 2024. Thesis (Master's in Pathophysiology and Surgical Sciences) – Biomedical Center, Faculty of Medical Sciences, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, 2024. **Objective:** This study aims to prospectively evaluate the impact of shock wave therapy on erectile function in patients with erectile dysfunction with mild to moderate IIEF-5 scores. **Methodology:** Patients were selected from the urology outpatient clinic at the Hospital Federal da Lagoa according to the presence of erectile dysfunction, confirmed by the International Index of Erectile Function questionnaire, validated in Portuguese (IIEF-5), according to the following protocol: patients with mild to moderate erectile dysfunction under medication therapy. Patients were referred for dynamic penile Doppler ultrasound during pharmacologically induced erection to confirm erectile dysfunction of vascular origin. The peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), and cavernous resistance index (RI) were evaluated, along with the best erection rating according to the Visual Erection Hardness Score (V-EHS). Patients with confirmed vasculogenic erectile dysfunction underwent low-intensity shock wave therapy (LI-ESWT) through sessions using a probe coupled to a compact electro-hydraulic generating unit with a focused shock wave source (Omnispec ED1000; Medispec, Germantown, MD, USA) or a sham application, for which no clinically significant effect was observed. During the study, improvement in sexual function (evaluated by Doppler and IIEF-5 questionnaire) was observed between study groups. Treatment success was defined as an improvement of 4 points or more on the IIEF-5 (clinically significant improvement) or any observed improvement in cavernous artery flow. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS, version 20, ANOVA test, and unpaired t-test ($p < 0.05$). **Results:** Using the IIEF-5 as a control tool, we observed a clinical response after 1 month, with a greater increase in the shock wave therapy arm of +3.21 points compared to +0.57 in the sham group. At six months, the treated group showed an average increase of 4.71 points compared to baseline ($p = 0.006$), while those who received sham therapy had a decrease (case = +4.71 points vs. sham control = -1.0, $p = 0.006$). Based on this observed difference, a comparative analysis was conducted

between V-EHS and penile Doppler ultrasound to observe whether test results corroborated IIEF-5 findings. The correlation between V-EHS and IIEF-5 in the therapy group in the pre-therapy period was strong ($r = 0.816$, $p < 0.001$), and at 6 months increased to very strong ($r = 0.928$, $p < 0.001$). Penile Doppler ultrasound did not show the same correlation strength with the IIEF-5, showing moderate correlation at 6 months (Pearson correlation score = 0.540), as also demonstrated in the ROC curve through the V-EHS AUC = 0.963 ($p = 0.001$) vs. Doppler AUC = 0.713 ($p = 0.290$). **Conclusion:** In this study, low-intensity shock wave therapy was effective in treating mild to moderate vasculogenic erectile dysfunction, with results observed from 1 month and optimized up to 6 months. The use of the new Visual Erection Hardness Score provides a simple, reliable, and reproducible assessment of erectile function and thus is also a practical tool that allows for the standardization of drug-induced erection testing. **Keywords:** Erectile dysfunction, penile Doppler, low-intensity shock wave therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Anatomia seccional do pênis	9
Figura 2 - Anatomia vascular intracavernosa nos estados flácido e de ereção.....	10
Figura 3 - Onda sonora na TOC	11
Figura 4 - Esquema demonstrando a sinalização para síntese de matriz endotelial	12
Figura 5 - Aspectos histológicos iniciais e controle por TOC.....	13
Figura 6 - Aplicação das ondas de choque	14
Figura 7 - Fases da ereção	15
Figura 8 - Padrões de alterações vasculogênicas ao doppler de pênis.....	15
Figura 9- V-EHS (Escore visual de rigidez da ereção)	20
Figura 10 - Protocolo de pesquisa	21
Figura 11 - Unidade geradora das ondas de choque	22
Figura 12 - Pontos de aplicação das ondas de choque.....	23
Figura 13 - Curva ROC	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DE	Disfunção erétil
EAU	Associação Europeia de Urologia
EDV	Velocidade diastólica final
V-EHS	Visual - Erection hardness score (Escore visual de rigidez da ereção)
IRC	Índice de resistência cavernosa
LISW	Low-intensity shock wave therapy
Li-ESWT	Ondas de choque extracorpórea de baixa intensidade
PCNA	Antígeno nuclear de células em proliferação
PDE5i	Fosfodiesterase tipo 5
PVS	Systolic velocity (pico de velocidade sistólica)
RI	Cavernous resistance index
TEFI	Teste de ereção fármaco-induzida
TOC	Terapia de onda de choque
VDF	Velocidade diastólica final
VEGFs	Fatores de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
1 JUSTIFICATIVA PARA O PROJETO	17
2 OBJETIVO	18
2.1 Objetivos gerais	18
2.2 Objetivos específicos	18
3 METODOLOGIA	19
4 RESULTADOS PARCIAIS	25
5 DISCUSSÃO	29
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido – maiores de idade.....	35
ANEXO 2 - Aprovação do Comitê de Ética	37
ANEXO 3 - IIEF-5.....	38
ANEXO 4 - Artigo de revisão.....	41
ANEXO 5 - Carta de aceite	54
ANEXO 6 - Artigo Submetido	55

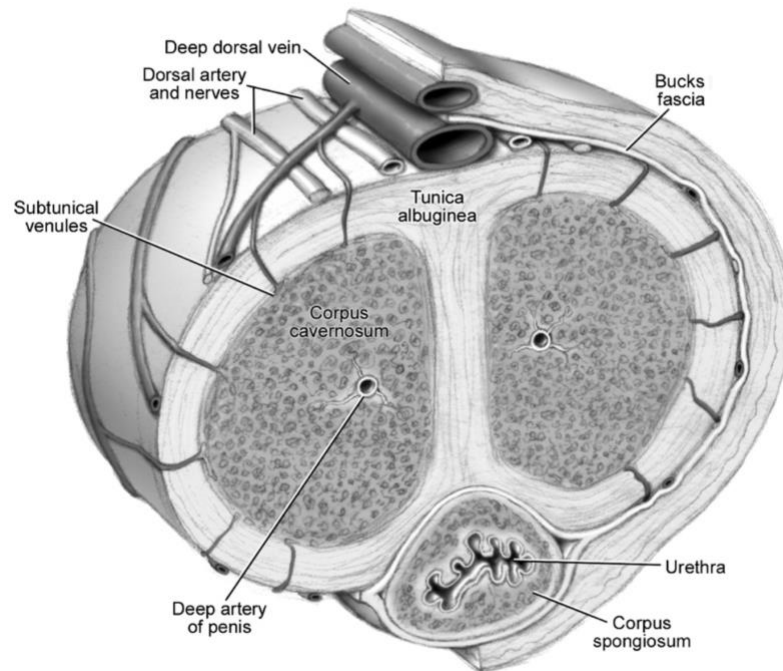
INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) atinge até 50 % dos homens em torno dos sessenta anos. Grandes avanços na compreensão e no tratamento da disfunção erétil foram feitos nas últimas duas décadas⁽¹⁾. Alguns dos aspectos relacionados ao quadro patológico ainda carecem ser elucidados e, para isso, iniciaremos recordando a anatomia do pênis e a fisiologia da ereção, que ocorre a partir de uma tríade de eventos: relaxamento sinusoidal, dilatação arterial e compressão venosa.

Anatomia do pênis

O pênis é um órgão complexo que revela uma anatomia compatível com a sua função reprodutiva. É composto por três estruturas cilíndricas, o corpo esponjoso (contendo ventralmente a uretra) e os dois corpos cavernosos emparelhados. Os corpos cavernosos são recobertos pela túnica albugínea com duas camadas de fibras longitudinais externas e fibras circulares internas, sendo essa estrutura fundamental por oferecer, ao mesmo tempo, rigidez e maleabilidade, importante à penetração. Entre essas estruturas, existe um septo intracavernoso que divide os dois cilindros cavernosos de maneira incompleta o que, clinicamente, é vantajoso, pois é necessária apenas uma única injeção corporal para instilação farmacológica em ambos os corpos cavernosos, fazendo com que o medicamento circule para o lado contralateral. A própria túnica albugínea também é coberta mais superficialmente por uma fáscia de Buck e um tecido conjuntivo frouxo além da pele⁽²⁾.

Figura 1 - Anatomia seccional do pênis



Legenda: Corte seccional do pênis demonstrando as estruturas internas e a anatomia vascular.

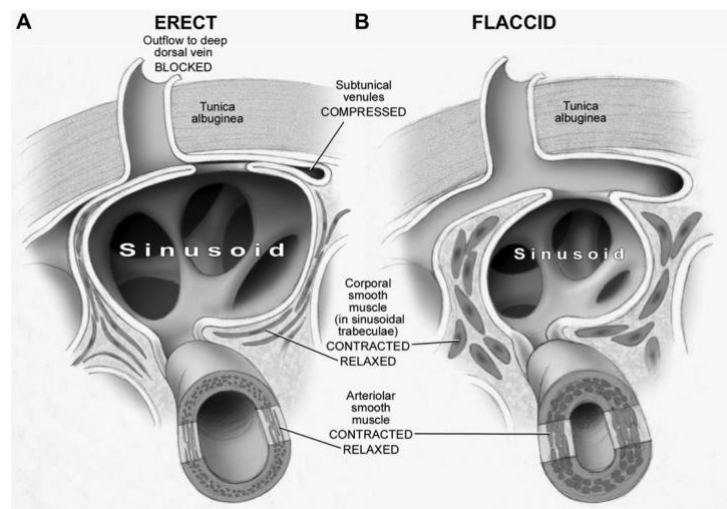
Fonte: LEROY; BRODERICK, 2011, p. 148.

O suprimento arterial para o pênis provém dos ramos da artéria peniana comum, que é a continuação direta da artéria pudenda interna, bilateralmente. Esta artéria se ramifica em três artérias: a artéria cavernosa, que perfura o corpo cavernoso, percorrendo a região central do tecido erétil, e podendo ser adequadamente avaliada durante o estudo ultrassonográfico, conforme veremos mais à frente; a artéria bulbouretral, que entra no corpo esponjoso superiormente suprindo a uretra, o corpo esponjoso e a glândula do pênis; e, a terceira artéria, a artéria dorsal do pênis, que se situa justamente entre a veia dorsal e nervos penianos. Ainda na anatomia vascular, quanto à drenagem venosa, os corpos cavernosos têm a drenagem a partir dos plexos venosos intersinusoidal e subtúnico. Essa drenagem venosa continua para as veias emissárias e depois para canais maiores, como a veia dorsal do pênis. Aspectos associados à drenagem venosa e a DE serão descritos posteriormente.

Fisiologia da ereção

A ereção é um processo fisiológico complexo, que envolve múltiplas sinalizações por meio da integração de eventos neurais, vasculares e endócrinos. Para que ocorra a tumescência dos corpos cavernosos, deve ocorrer uma sequência ordenada de eventos, didaticamente divididos em três etapas: relaxamento sinusoidal, dilatação arterial e ativação do mecanismo veno-oclusivo corporal (compressão do plexo venoso). A contração/relaxamento da musculatura lisa cavernosa tem papel chave no mecanismo de ereção, sendo mediada pelo óxido nítrico, que induz a produção do GMP-cíclico. Este, por sua vez, leva à diminuição da concentração intracelular de cálcio, promovendo o relaxamento da musculatura lisa. Esta, em última análise, decorrente desse processo intracelular, leva ao relaxamento arterial, com enchimentos dos sinusoides cavernosos e compressão das estruturas venosas⁽²⁾. Observem o esquema abaixo, ele deixará tudo mais claro.

Figura 2 - Anatomia vascular intracavernosa nos estados flácido e de ereção



Legenda: Desenho esquemático da estrutura vascular (sinusoides) do corpo cavernoso com pênis no estado de ereção (a) e flácido (b).

Fonte: LEROY; BRODERICK, 2011, p. 149.

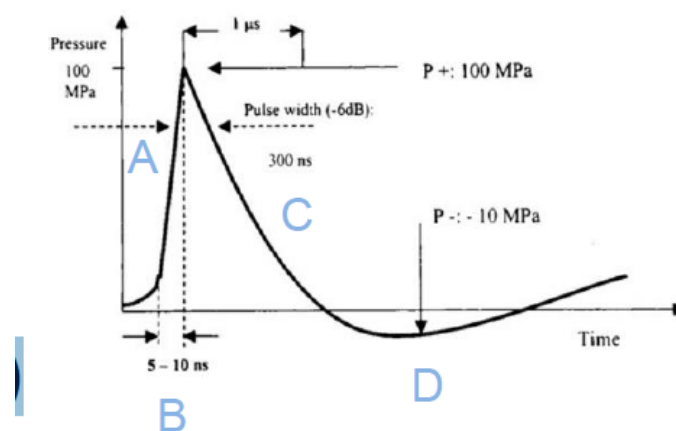
Disfunção erétil e terapia de ondas de choque

A maioria dos pacientes que sofrem de DE responde às opções disponíveis de tratamento, incluindo inibidores orais da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i) e injeções intracavernosas de agentes vasodilatadores (papaverina, alprostadil e fentolamina). Apesar de

muitas vezes eficazes, esses medicamentos são incapazes de alterar a fisiopatologia subjacente, sendo medicações que exigem uso contínuo, dificultando a aderência, por não atuar na causa da disfunção erétil, podendo, em tese, ser consideradas medidas paliativas, por aliviar momentaneamente uma condição, sem reverter o problema em sua origem. Existe ainda, portanto, a necessidade de um novo conceito de tratamento, que atue na origem da patologia, que seja eficaz, tenha um efeito duradouro na função erétil independente de medicações, permitindo restabelecer a fisiologia, espontaneidade e desempenho ao ato sexual. É nesse contexto que se encontra uma das indicações da Terapia com Ondas de Choque (TOC), tratamento que tem se demonstrado eficaz em pacientes que apresentam disfunção erétil leve a moderada.

A TOC é um pulso acústico, com elevado pico de pressão e curto ciclo de vida sendo caracterizada por: a. elevação súbita da pressão positiva; b. duração curta; c. queda exponencial; d. pressão negativa (tensão)⁽³⁾. Observe o gráfico abaixo.

Figura 3 - Onda sonora na TOC



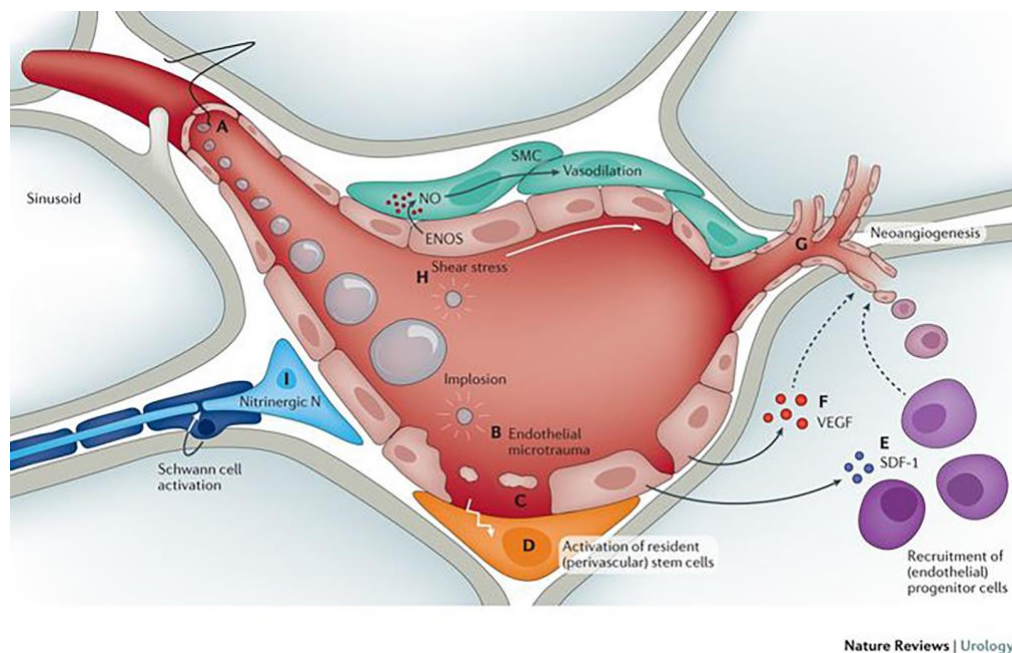
Legenda: Curva de onda sonora: pressão vs tempo.

Fonte: RASSWEILER; KNOLL; KÖHRMANN; MCATEER; LINGEMAN; CLEVELAND *et al.*, 2011, p. 14.

A pesquisa sobre as mudanças biológicas que resultam da TOC têm se concentrado principalmente na angiogênese e na neovascularização local. Mais de uma década atrás, Wang *et al.* revelaram que TOC estimula a expressão de fatores de crescimento relacionados à angiogênese, como óxido nítrico sintase endotelial, fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFs) e fatores de proliferação de células endoteliais, por exemplo, antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA). Este grupo também relatou que TOC induz neovascularização e proliferação celular. Este efeito é evidente quatro semanas após o tratamento e persiste por

mais de doze semanas. Além disso, em camundongos transgênicos observou-se uma regulação positiva do receptor 2 de VEGF, que é considerado um mediador primário da sinalização angiogênica. A avaliação imuno-histológica quantitativa demonstrou a formação de novos vasos no tecido isquêmico, densidades vasculares aumentadas nos grupos tratados com ondas de choque, confirmando a angiogênese. Nos últimos anos, também foi estudada a relação da TOC e seu efeito no recrutamento de células-tronco no reparo de tecidos. As células-tronco e as células progenitoras têm a capacidade de se dividir e se diferenciar em tipos de células especializadas. Seu papel fundamental na neovascularização de tecidos isquêmicos foi amplamente estudado, sendo um exemplo as células progenitoras circulantes. Durante a isquemia aguda, a liberação de fatores quimiotratores (ou seja, VEGF) atua como um fator de direcionamento para estas células que podem contribuir para o reparo endotelial em andamento.

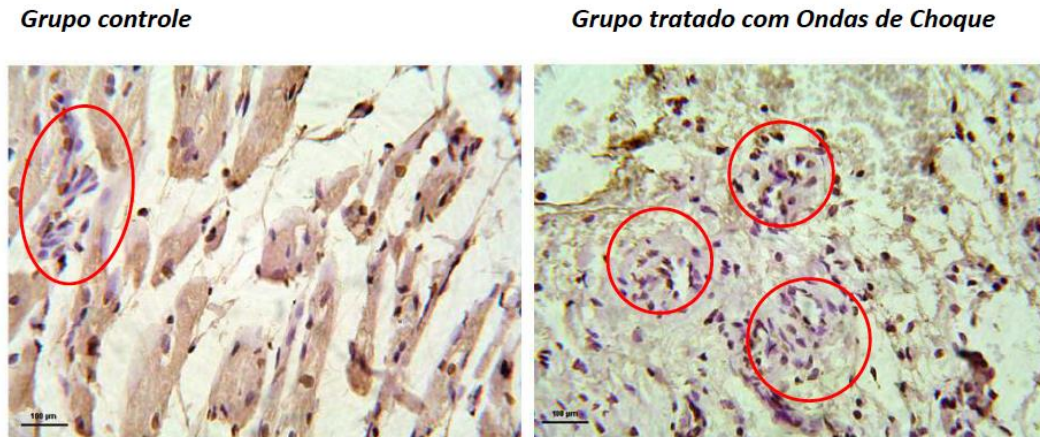
Figura 4 - Esquema demonstrando a sinalização para síntese de matriz endotelial



Legenda: Síntese de matriz celular mediada por VEGF.

Fontes: PATEL; FODE; LUE; RAMASAMY, 2009, p. 527.

Figura 5 - Aspectos histológicos iniciais e controle por TOC



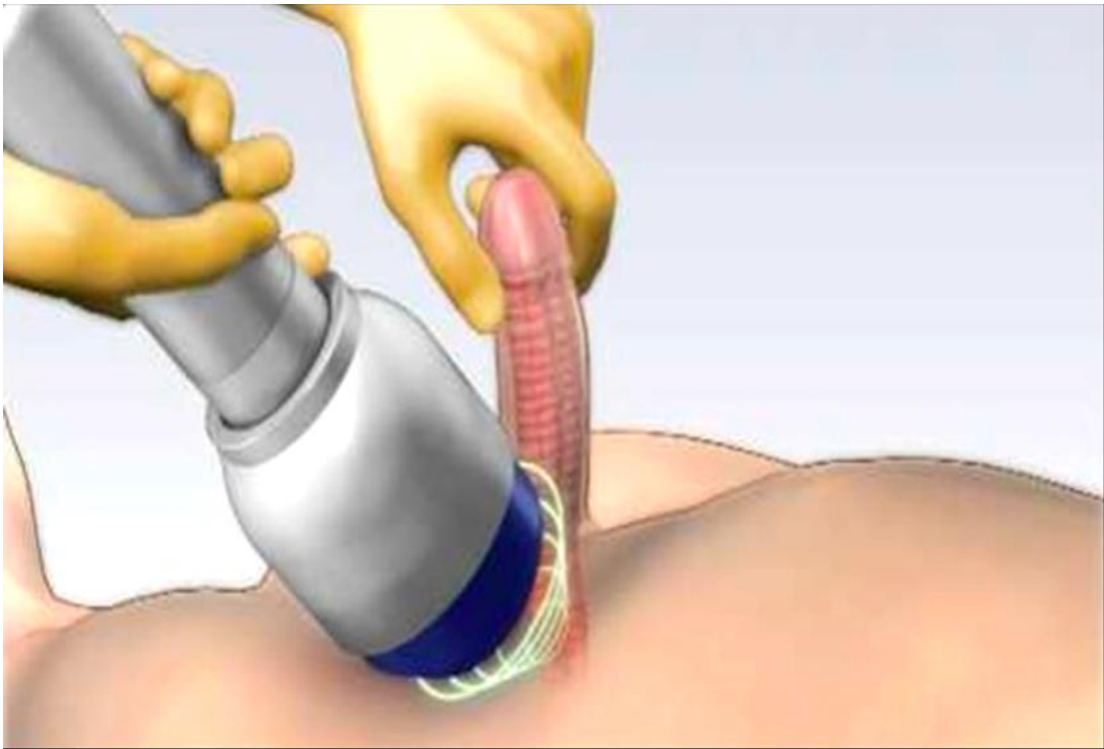
Legenda: Padrão histológico de proliferação endotelial antes (grupo controle) e após (grupo tratado) TOC.

Fontes: ZIMPFER *et al.*, 2009, p. 966.

Após a TOC, uma resposta osteoblástica contraintuitiva também foi observada em animais, levando à aplicação clínica da terapia por ondas de choque extracorpórea de baixa intensidade (Li-ESWT) para vários distúrbios ortopédicos⁽⁵⁾, incluindo a cura de fraturas, controle da dor e tratamento da artrite⁽⁶⁾.

Como uma das causas funcionais subjacentes da disfunção erétil é o insuficiente fluxo sanguíneo arterial cavernoso, foi sugerido que a indução da neovascularização pela TOC poderia melhorar o fluxo arterial cavernoso, o que, por sua vez, melhoraria a função erétil. O primeiro estudo da eficácia da TOC para DE foi conduzido por Vardi *et al.* em 2010⁽⁷⁾. Neste estudo piloto, aplicou-se TOC em vinte homens de meia idade com disfunção erétil vasculogênica leve a moderada que responderam bem ao uso de PDE5i. O protocolo de tratamento incluía pacientes com doenças cardiovasculares, com modificações de acordo com as diferenças anatômicas. O principal desafio apresentado pelos autores foi a aplicação de ondas de choque em toda a área dos corpos cavernosos, incluindo os pilares. Outro desafio foi adaptar a sonda de aplicação por ondas de choque à anatomia do pênis, porque os corpos cavernosos ficam imediatamente sob a pele peniana. O protocolo consistia em duas sessões de tratamento por semana, durante três semanas e um intervalo de três semanas sem tratamento com um segundo período de tratamento de três semanas, novamente com duas sessões de tratamento por semana. Em cada sessão ocorria a aplicação de trezentas ondas de choque (intensidade energética de 0,09 mJ/mm² e frequência de 120/min) em cada um dos cinco locais diferentes: três ao longo da haste peniana e duas nas cruras (Figura 6). Os resultados foram promissores, demonstrando que um mês após o tratamento, a função erétil melhorou em 75 % dos homens⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

Figura 6 - Aplicação das ondas de choque

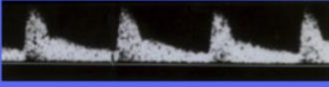
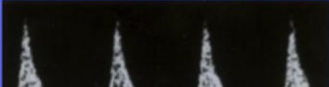
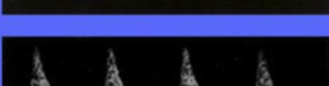
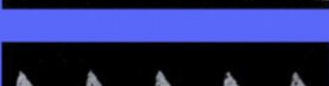


Legenda: Aplicação da TOC em haste peniana.

Fonte: ABU-GHANEM; KITREY; GRUENWALD; APPEL; VARDI, 2014, p 296.

Um dos aspectos cruciais no manejo desses pacientes é a compreensão de que as ondas de choque atuam no remodelamento vascular dos corpos cavernosos e, justamente por esse motivo, estariam indicados para pacientes que apresentassem disfunção erétil de origem vascular, ou seja, vasculogênica. Esta, como é próprio das doenças do sistema cardiovascular, associa-se a comorbidades conhecidas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou a síndrome metabólica como um todo. Em última análise, o dano vascular levaria a uma alteração na perfusão dos corpos cavernosos, seja uma insuficiência arterial, aumento da resistência intracavernosa ou ainda uma falha no mecanismo veno-oclusivo peniano. Para confirmação objetiva desses diagnósticos, é necessária a realização do doppler dinâmico do pênis sob ereção fármaco-induzida. Este exame, além de uma avaliação detalhada da anatomia peniana, identificando áreas de fibrose e deformidades da albugínea, possibilita, através da identificação do padrão de anatomia (tortuosidade e calcificações) bem como de fluxo da artéria cavernosa, compreender em qual fase da ereção o paciente se encontra e possíveis distúrbios associados⁽¹⁰⁾.

Figura 7 - Fases da ereção

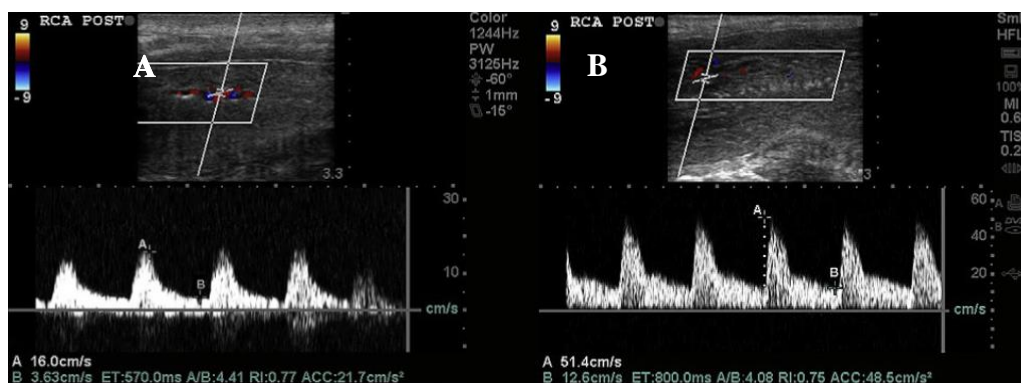
Cavernosal Artery Hemodynamics of the Erectile Process in Normal Men			
Minutes post injection	Intracavernosal Pressure	Doppler waveform	Doppler waveform
5	Low		Low resistance
10	Equal to diastolic B/P		Decreased or no diastolic flow continued high systolic flow
15	Greater than diastolic pressure		Reversal of diastolic flow
20	Very high intrapenile pressure		Dampened arterial waveform No diastolic flow

Legenda: A imagem demonstra o padrão de fluxo ao doppler de acordo com o tempo / fase da ereção.

Fonte: LEROY; BRODERICK, 2011, p. 151.

Conhecendo as fases da ereção, podemos também inferir, por meio de alterações no padrão usual de fluxo, a presença ou não das possíveis alterações subjacentes, ao observar três parâmetros específicos no estudo por doppler da artéria cavernosa: pico de velocidade sistólica (PVS), velocidade diastólica final (VDF) e índice de resistência cavernosa (IR). Esses três parâmetros em conjunto oferecem um diagnóstico preciso da presença de uma etiologia vasculogênica bem como do mecanismo associado a essa disfunção vascular (insuficiência arterial ou disfunção veno-oclusiva), conforme imagens abaixo⁽²⁾.

Figura 8 - Padrões de alterações vasculogênicas ao doppler de pênis



Legenda: A) insuficiência arterial (PVS < 30 cm/s) e B) disfunção veno-oclusiva (VDF > 5 cm/s).

Fonte: LEROY; BRODERICK, 2011, p. 152.

Infelizmente, ainda não existe consenso na melhor forma de avaliação desses parâmetros assinalados, sendo advogada por alguns autores a avaliação por tempo (cinco, dez, quinze e vinte minutos) após a fármaco-indução ou, em outros protocolos, a avaliação de acordo com o estado de rigidez peniana, respeitando a fisiologia da ereção. Esse é um campo em que seguramente são necessários mais estudos, oferecendo um formato padronizado de realização do USG doppler peniano, que permita a sua reprodutibilidade, mantendo a confiabilidade nos resultados encontrados⁽¹¹⁾.

Nesse âmbito, apesar das dúvidas pertinentes ao processo de aquisição de conhecimento, diversas publicações recentes sobre o tema vêm trazendo luz aos pontos assinalados e, de acordo com os dados atualmente disponíveis, o novo algoritmo de decisão de tratamento da DE preconizado pela Associação Europeia de Urologia (EAU), por meio de seus guidelines, já afirma que, para os pacientes com DE vasculogênica, o tratamento com TOC é recomendado desde que os pacientes sejam plenamente aconselhados. Ensaios clínicos prospectivos randomizados e dados de acompanhamento de longo prazo forneceriam mais confiança em relação ao uso e eficácia da TOC para DE, incluindo-se situações clínicas que carecem profundamente de dados na literatura, como a aplicação da TOC no cenário de reabilitação pós-prostatectomia radical (PTR)⁽¹²⁾, cenário esse em que, alguns estudos recentes, têm demonstrado ser a TOC um tratamento promissor no reestabelecimento da função sexual.

1 JUSTIFICATIVA PARA O PROJETO

Maior clareza é necessária na definição dos padrões de tratamento que podem resultar nos melhores benefícios clínicos, sendo este um grande desafio atual. Considerando a ausência de uniformidade entre os parâmetros de avaliação do USG doppler peniano; os critérios de inclusão de pacientes nos estudos associados à TOC (falta de padrão das máquinas geradoras de onda, intensidade das ondas, dos protocolos de aplicação/sessões); o perfil ideal de pacientes para essa terapia (Refratários à terapia medicamentosa? Há espaço na reabilitação peniana?), observamos a clara necessidade de maior investigação visando a esclarecer o melhor cenário de utilização/aplicação clínica desta nova terapia.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivos gerais

O objetivo deste estudo é avaliar prospectivamente o impacto da terapia de onda de choque na função erétil dos pacientes com escore IIEF-5 leve a moderado.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo são:

- Avaliar a presença de disfunção erétil vasculogênica por meio da ultrassonografia dinâmica do pênis com controle ultrassonográfico pré e após a TOC para 100 % dos pacientes;
- Comparar os resultados da TOC entre os pacientes que receberam a terapia e o grupo controle (sham).
- Desenvolver uma nova escala visual de rigidez da ereção (V-EHS)

3 METODOLOGIA

Os princípios éticos em pesquisa foram seguidos durante o estudo e a confidencialidade dos dados dos pacientes foi garantida. Todos pacientes tiveram acesso ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme anexo 1. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, sob CAAE 72872821.5.0000.5259, conforme anexo 3. Foram excluídos pacientes (I) com uma condição psiquiátrica ou médica instável, (II) com uma história anterior de cirurgia peniana/uretral extensa, (III) em terapia hormonal, (IV) paciente com disfunção erétil grave, (V) sem disfunção erétil de origem vasculogênica e (VI) pacientes que faltassem mais de uma sessão do protocolo, conforme avaliação durante o estudo.

A seleção inicial dos pacientes foi feita no ambulatório de Urologia do Hospital Federal da Lagoa de acordo com a condição clínica de base, presença de disfunção erétil leve a moderada em uso de terapia medicamentosa (tadalafila 5mg, uma vez ao dia)

Todos pacientes pré-selecionados foram encaminhados a realização de ultrassonografia com doppler dinâmico do pênis (avaliação com teste de ereção fármaco induzida - TEFI), no intuito de confirmar a presença de disfunção erétil vasculogênica.

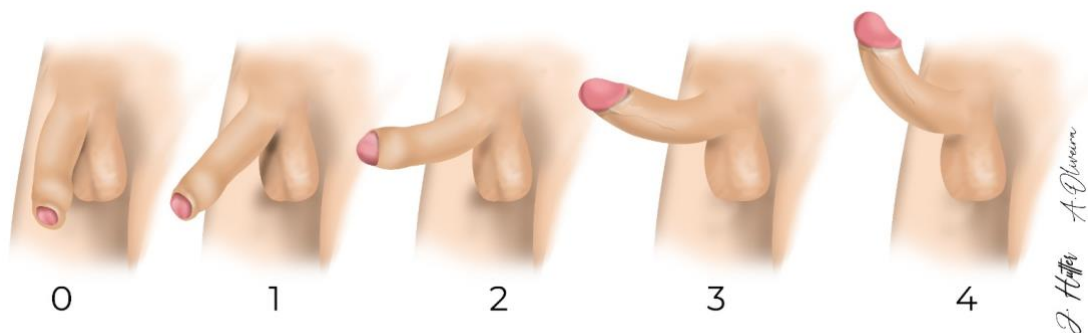
Os critérios utilizados na determinação positiva de DE vasculogênica foram: pico de velocidade sistólica (PVS) < 30 cm/s; velocidade diastólica final (VDF) > 5cm/s e índice de resistência cavernosa (IR) < 0,9. As avaliações foram realizadas aguardando-se 20 minutos após injeção intracavernosa de 0,3ml de **Trimix(prostaglandina 20mcg/ml + fentolamina 4mg/ml + papaverina 25mg/ml)** observando-se o escore de rigidez (EHS) e o padrão de fluxo para determinação das medidas, aplicando uma re-dose de 0,3 ml, quando observarmos necessidade.

Para avaliação do PVS e VDF, usaremos o indicativo de tumescência (V-EHS – Visual Erection Hardness Score), Figura 9, que, por conhecermos e respeitarmos a fisiologia da ereção, compreendemos que há um padrão de fluxo associado a cada uma das fases (graus) de ereção. Considerando que há uma menor resistência no início da tumescência, momento em que há menor resistência ao fluxo arterial exercida pela menor pressão cavernosa, em teoria, deve ser o momento ideal para a realização da avaliação da velocidade sistólica, sendo neste momento o pico de velocidade definido. Do mesmo modo, quanto à VDF, entendemos que o momento em que deve ser avaliado é justamente no ponto em que esperaríamos identificar um processo

pleno da função veno-oclusiva (ereção rígida), devendo, portanto, ser avaliado neste momento da ereção.

Conforme critérios previamente descritos, assinalados no fluxograma abaixo, descritivo do protocolo e do grupo em estudo.

Figura 9– V-EHS –



0: O pênis não aumenta.

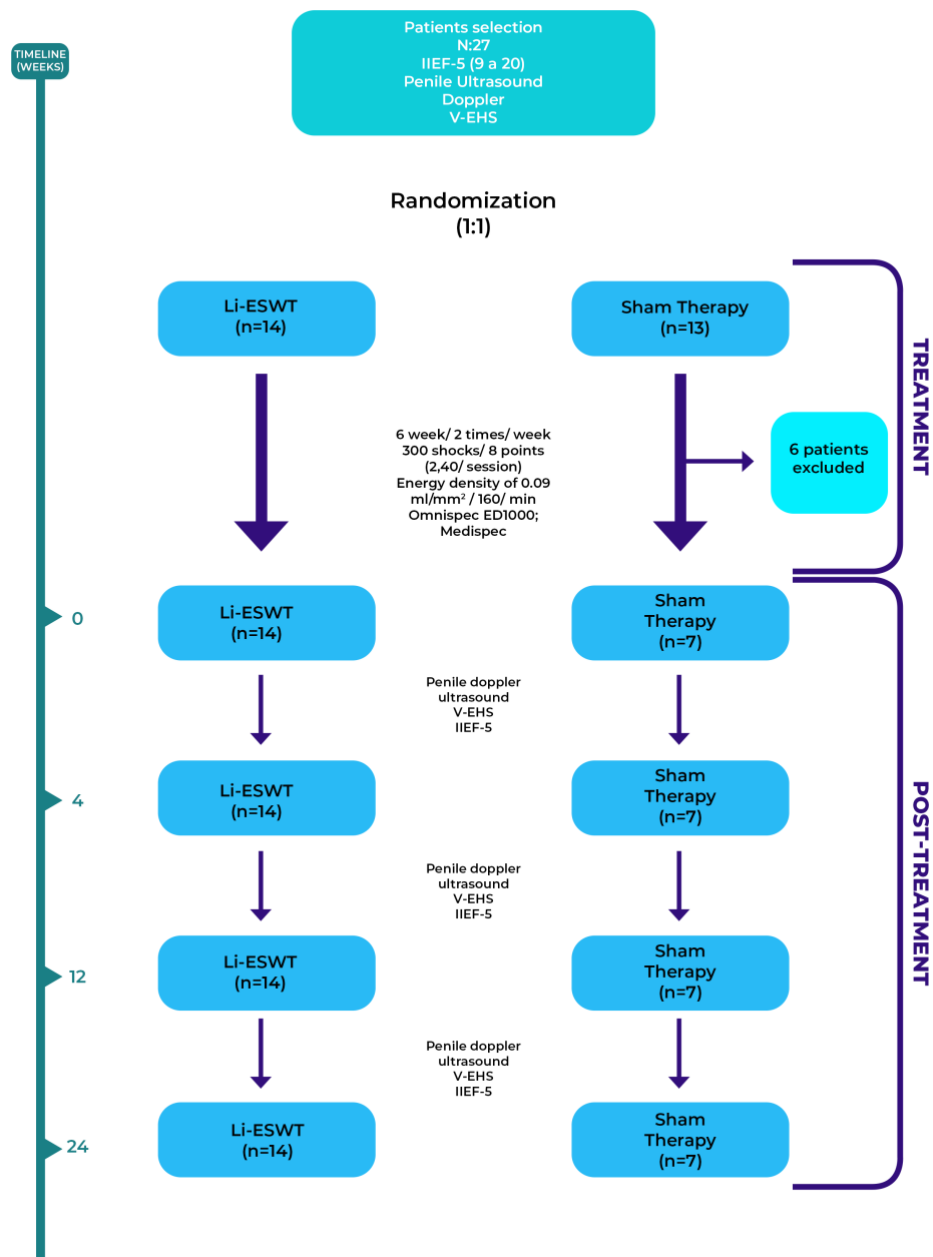
1: O pênis está maior, mas não duro.

2: O pênis está duro, mas não duro o suficiente para resistir a uma força axial - ele se curva sob uma força de tração manual = ereção não consistentemente dura.

3: O pênis está duro, não completamente duro, mas resiste a uma força axial - não se curva sob uma força de tração manual = ereção consistentemente dura.

4: O pênis está completamente duro e totalmente rígido.

Figura 10 - Protocolo de pesquisa



Legenda: Fluxograma de entrada no protocolo de pesquisa.

Fonte: O autor, 2024.

Nosso protocolo foi realizado por meio de sessões com uma sonda acoplada a uma unidade geradora eletro-hidráulica compacta com uma fonte de onda de choque focal (Omnispec ED1000; Medispec, Germantown, MD, EUA).

Figura 11 - Unidade geradora das ondas de choque

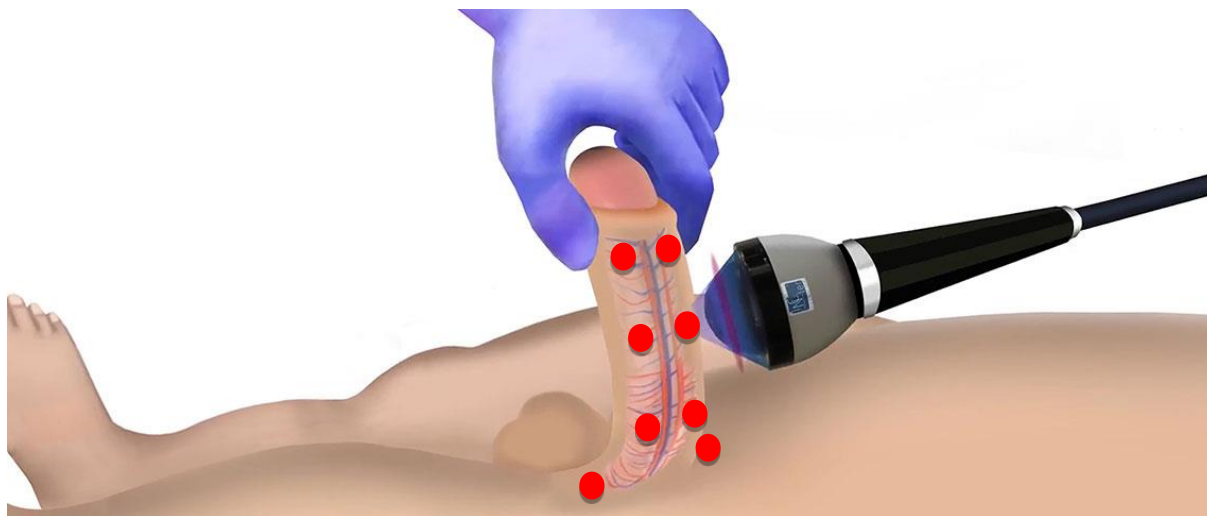


Legenda: Imagem superior do gerador eletro-hidráulico.

Fonte: O autor, 2024.

Com o paciente deitado, em decúbito dorsal, o pênis foi alongado manualmente e aplicado em toda área de interesse um gel comercial padrão normalmente usado para ultrassonografia e as ondas de choque foram distribuídas através da sonda de aplicação em oito locais: o eixo peniano distal, médio e proximal (ambos os lados) e nas cruras bilateralmente, por considerar o ponto de interesse final os corpos cavernosos e não o eixo peniano como um todo. O tempo de tratamento de cada sessão de TOC foi de aproximadamente vinte minutos, e cada sessão foi constituída em trezentos choques para cada local de tratamento (2.400/sessão) a uma densidade de energia de $0,09 \text{ mJ} / \text{mm}^2$ e uma frequência de 160/min. Para o grupo de aplicação simulada, as sessões ocorreram da forma usual, sendo a sonda de aplicação simulada idêntica e o som foi reproduzido por uma caixa de som localizada junto ao gerador. Uma vez que o ruído e vibração das sondas utilizadas em ambos os grupos são semelhantes e o tratamento é indolor, o paciente desconhece o grupo ao qual pertence. Não foi necessária analgesia local ou sistêmica durante o procedimento⁽⁷⁾.

Figura 12 - Pontos de aplicação das ondas de choque



Legenda: A figura demonstra um desenho esquemático com os oito pontos pré-definidos para aplicação por contato direto com a sonda eletro-hidráulica. Em vermelho (bolinhas vermelhas), identificamos os seguintes pontos com representação bilateral: eixo peniano distal, médio, proximal e cruras.

Fonte: O autor, 2024.

As sessões foram realizadas duas vezes por semana durante 6 semanas consecutivas. A alocação dos pacientes entre os grupos foi aleatória através de um revezamento simples, respeitando a proporção de 1:1 no grupo caso.

Protocolo : Paciente 1 = Grupo 1; Paciente 2 = Grupo 2; Paciente 3= Grupo 1; e assim por diante. Na proporção 1:1

Quanto a expectativa da amostra, pretendemos incluir:

Protocolo : N de 15 pacientes no grupo 1 e 15 pacientes no grupo 2.

O controle dos pacientes foi realizado em 1, 3 e 6 meses com IIEF-5(**índice internacional da função sexual, validado para o português - anexo 2**) e Protocolo de Doppler peniano(**anexo 3**) sob TEFI e V-EHS(**anexo 4**). Os dados foram coletados entre junho/2022 e março/2024. Todos os exames ultrassonográficos pré e pós sessões, foram realizados sob protocolo de fármaco indução, bem como todas as sessões ocorreram no ambulatório do Serviço de Urologia do Hospital Federal da Lagoa – RJ sendo realizados pelo mesmo examinador. Todos os dados foram coletados e arquivados digitalmente em formulários google (*google forms*).

Durante o curso do estudo, observamos a presença de tendências diferentes quanto a melhora disfunção sexual (avaliação pelo doppler e questionários) entre os grupos. O sucesso do tratamento foi definido como uma melhora de 4 pontos ou mais no IIEF-5 (Anexo III).

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM SPSS, versão 20. Os dados foram apresentados em tabelas de médias e desvios-padrão. Um teste t de Student para amostras independentes foi usado para avaliar estatisticamente as diferenças entre os grupos Case e Sham para as variáveis quantitativas intervalares. Para avaliar as diferenças ao longo do tempo (pré, 1 mês, 3 meses e 6 meses) das escalas IIEF-5 e V-EHS, o teste não paramétrico de Friedman foi usado, seguido pelos testes de comparação pareada de Dunn. As diferenças entre os grupos Case e Sham em cada ponto de tempo das escalas IIEF-5 e V-EHS foram verificadas usando o teste de Mann-Whitney. Para avaliar estatisticamente as diferenças entre os grupos, entre as avaliações (pré, 1 mês, 3 meses e 6 meses) e a interação entre os grupos e as avaliações para as medidas de pico de velocidade da artéria cavernosa direita (r-PSV) e esquerda (l-PSV), foi utilizada a técnica ANOVA para medidas repetidas, com um fator intrassujeito (medida repetida) e um fator entressujeitos. O fator intrassujeito foi representado pelas avaliações, e o fator entressujeitos foi representado pelos grupos. O nível de significância utilizado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

O Índice de Correlação de Pearson foi usado para determinar o valor do coeficiente de correlação. O valor do coeficiente de correlação pode variar de -1 a +1. Quanto mais próximo de -1, mais forte é a correlação negativa entre as variáveis (correlação negativa indica que quanto maiores os valores de uma variável, menores tendem a ser os valores da outra variável). Quanto mais próximo de +1, mais forte é a correlação positiva entre as variáveis (correlação positiva indica que quanto maiores os valores de uma variável, maiores tendem a ser os valores da outra variável). Valores de coeficiente próximos de 0 (zero) indicam ausência de correlação.

Para a curva ROC, área sob a curva (AUCs) $< 0,5$, entre 0,5 e 0,7, entre 0,7 e 0,8 e $> 0,8$, o teste foi considerado inútil, aceitável, bom ou excelente, respectivamente. O método empírico de DeLong foi usado para comparar a AUC sem uma abordagem pareada. Todos os testes foram bilaterais e a significância estatística foi considerada em um valor de $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

Um total de 21 pacientes completaram o protocolo com 6 meses de acompanhamento (6 pacientes no grupo sham foram excluídos após o recrutamento inicial porque faltaram a mais de uma sessão de terapia). A idade média dos pacientes foi de $62,71 \pm 9,38$ anos, e os fatores de risco cardiovascular foram comuns entre os participantes de ambos os grupos (Tabela 1). As comorbidades mais frequentes são hipertensão arterial sistêmica (57,1%), seguida de diabetes mellitus tipo 2 (23,8%).

Todos os dados referentes aos parâmetros do IIEF-5, achados hemodinâmicos penianos (PSV, EDF e RI) e pré-tratamento com V-EHS em 1, 3 e 6 meses estão descritos na Tabela 1 e 2. O diagnóstico de insuficiência arterial foi feito em todos os casos, com 3 pacientes no grupo tratado e 3 pacientes no grupo simulado necessitando de uma nova dose de trimix para atingir a melhor qualidade de ereção.

Antes das sessões de terapia por ondas de choque, o grupo que seria submetido ao tratamento apresentou IIEF-5 de $14,29 \pm 3,173$ pontos e o grupo controle (sham) $12,57 \pm 2,507$ pontos. Após 1 mês, o grupo tratado apresentou IIEF-5 de $17,50 \pm 6,430$ e o grupo controle (sham) $13,14 \pm 4,670$ ($p=0,149$). Após 3 meses, o grupo tratado apresentou IIEF-5 de $18,86 \pm 6,037$ e o grupo controle (sham) $12,43 \pm 4,467$ ($p = 0,020$). Finalmente, 6 meses após a terapia por ondas de choque de baixa intensidade, o grupo tratado apresentou IIEF-5 de $19 \pm 5,657$ e o grupo controle (sham) $11,57 \pm 2,760$ p-valor = 0,006.

Antes de iniciar o TOC, no grupo caso, houve uma forte correlação positiva entre IIEF-5 e V-EHS ($r = 0,816$, $p < 0,001$), indicando que, mesmo antes do procedimento, a função erétil estava fortemente associada ao nova escala visual de rigidez da ereção. Neste mesmo período, as correlações entre IIEF-5 e as velocidades sistólicas das artérias cavernosas direita ($r = 0,415$, $p = 0,140$) e esquerda ($r = 0,217$, $p = 0,455$) não foram estatisticamente significativas.

Após 1 mês de TOC, no grupo de tratamento, a correlação entre IIEF-5 e V-EHS aumentou para muito forte ($r=0,945$, $p < 0,001$). A correlação entre IIEF-5 e a artéria cavernosa direita foi fraca ($r=0,436$, $p=0,119$), e entre IIEF-5 e a artéria cavernosa esquerda foi fraca ($r=0,354$, $p=0,215$), ambas não estatisticamente significativas. No grupo de controle, a correlação entre IIEF-5 e V-EHS também foi forte e significativa ($r=0,872$, $p=0,011$), mas as correlações com as artérias cavernosas direita ($r=0,348$, $p=0,445$) e esquerda ($r=0,116$, $p=0,805$) não foram significativas.

Aos 3 meses, no grupo de tratamento, a correlação entre IIEF-5 e V-EHS permaneceu muito forte ($r=0,970$, $p < 0,001$). As correlações entre IIEF-5 e as velocidades sistólicas das

artérias cavernosas direita ($r=0,307$, $p=0,285$) e esquerda ($r=0,476$, $p=0,085$) novamente não foram estatisticamente significativas. No grupo de controle, a correlação entre IIEF-5 e V-EHS permaneceu forte ($r=0,868$, $p=0,011$), e as correlações com as artérias cavernosas direita ($r=-0,295$, $p=0,521$) e esquerda ($r=-0,228$, $p=0,623$) permaneceram não significativas.

No acompanhamento final de 6 meses, no grupo de tratamento, a correlação entre IIEF-5 e V-EHS permaneceu muito forte ($r = 0,928$, $p < 0,001$). A correlação entre IIEF-5 e a artéria cavernosa direita foi moderada ($r = 0,510$, $p = 0,062$), enquanto a correlação entre IIEF-5 e a artéria cavernosa esquerda foi fraca ($r = 0,404$, $p = 0,152$). No grupo controle (sham), a correlação entre IIEF-5 e V-EHS permaneceu forte e significativa ($r = 0,825$, $p = 0,022$), mas as correlações com as artérias cavernosas direita ($r = 0,124$, $p = 0,791$) e esquerda ($r = -0,331$, $p = 0,468$) não foram significativas.

As curvas ROC para V-EHS e PSV com base na melhora clínica na função erétil são mostradas na Figura 11. As AUCs para PSV direito e esquerdo e V-EHS para discriminar melhora clínica de DE (melhoria de 4 ou mais pontos no IIEF-5) foram 0,713 ($p=0,035$), 0,574 ($p=0,290$) e 0,963 ($p=0,001$), respectivamente. V-EHS foi classificado como excelente, PSV direito como bom e PSV esquerdo como aceitável na discriminação de melhora clínica. A comparação pareada de curvas ROC mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre V-EHS e PSV Doppler ($p=0,0301$), com V-EHS mostrando uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 88,89% vs. 66,67% de sensibilidade e 77% de especificidade para USG Doppler peniano.

Tabela 1: A tabela mostra os dados demográficos dos 14 pacientes submetidos à Terapia por Ondas de Choque de Baixa Intensidade e dos 7 pacientes do grupo controle (sham). IIEF - Índice Internacional de Função Erétil; V-EHS – Escala Visual de Rigidez da Ereção de DP – desvio padrão.

Parâmetros	Caso (média± DP) (14)	Sham (média± DP) (7)	Total (média± DP) (21)	Valor de p
Idade (anos). média ± DP	(41-71) 59,29 ± 9,177	(62-77) 69,57 ± 5,350	62,71 ± 9,382	0.014
IMC (Kg/2). média ± DP	(21,2-38,9)26,39 ± 4,871	(22,09-44,2)29,76 ± 7,965	27.51 ± 6.092	0.241
Hipertensão (%)	64.3%	42.9%	57.1%	0.642
Diabetes (%)	28.6%	14.3%	23.8%	0.624
Fumantes (%)	7.1%	14.3%	9.5%	1.000
Casados (%)	71.4%	42.9%	61.9%	0.346
Tempo de disfunção erétil (meses)	(8-240) 41,71 ± 58,907	(8-60) 30,29 ± 17,566	37.90 ± 48.771	0.625
Testosterona total	(318-986)495,14 ± 180,359	(315-940)488,71 ± 213,355	493,00 ± 186,574	0.943
IIEF-5 Pré	(9-18)14,29 ± 3,173	(9-15)12,57 ± 2,507	13.71 ± 3.019	0.224

IEEF-5 – 1 mês	(7-25)17.50 ± 6.430	(5-20)13.14 ± 4.670	16.05 ± 6.152	0.149
IEEF-5 – 3 meses	(6-25)18.86 ± 6.037	(7-19)12.43 ± 4.467	16.71 ± 6.270	0.020
IEEF-5 – 6 meses	(6-25)19.00 ± 5.657	(8-15)11.57 ± 2.760	16,52 ± 5,997	0.006
V-EHS Pré	(2-3)2,43 ± 0,514	(2-2)2.00 ± 0	2,29 ± 0,463	0.128
V-EHS – 1 mês	(1-4)3,00 ± 1,038	(1-3)2,14 ± 0,690	2,71 ± 1,007	0.079
V-EHS – 3 meses	(2-4)3,43 ± 0,852	(1-3)2,00 ± 0,816	2,95 ± 1,071	0.004
V-EHS – 6 meses	(1-4)3.43 ± 0.938	(1-3)2,14 ± 0,690	3,00 ± 1,049	0.006
Artéria cavernosa direita Pré	(6-39,1)19.61 ± 9.488	(7,1-29,3)19,60 ± 7,541	19.61 ± 8.693	0.156
Artéria cavernosa direita – 1 mês	(7,3-34,1)22,24 ± 7,879	(0-29,6)14,36 ± 9,137	19.61 ± 8.938	0.953
Artéria cavernosa direita – 3 meses	(9,7-53,2)20,07 ± 12,193	(0-41,6)17,27 ± 15,382	19.14 ± 13.017	0.244
Artéria cavernosa direita – 6 meses	(7,6-35,1)22,97 ± 11,798	(0-32,5)14,50 ± 9,878	20.15 ± 11.683	0.223
Artéria cavernosa esquerda Pré	(8-39,5)21,09 ± 10,255	(6,7-38)18,77 ± 11,372	20.32 ± 10.412	0.228
Artéria cavernosa esquerda – 1 mês	(5,5-39,5)21,31 ± 10,560	(0-31,5)17,33 ± 10,793	19.98 ± 10.542	0.404
Artéria cavernosa esquerda – 3 meses	(7-37,6)21,79 ± 11,399	(0-47,6)23,23 ± 15,522	22.27 ± 12.539	0.473
Artéria cavernosa esquerda – 6 meses	(9-46,7)26,81 ± 12,450	(0-32,8)18,84 ± 11,297	24,16 ± 12,404	0.321

Nota: Os valores de p do IEEF-5, V-EHS e Doppler referem-se às diferenças entre os grupos em cada momento.

Tabela 2. Linha de base e parâmetros V-EHS e Doppler 1, 3 e 6 meses após o tratamento

	Pré tratamento	1 mês	3 meses	6 meses
V-EHS				
I	0	9,58% (2)	9,58% (2)	9,58% (2)
II	71,4% (15)	38,0% (8)	28,5% (6)	23,8% (5)
III	28,6% (6)	23,8% (5)	19,0% (4)	23,8% (5)
IV	0	28,5% (6)	42,8% (9)	42,8% (9)
PDU				
PSV, mL/s	19,18 ± 9,552	19,79 ± 9,740	20,70 ± 12,778	22,15 ± 12,043
VDF, mL/s	2,87 ± 1,724	2,28 ± 2,844	4,42 ± 1,936	1,66 ± 1,762
IRC	0,84 ± 0,110	0,86 ± 0,136	0,87 ± 0,995	0,91 ± 0,734

Os valores são média + DP ou % (n). Abreviaturas: PVS = pico de velocidade sistólica VDF = Velocidade diastólica final; V-EHS = Escore de rigidez da ereção; PDU = ultrassonografia duplex peniana; IRC= índice resistividade cavernosa

Figura 13. Curva ROC

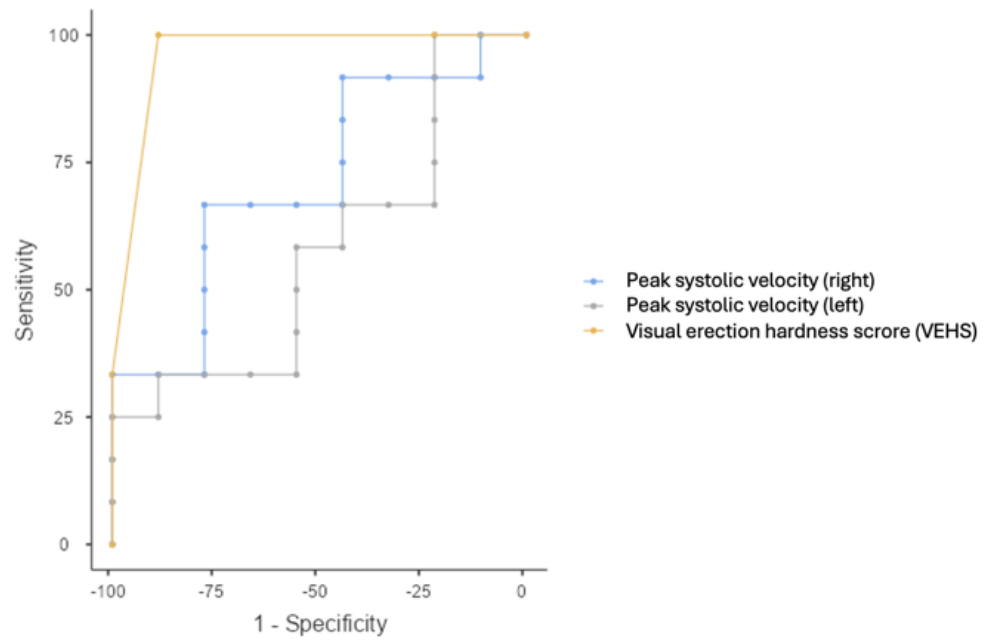


Figura 3: A figura mostra as curvas ROC para a escala visual de rigidez da ereção (V-EHS) e a velocidade sistólica máxima (PSV) com base na melhora clínica da função erétil com V-EHS mostrando uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 88,89% vs. 66,67% de sensibilidade e 77% de especificidade para USG Doppler peniano.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou uma melhora significativa na função erétil em pacientes tratados com LI-ESWT para disfunção erétil vasculogênica leve a moderada. Essa melhora foi evidenciada por um aumento médio de 4,71 pontos no IIEF-5 seis meses após o tratamento, em comparação com uma diminuição de -1,0 ponto no grupo placebo, conforme demonstrado na literatura anterior demonstrando a eficácia clínica de curto prazo de ondas de choque de baixa intensidade em casos de disfunção erétil vasculogênica leve a moderada ^(13,14). Uma revisão anterior mostra que LI-ESWT tem o potencial de promover a remodelação do tecido por meio da neovascularização e recuperação parcial da função erétil ⁽¹⁵⁾. Embora a eficácia de LI-ESWT seja promissora, a revisão também destaca uma falta de padronização em termos de protocolos de tratamento, incluindo a energia aplicada, número de sessões e locais de aplicação, fatores que podem influenciar os resultados observados. Apesar de ser uma terapia inovadora, LI-ESWT ainda carece de estudos robustos e de maior qualidade para consolidar sua indicação clínica ⁽¹⁶⁻²²⁾. O presente estudo utilizou um protocolo padronizado com 12 sessões de tratamento ao longo de seis semanas, o que pode explicar a consistência dos resultados em curto prazo.

Observamos uma forte correlação entre V-EHS e IIEF-5 no grupo de ondas de choque. Por outro lado, o Doppler peniano mostrou apenas uma correlação moderada com IIEF-5 no mesmo período, sugerindo que o V-EHS pode ser um preditor mais confiável da função erétil no contexto de terapias de DE. Considerando os achados descritos, o V-EHS apresentou maior precisão (sensibilidade e especificidade) quando comparado ao Doppler peniano (PSV, EDF e RI) na predição do grau de disfunção erétil e da presença de melhora clínica (ou DE refratária) após terapia de ondas de choque de baixa intensidade.

Essas descobertas são consistentes com uma análise anterior ⁽²³⁻²⁶⁾, que comparou EHS com Doppler peniano em um estudo de pacientes tratados com terapia não cirúrgica para DE. O estudo mostrou que EHS tem valor preditivo semelhante ou até maior que Doppler na identificação de pacientes com DE refratária, definida como falha em responder a tratamentos não invasivos, como terapia com sildenafil ou alprostadil. Em nosso estudo, as AUCs para prever melhora clínica em DE foram maiores para V-EHS (AUC=0,963) em comparação com Doppler, o que corrobora descobertas anteriores ⁽²⁶⁾.

Sabemos que o ultrassom Doppler peniano é amplamente considerado uma ferramenta valiosa para avaliar a hemodinâmica peniana, mas sua utilidade clínica tem sido

questionada em alguns contextos. Nosso estudo demonstrou que o Doppler peniano não apresentou alta correlação com os resultados clínicos, conforme indicado pelos baixos coeficientes de correlação com IIEF-5 após seis meses de tratamento. Isso levanta questões sobre a aplicabilidade prática do Doppler peniano em certos contextos terapêuticos, particularmente em tratamentos não invasivos como LI-ESWT, promovendo a saudável questão de se a avaliação da rigidez da ereção não é uma forma mais precisa de avaliação porque, além de inferir o fator vascular, também avalia a expansão da túnica albugínea e possíveis alterações geométricas que causam instabilidade peniana, como EHS e agora o novo V-EHS ^(27, 29).

Este debate é destacado por estudos como o de Morgado et al., que apontam para a falta de valor prognóstico adicional fornecido pelo Doppler em comparação ao teste de injeção intracavernosa mais simples ⁽²⁹⁾. Embora o Doppler possa fornecer informações detalhadas sobre o fluxo sanguíneo peniano, ele é frequentemente visto como excessivamente complexo e demorado, com pouco valor agregado sobre um teste de ereção farmacoinduzido na previsão da resposta ao tratamento com sildenafil ou outras terapias orais para DE. Além disso, a variabilidade nos protocolos Doppler, como o uso de diferentes agentes vasoativos, doses e intervalos de tempo, pode resultar em diagnósticos falsos, como observado em outros estudos, que relatam taxas de diagnóstico falso-positivo de até 47% para disfunção venoso-oclusiva. Em contraste com o Doppler peniano, o V-EHS é uma ferramenta simples e prática que pode ser facilmente aplicada por clínicos durante uma avaliação de ereção induzida farmacologicamente. Como o EHS foi validado em vários estudos, como o de Mulhall et al. ⁽³⁰⁾ que demonstrou que ele é altamente responsivo e se correlaciona bem com outras medidas de função erétil, como o IIEF, achamos que o V-EHS pode assumir um parâmetro prático muito importante. O estudo de Mulhall também destaca a facilidade de uso do EHS em ensaios clínicos, sendo uma medida direta e confiável da rigidez peniana sem a necessidade de equipamento especializado ou habilidades técnicas avançadas exatamente como o novo V-EHS ⁽³⁰⁾. Além disso, diferentemente até mesmo da avaliação subjetiva pelo paciente através do EHS, o novo V-EHS é realizado inteiramente pelo próprio examinador, durante o teste de ereção, sem a necessidade da percepção do próprio paciente.

Os resultados aqui apresentados reforçam ainda mais a utilidade do V-EHS, sugerindo que ele pode ser um substituto adequado para o Doppler peniano em muitas situações clínicas, particularmente na avaliação de pacientes submetidos a terapias para disfunção erétil, não apenas LI-ESWT. A simplicidade e a reprodutibilidade do V-EHS, combinadas com sua forte

correlação com o IIEF-5, o tornam uma ferramenta valiosa para a prática clínica, especialmente em cenários com recursos limitados.

Sabemos no entanto que a nova escala proposta (V-EHS) carece de mais estudos, comparando exclusivamente com o padrão ouro em relação a essa medida que seria o EHS, contando com um n mais robusto e com um follow-up mais longo.

Embora nossos resultados sejam encorajadores, tanto em relação à eficácia do LI-ESWT quanto ao uso do V-EHS como ferramenta de avaliação, a falta de padronização entre os estudos é um problema recorrente. Conforme destacado anteriormente, há uma necessidade urgente de maior padronização em termos de protocolos de tratamento e métodos de avaliação para que os resultados clínicos possam ser comparáveis e replicáveis. Estudos futuros devem se concentrar na expansão dos tamanhos das amostras e na padronização dos parâmetros de tratamento, como a dose de energia do LI-ESWT, o número de sessões e os intervalos entre elas, bem como na definição de protocolos consistentes para avaliar os resultados com o V-EHS. Com a implementação dessas medidas e por meio do uso de rigidômetros penianos, será possível obter resultados mais precisos e validar ainda mais os resultados preliminares deste estudo, além de consolidar o LI-ESWT como terapia de primeira linha para DE vasculogênica moderada.

O estudo tem algumas limitações: o pequeno tamanho da amostra limita a generalização dos resultados e do uso da nova escala visual, assim como a aceitação do LI-ESWT como terapia padrão ouro para disfunção erétil vasculogênica e o acompanhamento relativamente curto.

CONCLUSÃO

No presente estudo, a terapia por ondas de choque de baixa intensidade foi eficaz no tratamento de disfunção erétil vasculogênica leve a moderada, com resultados observados a partir de 1 mês e otimizados até 6 meses. O uso do novo escore visual de dureza da ereção fornece uma avaliação simples, confiável e reprodutível da função erétil e, portanto, também é uma ferramenta prática que permite a padronização do teste de ereção induzida por medicamentos e que pode auxiliar na diminuição de custos e da complexidade do acompanhamento do paciente com disfunção erétil.

REFERÊNCIAS

1. Mobley DF, Khara M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgrad Med J*. 2017;93(1105):679–85.
2. LeRoy TJ, Broderick GA. Doppler Blood Flow Analysis of Erectile Function: Who, When, and How. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2011;38(2):147–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2011.03.003>
3. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock wave technology and application: An update. *Eur Urol*. 2011;59(5):784–96.
4. Xu JK, Chen HJ, Li XD, Huang ZL, Xu H, Yang HL, et al. Optimal intensity shock wave promotes the adhesion and migration of rat osteoblasts via integrin β 1-mediated expression of phosphorylated focal adhesion kinase. *J Biol Chem*. 2012;287(31):26200–12.
5. Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2012;7(1):11. Disponível em: <http://www.josr-online.com/content/7/1/11>
6. Li W, Pan Y, Yang Q, Guo ZG, Yue Q, Meng QG. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of knee osteoarthritis. *Med (United States)*. 2018;97(27):1–4.
7. 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. *J Urol* [Internet]. 2012;187(5):1769–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.117>
8. Kitrey ND, Vardi Y, Appel B, Shechter A, Massarwi O, Abu-Ghanem Y, et al. Low Intensity Shock Wave Treatment for Erectile Dysfunction—How Long Does the Effect Last? *J Urol* [Internet]. 2018;200(1):167–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.070>
9. Abu-Ghanem Y, Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Penile low-intensity shock wave therapy: A promising novel modality for erectile dysfunction. *Korean J Urol*. 2014;55(5):295–9.
10. Sikka SC, Hellstrom WJG, Brock G, Morales AM. Standardization of Vascular Assessment of Erectile Dysfunction: Standard Operating Procedures for Duplex Ultrasound. *J Sex Med*. 2013;10(1):120–9.
11. Nascimento B, Miranda EP, Terrier JE, Carneiro F, Mulhall JP. A Critical Analysis of Methodology Pitfalls in Duplex Doppler Ultrasound in the Evaluation of Patients With Erectile Dysfunction: Technical and Interpretation Deficiencies. *J Sex Med* [Internet]. 2020;17(8):1416–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.05.023>
12. Inoue S, Hayashi T, Teishima J, Matsubara A. Effect of penile rehabilitation with low intensity extracorporeal shock wave therapy on erectile function recovery following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Transl Androl Urol*. 2020;9(4):1559–65.
13. 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. *Eur Urol*. 2010 Aug;58(2):243-8. doi: 10.1016/j.eururo.2010.04.004. Epub 2010 May 6. PMID: 20451317.
14. 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. *J Urol*. 2012 May;187(5):1769-75. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.117. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22425129.

15. Vieiralves RR, Schuh MF, Favorito LA. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction – a narrative review. *Int Braz J Urol.* 2023;49:428-40.
16. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol.* 2016;195:1550–1555.
17. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie’s disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J Urol.* 2017;35:1–9.
18. 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. *Eur Urol.* 2017;71:223–233.
19. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2017;14:106–112.
20. Kalyvianakis D, Mykoniatis I, Memmos E, Kapoteli P, Memmos D, Hatzichristou D. Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. *Int J Impot Res.* 2020;32:329–337.
21. Mense S, Hoheisel U. Shock wave treatment improves nerve regeneration in the rat. *Muscle Nerve.* 2013;47:702–710.
22. Baccaglini W, Pazeto CL, Corrêa Barros EA, Timóteo F, Monteiro L, Saad Rached RY, et al. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2020;17:688–694.
23. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Sokolakis I, Ouranidis A, Sountoulides P, Haidich AB, et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2036337.
24. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Fournaraki A, Kalyvianakis D, et al. The Effect of Combination Treatment With Low-Intensity Shockwave Therapy and Tadalafil on Mild and Mild-To-Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med.* 2022;19:106–115.
25. Kalyvianakis D, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Kapoteli P, Zilotis F, Fournaraki A, et al. The Effect of Low-Intensity Shock Wave Therapy on Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *J Urol.* 2022;208:388–395.
26. Silva AC, Silva CM, Morgado A. Erection hardness score or penile Doppler ultrasound: which is a better predictor of failure of nonsurgical treatment of erectile dysfunction? *Sex Med.* 2023;11(2): qfad009. doi: 10.1093/sexmed/qfad009.
27. Al Ansari A, Talib RA, Canguven O, Shamsodini A. Axial penile rigidity influences patient and partner satisfaction after penile prosthesis implantation. *Arch Ital Urol Androl.* 2013;85(3):138-42. doi: 10.4081/aiua.2013.3.138. PMID: 24085236.
28. Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzo K, Moreland RB, Krane RJ, Saenz de Tejada I, Goldstein I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part II--Clinical implications of penile buckling. *Int J Impot Res.* 1998;10(1):25-35. doi: 10.1038/sj.ijir.3900311. PMID: 9542687.
29. Morgado A, Diniz P, Silva CM. Is there a point to performing a penile duplex ultrasound? *J Sex Med.* 2019;16(8):1574-80.
30. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med.* 2007 Nov;4(6):1626-34.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MAIORES DE IDADE

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa denominada **“Ultrassonografia com doppler peniano e uso de ondas de choque extracorpóreas de baixa intensidade no tratamento de pacientes com disfunção erétil”**, realizada no âmbito do Ambulatório do Hospital Federal da Lagoa e que diz respeito a um trabalho de mestrado vinculado a Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

1. OBJETIVO: O objetivo do estudo é reconhecer o papel do fluxo arterial peniano no processo de ereção do pênis e o efeito da aplicação da terapia de ondas de choque de baixa intensidade na disfunção erétil.

2. PROCEDIMENTOS: Após consulta inicial será necessária a realização de teste de ereção peniana (TEFI) (teste de ereção fármaco induzida) com a aplicação de uma medicação no formato de injeção no pênis (Prostaglandina 20 mcg/ml + Fentolamina 4mg/ml + Papaverina 25mg/ml) para obter uma ereção induzida. Todas as etapas do procedimento e aplicação serão plenamente esclarecidas previamente ao procedimento. Posteriormente será verificado através do ultrassom doppler as velocidades das artérias cavernosas do pênis. Caso seja selecionado para seguimento, de acordo com os parâmetros ultrassonográficos que confirme a presença de disfunção erétil de causa vascular, será encaminhado e agendado para começar o protocolo de tratamento com ondas de choque de baixa intensidade no pênis, feita através de um dispositivo (máquina) específico, que consiste em realizar duas sessões por semana durante o período de seis semanas consecutivas. Na sessão de ondas de choque um transdutor será posicionado em 4 pontos diferentes do pênis (segmento distal, médio e proximal do pênis e crura) bilateralmente por aproximadamente 2 minutos (300 choques, numa frequência de 160 pulsos/min). Normalmente não há dor durante a aplicação. Após concluída as 6 semanas, será necessária uma nova avaliação com TEFI (e ultrassom doppler) com um, três e seis meses, além de responderem o questionário internacional da função sexual no momento do início do protocolo e as avaliações posterior com 1,3 e 6 meses. Os pacientes serão randomizados (3:1) pela ordem de entrada no estudo para receber a terapia ou o tratamento simulado.

3.POTENCIAIS RISCOS E BENEFICIOS: Esta terapia é a única modalidade terapêutica com potencial curativo para disfunção erétil. Você será informado sobre as possíveis complicações, que são raras, aplicadas a esse procedimento. Dentre elas, as principais: dor local, equimose, hematoma e ereção prolongada (priapismo). Caso apresente qualquer uma dessas reações adversas receberá o suporte e as orientações adequadas na unidade de origem.

4. GARANTIA DE SIGILO (CONFIDENCIALIDADE): Os dados da pesquisa serão publicados/divulgados em livros e revistas científicas. Asseguramos que a sua privacidade será respeitada e o seu nome ou qualquer informação que possa, de alguma forma, o identificar, será mantida em sigilo. O pesquisador responsável se compromete a manter os dados da pesquisa em arquivo, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa.

5. LIBERDADE DE RECUSA: A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e sem prejuízo ao seu tratamento. Se desejar sair da pesquisa você não sofrerá qualquer prejuízo.

6. CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO: O presente não envolve custos ou remunerações específicos em caso de participação. O paciente será responsável pelo próprio deslocamento e comparecimento ao local do estudo sem que haja qualquer compensação por isso. O paciente terá direito a indenização cabível no caso de qualquer dano que eventualmente aconteça e que for comprovadamente produzido pela pesquisa.

7. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES: Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador. Caso você concorde em participar, as páginas serão rubricadas e a última página será assinada por você e pelo pesquisador. O pesquisador garante a você livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Você poderá ter acesso ao pesquisador Mathias Ferreira Schuh pelo telefone (54) 999502107 ou mathias.schuh.urologia@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA, AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala 28, prédio anexo ao Hospital Universitário Pedro Ernesto, Telefone: 21 2868-8253 - E-mail.: cep@hupe.uerj.br. Atendimento ao público de segunda-feira a sexta-feira das 08:00-12:00h



Eu, _____ li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do(a) participante	Data: ___/___/___
-------------------------------	-------------------

Eu, _____ obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do(a) participante da pesquisa.

Assinatura do(a) pesquisador(a)	Data: ___/___/___
---------------------------------	-------------------

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA	
- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: USG doppler peniano e uso de ondas de choque extracorpóreas de baixa intensidade no tratamento de pacientes com disfunção erétil. Pesquisador Responsável: Rodrigo Ribeiro Vieiralves Área Temática: Versão: 2 CAAE: 72872821.5.0000.5259 Submetido em: 19/10/2023 Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas Situação da Versão do Projeto: Aprovado Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1801671	

ANEXO 3 – IIEF-5

Índice Internacional de Função Erétil - (IIEF 5)

*Obrigatório

ESCALA IIEF-5

1- Como você consideraria a sua confiança em conseguir ter e manter uma ereção? *

- Sem Atividade Sexual - 0
- Muito Baixa/Nenhuma -1
- Baixa -2
- Moderada -3
- Elevada - 4
- Muito elevada -5

2-Quando você teve ereções com estimulação sexual, com que frequência as suas ereções foram duras o suficiente para conseguir a penetração? *

- Sem estimulação sexual - 0
- Quase nunca / nunca - 1
- Poucas vezes (menor que a metade das vezes) - 2
- Algumas vezes (cerca de metade das vezes) -3
- Muitas vezes (muito mais que metade das vezes) - 4
- Quase sempre / Sempre -5

3. Durante as relações sexuais, com que frequência foi capaz de manter a sua ereção após a penetração? *

- Sem estimulação sexual - 0
- Quase nunca / nunca -1
- Poucas vezes (menor que a metade das vezes) - 2
- Algumas vezes (cerca de metade das vezes) - 3
- Muitas vezes (muito mais que metade das vezes) - 4
- Quase sempre / Sempre - 5

4- Durante uma relação sexual, o quanto foi difícil para você manter sua ereção até o fim da relação? *

- Não tentei ter relação sexual - 0
- Extremamente difícil - 1
- Muito difícil -2
- Difícil -3
- Ligeiramente difícil -4
- Sem dificuldades - 5

5. Quando tentou ter relações sexuais, com que frequência se sentiu satisfeito? *

- Sem estimulação sexual - 0
- Quase nunca / Nunca -1
- Poucas vezes (Menor que a metade das vezes) - 2
- Algumas vezes (cerca de metade das vezes) -3
- Muitas vezes (Muito mais que a metade das vezes) - 4
- Quase sempre / Sempre - 5

Voltar

Próxima

Nunca envie senhas pelo Formulários Google.

ANEXO 4 – ARTIGO DE REVISÃO



REVIEW ARTICLE

Vol. 49 (4): 428-440, July - August, 2023
doi: 10.1590/S1677-5538.IBUJ.2023.9904



Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction – a narrative review

Rodrigo R. Veirvalves ¹, Mathias Ferreira Schuh ¹, Luciano Alves Favorito ¹

¹ Unidade de Pesquisa Urogenital - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ABSTRACT

Objectives: To provide an overview of low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LIEST) for erectile dysfunction (ED), pointing out which concepts are already consolidated and which paths we still need to advance.

Materials and Methods: We performed a narrative review of the literature on the role of shockwave therapies in erectile dysfunction, selecting publications in PUBMED, including only relevant clinical trials, systematic reviews and meta-analyses.

Results: We found 11 studies (7 clinical trials, 3 systematic review and 1 meta-analysis) that evaluated the use of LIEST for the treatment of erectile dysfunction. One clinical trial evaluated the applicability in Peyronie's Disease and one other clinical trial evaluated the applicability after radical prostatectomy.

Conclusions: The literature presents little scientific evidence but suggests good results with the use of LIEST for ED. Despite a real optimism since it is a treatment modality capable of acting on the pathophysiology of ED, we must remain cautious, until a larger volume of higher quality studies allows us to establish which patient profile, type of energy and application protocol will achieve clinically satisfactory results.

ARTICLE INFO

 **Luciano A. Favorito**
<https://orcid.org/0000-0003-1562-6068>

Keywords:
Erectile Dysfunction; Penis;
Extracorporeal Shockwave
Therapy; Randomized Controlled
Trials as Topic

Int Braz J Urol. 2023; 49: 428-40

Submitted for publication:
February 05, 2023

Accepted:
April 02, 2023

Published as Ahead of Print:
May 15, 2023

INTRODUCTION

In recent years, there has been a substantial increase in the number of low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LIEST) studies for erectile dysfunction (ED) (1). This new therapy comes with the hope of being the only modality capable of acting directly on the pathophysiology of ED, offering a remodeling of the erectile tissue

and thus some degree of recovery. However, like all new technology, especially those involving very technical aspects such as new devices, different types of energy, with physical aspects that are not familiar to the urologist's routine, require time and continuous verification to gain the real confidence of the doctors to recommend them. As these are areas that we do not master, we need to be continuously promoting training efforts on the

subject and for that reason, we have here, in this 11 article narrative review, the objective of promoting a concise didactic report that brings light to those interested in this new therapeutic modality applied to ED.

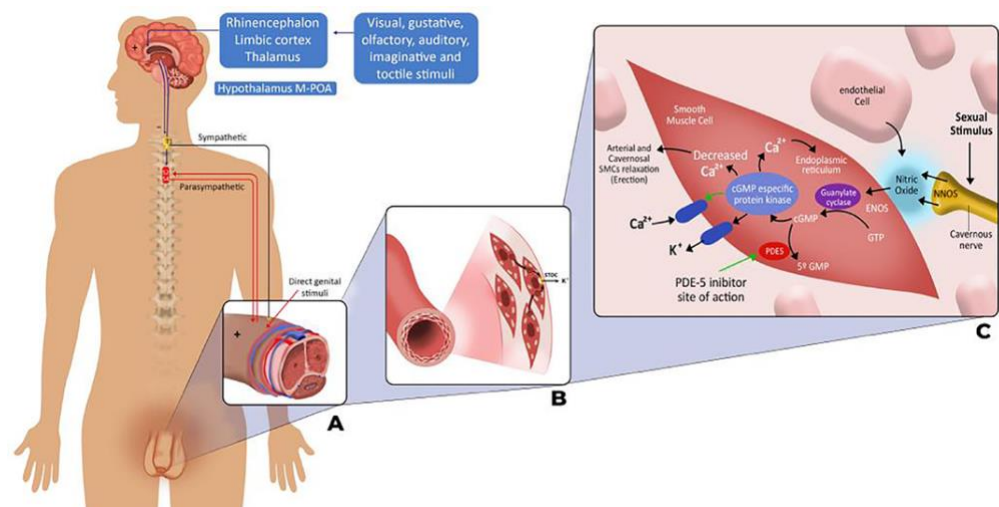
ED is a common condition that affects approximately 18 million adults in the United States (2). It is a condition known to impact not only sex life, but also negatively mental health and overall quality of life (3). The most common type of ED is vasculogenic, which occurs as a result of vascular impairment of penile arteries and/or veins, leading to insufficient blood flow or poor blood retention, usually caused by diseases as high blood pressure, diabetes and dyslipidemia. Didactically, if any of the necessary steps for a normal erection are affected, an erection dysfunction can be triggered. Thus, from psychological factors (anxiety, stress, depression, psychological disorders), to neurogenic impairment, from the neuro-axis at the central level (spinal cord diseases) to peripheral impairment such as it occurs in radical prostatectomy, are causes of ED. We cannot fail to mention endocrine causes as thyroid disease and hypogonadism. This whole set of diseases can occur alone

or altogether, ultimately causing, at the cellular level, the penile erectile tissue not to receive the necessary stimulus to initiate the erection process or to become insensitive to it, causing erectile dysfunction in various severity levels (Figure-1).

At the molecular level an erection is initiated when nitric oxide (NO) is released from non-adrenergic and non-cholinergic nerve fibers in response to sexual stimulation. This activates guanylyl cyclase, increasing the concentration of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in the smooth muscle cells of the penis. Simultaneously, parasympathetic cholinergic nerve fibers release acetylcholine, which activates adenylyl cyclase and increases the intracellular concentration of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Calcium levels then decrease, causing smooth muscle cells to relax and increase blood flow. The outflow of blood from the penis is impeded by compression of the subtunic venules, leading to a permanent state of rigidity (Figure-1C).

Another condition worth mentioning is ED as a commonly side effect among patients with prostate cancer who have undergone radical prostatectomy and/or radiotherapy (4-6). The

Figure 1 - From left to right: The figure demonstrates a coordinated and complex chain of events necessary to obtain an erection, from a stable psychological base, through an intact neuroaxis conducting the stimulus to penile vascular tissue, ultimately reflected in the cellular physiology that leads to the endothelial smooth muscle relaxation process, promoting erection. Any disturbance in one or more chains of this process can lead to erectile dysfunction.



use of nerve-sparing techniques during surgery has been shown to improve recovery of erectile function in many cases, however, some patients still experience ED after undergoing bilateral nerve-sparing radical prostatectomy, which can be caused by mechanical stretching or thermal damage to cavernous nerves, ischemic injury, or local inflammation caused by surgery (7). The increase in fibrosis and the decrease in the elasticity of the erectile tissue in the corpora cavernosa are factors that corroborate the picture. Factors such as age (older), presence of comorbidities, higher prostate-specific antigen (PSA) levels, and worse pretreatment sexual health scores (IIEF score) have been associated with a greater likelihood of developing erectile dysfunction after treatment of prostate cancer. Phosphodiesterase-5 (PDE5i) inhibitors are currently used and have been shown to increase levels of cyclic GMP in penile smooth muscle cells, preserving smooth muscle content and reducing body fibrosis (8, 9). The use of vacuum erection devices, intraurethral suppositories and intracavernous injections do not meet the desired efficacy in penile rehabilitation after radical prostatectomy (10). Thus, what was sought was a method capable of acting on the etiology of erectile dysfunction at the cellular level, leading to local remodeling and thus acting in the various forms of ED (11). We sought to find a method capable of acting on the etiology at the cellular level, leading to local remodeling and thus acting on the various forms of erectile dysfunction.

In this scenario came the LIEST, a new treatment option for ED that has shown promising preliminary results (12-14). It differs from other erectile dysfunction treatments, which typically only provide symptom relief, as it works on the underlying pathophysiology of erectile dysfunction. LIEST uses an electro-hydraulic or electromagnetic generator to deliver sound waves directed to the corpora cavernosa and crura, at an energy density of around 0.09 mJ/mm (Figure-2). The therapy was first tested for vasculogenic ED in 2010 by Vardi et al. due to its potential to promote neovascularization in the myocardium (15, 16). LIEST has also been

recognized to increase nitric oxide synthesis in penile tissue and support stem cell proliferation (17). Multiple meta-analyses have suggested that LIEST is an effective treatment for erectile dysfunction, resulting in an improvement in the erectile function domain scores of the International Index of Erectile Function (IIEF) and may play a role not only in vasculogenic erectile dysfunction (neoangiogenesis) but also in neurogenesis (18, 19) (Figure-3).

However, despite the promising results, this literature review suggests that there is a lack of robust data on the use of LIEST for erectile dysfunction, regardless of etiology. This is because the researches have small samples, with varied treatment protocols (number, time and interval between sessions and association or not with oral therapy for ED), limited follow-up, heterogeneity of devices and energy configuration and applied frequency, divergences regarding the application sites, creating an enormous challenge for data interpretation and exclusion of biases making it difficult to draw firm conclusions about the effectiveness of LIEST (Figure-4).

We hope, through this review, to point out which concepts are already consolidated and which paths we still need to advance.

MATERIALS AND METHODS

We performed a review about the role of shockwave therapy for ED with a bibliographic search on Pubmed restricted to publications from 2010 onwards, using key expressions as “low-intensity extracorporeal shock wave therapy”, “erectile dysfunction” and “randomized controlled trial”. The literature search was carried out independently by VR, SM and FL and consensus on article selection was reached through open discussion. The review included all references to relevant studies and full-text articles in peer-reviewed journals that evaluated the impact of LIEST on erectile dysfunction of any etiology. The present review only included randomized clinical trials, systematic reviews or meta-analyses with a single exception - a cases series - due to its notorious relevance.

Figure 2 - The image reveals the physical concept related between low-intensity shock wave transmission, the shape of the transducer and its tissue interaction. Focal and radial waves can complement each other. While the radial wave is suitable for treating large areas, the focused shock waves can be concentrated deep within the body. In urology, the most modern devices usually emit focal waves through linear transducers, contemplating a larger treatment area in a shorter session time.

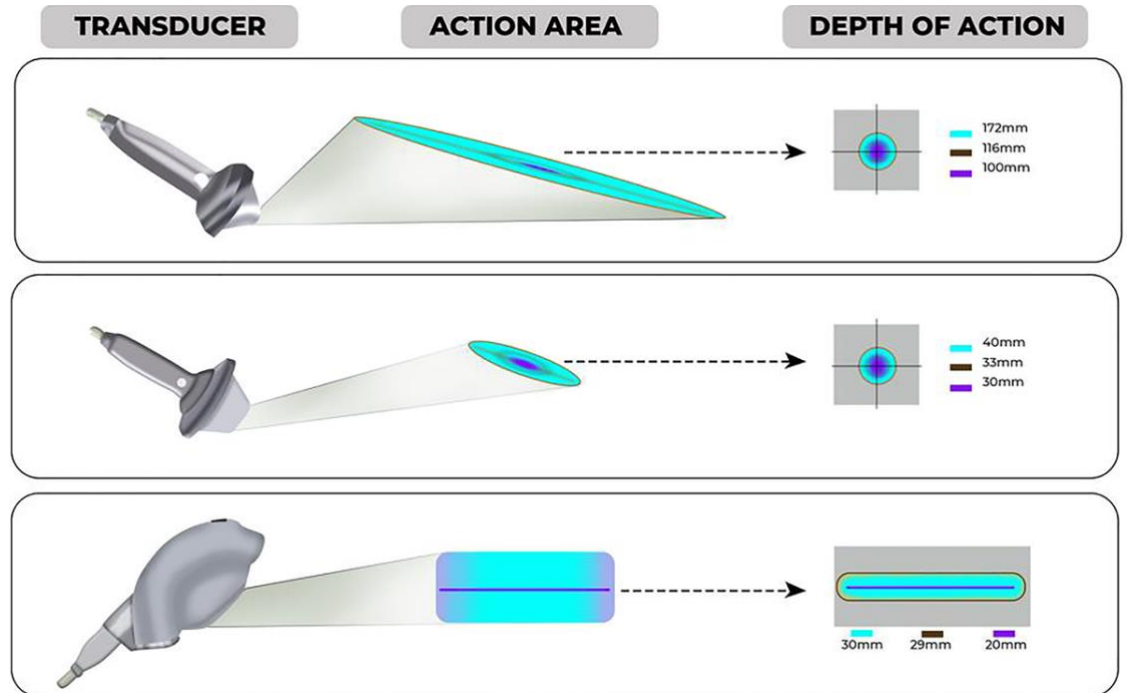


Figure 3 - The schematic drawing demonstrates the effect of LIEST at the microscopic level, leading to tissue damage (injury to the vascular endothelium) which, in a second moment, promotes the release and circulation of inflammatory mediators such as - vascular endothelial growth factor (VEGF) - inducers of angiogenesis.

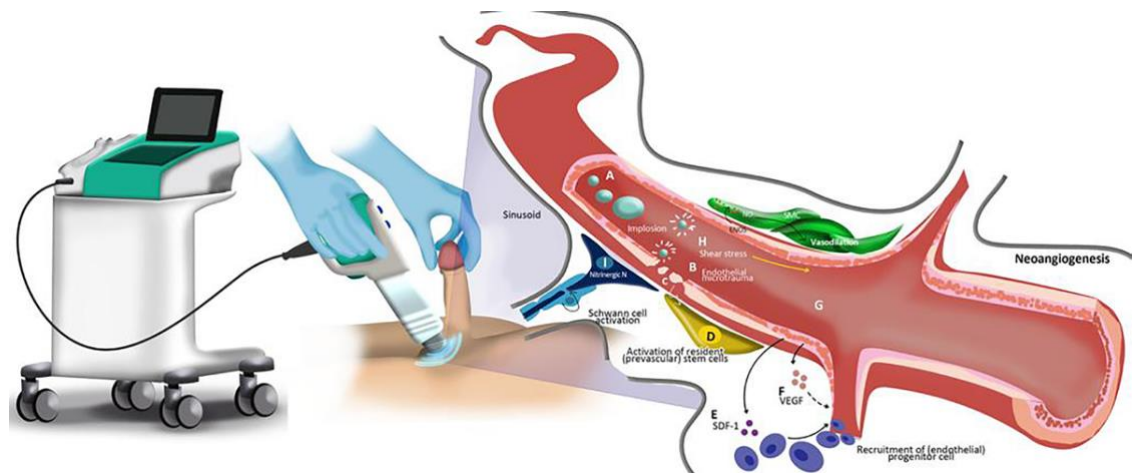


Figure 4 - The figure demonstrates the main limitations to LIEST identified in the selected studies during this review. All these aspects altogether prevent, until the present moment, the production of articles of greater scientific relevance.



We included only papers published in English and excluded all case reports, editorials, and opinions of specialists.

RESULTS

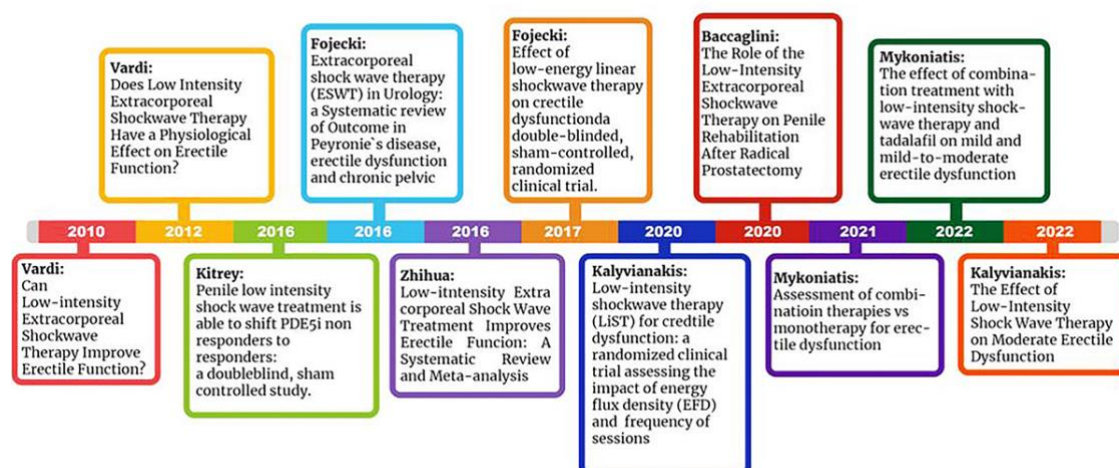
In this section we will reveal the findings of the present review. In Figure-5 we can observe the timeline of the selected articles.

LIEST AND THE ERECTILE FUNCTION - FROM VARDI 2010 TO THE PRESENT: WHAT DO WE KNOW?

Vardi et al. (16) were the first to investigate the use of low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LIEST) for the treatment of vasculogenic ED. The aim of this initial study was to evaluate the effectiveness of LIEST in men with erectile dysfunction who had previously responded to oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Twenty men with vasculogenic erectile dysfunction with IIEF -

erectile dysfunction domain scores between 5 and 19 and abnormal nocturnal penile tumescence parameters were evaluated. Five distinct sites on the penile shaft and crura were treated with LIEST. Through sexual function questionnaires, nocturnal penile tumescence parameters, penile and systemic endothelial function tests, erectile function was assessed at screening and also one month after the completion of the two therapy sessions. At the 3- and 6-month follow-up visits, the IIEF questionnaire was completed. At the 1-month follow-up, all men had significant increases in IIEF domain scores, which remained constant through 6 months. In addition, significant increases in erection duration and penile rigidity were observed, as well as improvements in penile endothelial function. After a 6-month follow-up, ten men no longer needed the PDE5-I medication. No pain was reported as a result of treatment, and no adverse events were observed during the follow-up period. This was the first study to evaluate the effectiveness of

Figure 5 - Schematic drawing showing the timeline of the papers of LIEST studied in this review.



LIEST for ED (16). This method was successful and well tolerated, suggesting a physiological effect on cavernous hemodynamics, a potential to improve erectile function and help with penile rehabilitation without the use of ongoing medications. Although the short-term results were encouraging at the time, we know that there is still a long way to go.

Continuing the investigation, two years after the first publication, Vardi et al. (20) returns with another study, seeking to answer an important question: would LIEST bring any benefit to the group of patients with ED still responsive to oral therapy? To shed light on this topic, he aimed to examine the clinical and physiological effects of LIEST in men with organic erectile dysfunction who were responsive to phosphodiesterase type 5 inhibitors. After a one-month washout period, 67 men were randomly assigned to receive 12 extracorporeal low-intensity shock wave therapy sessions, or sham therapy. Using validated sexual function questionnaires and veno-occlusive tension gauge plethysmography, erectile function and penile hemodynamics were examined before initial therapy and one month after final treatment. In the treated group, the IIEF increased considerably more than in the sham treatment group. Furthermore, 19 men in the treated group who originally could not achieve erections sufficient

for penetration were able to do so after therapy, whereas none of the men in the placebo group were able to do so. Penile hemodynamics improved in the treatment group but not in the placebo group. No participants reported experiencing any unwanted effects or discomfort (20). This was the first randomized, double-blind, simulation-controlled study to demonstrate that LIEST has a short-term beneficial clinical and physiological effect on erectile function even in men who respond to oral treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors. At the time, the applicability, tolerability, and potential rehabilitative properties of this treatment made it a viable new alternative therapy for men with ED.

In an interesting study, performed by Kitrey and his group, a simulation-controlled investigation of the effect of low-intensity shock wave penile treatment on patients unable to engage in sexual intercourse using PDE5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) was carried out (21). This prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study was conducted in men with vasculogenic erectile dysfunction who discontinued PDE5i treatment due to lack of efficacy (21). With PDE5i, all patients had an erection hardness score of 2 or less. 37 subjects were treated with low-intensity shock waves (12 sessions of 1,500 pulses of 0.09 mJ/mm² at 120 pulses per minute) and 18

Table 1 - Data summary.

Author	Design	N	Device	Energy	Protocol	Session
Vardi et al., 2010 (16)	Case Series	20	Omnispec ED1000 electrohydraulic device - Medispec	0.09 mJ/mm ²	- 300 pulses per treatment point. - frequency of 120p/min.	>>> 2x/wk for 3 weeks >>> 3 week interval >>> 2x/wk for 3 weeks
Vardy et al., 2012 (20)	Randomized, double-Blind, sham controlled study	60	Omnispec ED1000 electrohydraulic device - Medispec	0.09 mJ/mm ²	- 300 pulses per treatment point - frequency of 120p/min. Or Sham group	>>> 2x/wk for 3 weeks >>> 3 week interval >>> 2x/wk for 3 weeks
Kitrey et al., 2016 (21)	Randomized, double-blind, sham controlled study	53	Omnispec ED1000 electrohydraulic device - Medispec	0.09 mJ/mm ²	- 300 pulses per each 5 treatment point - frequency of 120p/min. Or Sham group	>>> 2x/wk for 3 weeks >>> 3 week interval >>> 2x/wk for 3 weeks
Fojecki et al., 2017 (22)	Systematic review	238	Depending on the selected study	Depending on the selected study	Depending on the selected study	Varying according to the selected study
Zhihua et al., 2016 (23)	Systematic review /Meta-analysis	833	Depending on the selected study	Depending on the selected study	Depending on the selected study	Varying according to the selected study
Fojecki et al., 2017 (24)	Randomized, double-blinded, sham-controlled study	118	FBL10, Richard-Wolf GmbH,	0.09 mJ/mm ²	- 300 pulses per treatment point at penile shaft - 150 pulses per treatment point at each crura - frequency of 300p/min Or Sham group	>>> 1x/wk for 5 weeks >>> 4 week interval >>> 1x/wk for 5 weeks

Kalyvianakis et al., 2019 (25)	Randomized, four parallel arms, open-label study	89	ARIES 2 Smart focus probe – Dornier	0.05mJ/mm ² (Groups A and B) 0.10 mJ/mm ² (C and D)	-1000 pulses per penile treatment point and crura plus; - 500 pulses to the left and right proximal penile shaft. Frequency 640p/min (Groups A and B) Frequency 300 p/min (Groups C and D)	>>> 2 or 3x/wk for 12 weeks >>> no interval
Baccaglioni, 2020	Randomized, two parallel arms, open-label study	77	Renova	0.09 mJ/mm ²	- 600 pulses per treatment point at penile shaft plus - 150 pulses per treatment point at each crura - frequency of 300p/min.	>>> 1x/wk for 8 weeks after radical prostatectomy
Mykoniatis, 2021	Systematic review /Meta-analysis	3853	Depending on the selected study	Depending on the selected study	Depending on the selected study	Varying according to the selected study
Mykoniatis, 2022	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	50	-	0.09 mJ/mm ²	-	>>> 2x/wk for 3 weeks >>> no interval
Kalyvianakis, 2022	Double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial	67	ARIES 2 Smart focus probe - Dornier	0.09 mJ/mm ²	- Total of 5000 pulses delivered at the corpora cavernosa, to the crura cavernosa and to the penile hila. - Frequency 300 p/min	>>> 2x/wk for 6 weeks

patients were treated with a sham probe. 54.1% of patients in the LIEST group and 0% of patients in the placebo group achieved an erection strong enough for vaginal penetration. According to changes in International Index of Erectile Function-Erectile Function (IIEF-EF) scores, treatment was beneficial in 40.5% of men receiving shockwave treatment but in none in the placebo group ($p = 0.001$). 56.3 percent of patients treated with shockwaves after placebo therapy achieved an erection sufficient for penetration ($p < 0.001$). As conclusions of this article, they observed that LIEST was beneficial even for patients with severe erectile dysfunction who did not react to PDE5i. As remarkable information in this publication, we should keep that about half of the patients submitted to LIEST were able to achieve an erection strong enough for penetration after treatment with PDE5i (21).

Expanding the range of possibilities for using shockwave therapy Fojecki conducted an important study analyzing the possible use of LIEST in Peyronie's Disease and Chronic Pelvic Pain (22). This research aimed to analyze high quality evidence studies on the use of LIEST for urological diseases. The bibliographic search included EMBASE, Medline and PubMed databases, looking for randomized and controlled studies. The systematic review was performed according to PRISMA principles. At the time, 10 studies were identified for three urological indications: erectile dysfunction, Peyronie's disease and chronic pelvic pain. Four ED studies including 337 participants were considered and, according to IIEF-EF and EHS data, LIEST had a substantial favorable effect on PDE-5i responders. Two of the three Peyronie's disease (PD) studies comprising 238 patients revealed a reduction in pain, although neither penile deviation nor plaque size changed significantly. Three studies involving 200 men and persistent pelvic pain (CPP) found improvements on the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). In terms of treatment approaches and outcome measures, there was substantial heterogeneity between studies, making it difficult to compare results, but the authors should be congratulated for their broad view and foresight in applicability of LIEST (22).

Returning to our focus, previous research has shown LIEST to be an effective treatment for ED. But did all studies in the literature corroborate the prior evidence and effectiveness of LIEST? And what would be clinical efficacy? In the lines below we will add some interesting information to improve your clinical judgment.

Zihua Lu et al, together with collaborators including Tom F. Lue, provided an overview of the literature in 2016, through a meta-analysis that consolidated some relevant aspects of the therapy through a scientific compilation of studies that suggested that LIEST could significantly improve the IIEF and EHS of patients with erectile dysfunction. To this end, a complete search in the PubMed and Embase databases was carried out with data up to November 2015 (23). Patients with erectile dysfunction were included in the studies and the IIEF and the EHS were the most used instruments to assess therapeutic efficacy (23). From 2005 to 2015, 14 surveys including 833 individuals undergoing therapy were compiled and synthesized. Seven surveys were randomized clinical trials (RCTs), with the important bias that in these publications the types of machines, configurations, and application protocols varied among themselves. Regardless of the foregoing, the meta-analysis demonstrated that LIEST can significantly increase IIEF and EHS with at least three months of proven therapeutic efficacy, with therapeutic efficacy for individuals with mild to moderate ED being superior to that of patients with severe ED or the presence of comorbidities. Another striking point of the study was that the energy flux density, the number of shock waves per session and the duration of the LIEST treatment were directly related to the clinical result, i.e., the greater the energy applied, the better the effect seemed to be. Regardless of differences in LI-ESWT configuration factors or treatment procedures, most of these investigations demonstrated positive results, and thus, these findings would indicate that LIEST would have the potential to considerably increase the IIEF and EHS of patients with ED, bringing greater confidence in the use of the method. Naturally, the authors point out that the release of robust evidence from more RCTs and longer-term follow-up would further increase confidence in the use

of LIEST and that, therefore, it should go down the path of drawing more robust conclusions.

Advancing in knowledge, in 2017 Fojecki returned with this paper that raised questions about the effectiveness of LIEST (24). The aim here, once again, was to investigate the effectiveness of LIEST in the treatment of erectile dysfunction, and for this purpose, the study included 126 men with erectile dysfunction with an IIEF score below 25. These participants were separated into two groups, with one group receiving LIEST once a week for five weeks and the other receiving a placebo. After a four-week hiatus, both groups undergo five weeks of active treatment once a week. At baseline, after 9 weeks, and after 18 weeks, participants completed the IIEF, EHS, Sexual Quality of Life-Men, and the Satisfaction Inventory for Erectile Dysfunction. The primary outcome was an increase of at least five points in the IIEF-EF score (clinical efficacy), and the secondary outcome was an increase in the EHS score. In the sham group, the mean IIEF-EF score increased from 11.5 at baseline to 13.0 after five sessions and 12.6 after 10 sessions, while in the LIEST group, the mean IIEF-EF score increased from 10.9 at the beginning to 13.1 after five sessions and 11.8 after 10 sessions (24). This study concluded that LIEST has no clinically significant effect on erectile dysfunction.

In 2020, Kalyvianakis presented a concept that urologists have little mastered: energy flux density (EFD) (25). This is a fundamental concept which, until now, has not been studied in relation to LIEST for erectile dysfunction and that must be understood by urologists. The amount of energy distributed according to the focal area must be known to allow a treatment schedule that contemplates the entire corpora cavernosa and crura with the same amount of energy and not occasionally sparsely, with energies distributed in a dispersed way, and with a total load of energy per point varying from point to point. In this interesting study, he examined the efficacy and safety of 12 treatment sessions at EFD 0.05 versus 0.10 mJ/mm² when applied twice or three times a week (25). Patients using PDE5 inhibitors with vasculogenic erectile dysfunction were randomized into four groups to receive 12 sessions of LIEST. Group A (n = 24) received two sessions per week with

an EFD of 0.05 mJ/mm²; Group B (n = 24) received three sessions per week with EFD of 0.05 mJ/mm²; Group C (n = 24) received two sessions per week with EFD of 0.10 mJ/mm²; and Group D (n = 25) received three sessions per week with an EFD of 0.10 mJ/mm². IIEF-EF, clinical findings, and triplex doppler ultrasonography findings were employed to assess erectile function. A total of 89 patients completed the 6-month follow-up assessment, and in all four groups, improvement was identified in terms of the mean IIEF-EF score. It is worth noting that there were no statistically significant differences between the frequency of sessions, but a trend towards greater efficacy was observed with EFD 0.10 mJ/mm² (a greater quantity), although without statistical significance. It is critical here that the study was carried out without a control group, but bringing an interesting aspect that patients can equally benefit from two or three therapy sessions per week and, if provided with a higher energy flow (EFD of 0.10 mJ/mm²), in theory, would produce superior effects.

After this initial compilation of the literature, we have reached an exciting point in our analysis. Considering the recently demonstrated benefits of applying LIEST in vasculogenic ED, expectations arise regarding its possible applicability in penile rehabilitation. Would there be space? Would it make sense even when dealing with a dysfunction with a neurogenic component? Given the role of LIEST in angiogenesis and neurogenesis, it is believed that this therapy may be of benefit in the treatment of prostatectomy-induced ED (26). The objective of the study of Baccaglini et al. (27) was precisely to evaluate the response to the early introduction of phosphodiesterase-5 inhibitors in association with LIEST in patients after radical prostatectomy. In this robust randomized clinical trial, the authors performed two parallel arms with an allocation ratio of 1:1. Immediately after removal of the transurethral catheter, both groups received tadalafil at a dose of 5 mg/day, and the experimental group received 2,400 shocks/session-week distributed over four penile areas (27). The primary clinical endpoint was a 4-point difference in favor of the experimental group based on IIEF-5. 92 men were enrolled in the study between September 25, 2017, and December 3,

2018, and when comparing the final mean IIEF-5 scores of the two groups, a significant difference was observed ($P = 0.006$). However, the main clinical endpoint requiring a 4-point difference between the arms has not yet been reached, and therefore, in terms of clinical benefit, the use of LIEST for penile rehabilitation remains uncertain.

As we know, an ocean of ED therapies has emerged in recent years. But would they together offer a synergy capable of improving overall efficiency? Surfing a wave in search of evaluating whether monotherapy versus combinations of therapies would present better results, we found in an important paper by Mykonatis and his group (28). The study aimed to determine whether different combined treatments for ED are associated with better outcomes than first-line monotherapy for erectile dysfunction in subgroups of individuals with erectile dysfunction. To this end, a search of randomized clinical trials in MEDLINE, the Cochrane Library, and Scopus was carried out, considering studies up to October 10, 2020, and taking into account the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) criteria. Separate analyses were conducted for the mean change in the IIEF score from baseline and the number of adverse events by treatment modality and patient subgroup. The authors identified 44 studies involving 3,853 men with a mean age of 55.8 years. As conclusions, we emphasize that this study revealed that the combination of PDE5 inhibitors and antioxidants improved erectile dysfunction without increasing adverse effects (28). PDE5 inhibitor treatment with daily tadalafil, shock waves, or a vacuum device was associated with even greater improvement; however, it was difficult to extract the participation of each of the treatments in the overall efficacy. Still, the data presented indicate that combination therapy is safe, associated with better outcomes, and should be considered a first-line treatment, especially for refractory, complex, or difficult-to-treat ED.

Coming to the end, during our selection of publications, we identified another important paper, published in 2022 in the *Journal of Sexual Medicine* that we believe is worth mentioning (29). In it, Mykonatis conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial in-

volving 50 patients to determine the efficacy and safety of combination therapy using LIEST and tadalafil in the treatment of mild to moderate vasculogenic erectile dysfunction. Patients were divided into two groups, with one group receiving LIEST twice a week for three weeks and tadalafil once daily for four weeks, and the other group receiving LIEST and a placebo. The primary outcome measure was the change in the IIEF-EF domain score from baseline three months after treatment. Erectile function was also assessed at one and six months. The number of patients who achieved a minimal clinically important difference in IIEF-EF, as well as the safety of the combination therapy, were also evaluated, and the results showed that combination therapy with LIEST and tadalafil led to a statistically significant improvement in IIEF-EF scores at three and six months compared to LIEST monotherapy (29). The number of patients achieving a minimal clinically important difference in the IIEF-EF also significantly increased in the combination therapy group at three months. No adverse events were reported during the study, and as described, the findings strongly suggest that LIEST and tadalafil combination therapy may be more effective in improving erectile function in patients with mild or mild to moderate vasculogenic ED than LIEST monotherapy. Certainly, more research on this topic must be carried out to confirm these results, but it seems that an important question begins to be answered here.

Closing our sequence of articles, in this last, unprecedented, and recent study produced by Dimitrios Kalyvianakis and his group, we were presented with the first double-blind, randomized, and placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of LIEST in patients with moderate ED (30). Seventy patients in the presence of moderate vasculogenic ED underwent a 1-month PDE5 inhibitor washout period, documented with a score between 11 e 16 on the IIEF. These selected patients were randomized to receive 12 sessions of LIEST (35 patients) or sham therapy (35 patients) twice a week (30). At the end, the authors demonstrated that in patients with moderate erectile dysfunction, twelve sessions of LIEST twice a week for six weeks using a treatment plan of 5000 pulses with an energy flux density of 0.09 mJ/

mm² and frequency of 5 Hz are highly recommended. The machine used was an ARIES 2TM probe with Smart Focus. In this important clinical trial, it was observed that more than two-thirds of patients who performed LIEST sessions twice a week for 6 weeks had a clinically significant difference in IIEF. With this, we compose one more evidence that a standardized treatment can produce effective and promising results in the short term.

CONCLUSIONS

We are taking our initial steps towards an adjunctive treatment for ED that appears to be effective and safe. Despite the great enthusiasm with the new therapy, the present literature indicates that we are not yet facing the discovery of gunpowder in terms of the treatment of erectile dysfunction. We must remain optimistic but cautious until a larger volume of studies of higher quality allow us to establish which patient profile, type of energy, and ideal application protocol will achieve clinically satisfactory results. There will certainly be clinical space for LIEST, but as we are dealing with a new technology with fleeting and short-term results, we must clarify in detail these related aspects to our patients, making a transparent and shared decision. LIEST seems to be here to stay, but there is still a long way to go.

ACKNOWLEDGEMENTS

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

- Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock wave technology and application: an update. *Eur Urol.* 2011;59:784-96.
- Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med.* 2007;120:151-7.
- Korfage IJ, Pluijm S, Roobol M, Dohle GR, Schröder FH, Essink-Bot ML. Erectile dysfunction and mental health in a general population of older men. *J Sex Med.* 2009;6:505-12.
- Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA.* 2011;306:1205-14.
- Tal R, Valenzuela R, Aviv N, Parker M, Waters WB, Flanigan RC, et al. Persistent erectile dysfunction following radical prostatectomy: the association between nerve-sparing status and the prevalence and chronology of venous leak. *J Sex Med.* 2009;6:2813-9.
- Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, et al. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95:2397-407.
- Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62:418-30.
- Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004;16(Suppl 1):S4-7.
- Hatzichristou D, d'Anzeo G, Porst H, Buvat J, Hennes G, Rossi A, et al. Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of erectile dysfunction during a 6-month observational study (EDATE): impact of patient characteristics and comorbidities. *BMC Urol.* 2015;15:111.
- Teloken P, Mesquita G, Montorsi F, Mulhall J. Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. *J Sex Med.* 2009;6:2032-8.
- Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol.* 2016;50:123-7.
- Abu-Ghanem Y, Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Penile low-intensity shock wave therapy: a promising novel modality for erectile dysfunction. *Korean J Urol.* 2014;55:295-9.
- Chung E, Cartmill R. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. *BJU Int.* 2015;115(Suppl 5):46-9.
- Bechara A, Casabé A, De Bonis W, Nazar J. Efectividad de las ondas de choque de Baja intensidad (LISW) en varones con disfunción eréctil (DE) no respondedores a IPDE5. estudio piloto [Effectiveness of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on patients with Erectile Dysfunction (ED) who have failed to respond to PDE5i therapy. A pilot study]. *Arch Esp Urol.* 2015;68(2):152-60. Spanish.

15. Becker M, Goetzenich A, Roehl AB, Huebel C, de la Fuente M, Dietz-Laursonn K, et al. Myocardial effects of local shock wave therapy in a Langendorff model. *Ultrasonics*. 2014;54:131-6.
16. 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. *Eur Urol*. 2010;58:243-8.
17. Tara S, Miyamoto M, Takagi G, Kirinoki-Ichikawa S, Tezuka A, Hada T, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy improves microcirculation blood flow of ischemic limbs in patients with peripheral arterial disease: pilot study. *J Nippon Med Sch*. 2014;81:19-27.
18. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol*. 2011;60:1010-6.
19. Lin G, Reed-Maldonado AB, Wang B, Lee YC, Zhou J, Lu Z, et al. In Situ Activation of Penile Progenitor Cells With Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy. *J Sex Med*. 2017;14:493-501.
20. 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. *J Urol*. 2012;187:1769-75.
21. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol*. 2016;195:1550-5.
22. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J Urol*. 2017;35:1-9.
23. 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. *Eur Urol*. 2017;71:223-33.
24. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*. 2017;14:106-12.
25. Kalyvianakis D, Mykoniatis I, Memmos E, Kapoteli P, Memmos D, Hatzichristou D. Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. *Int J Impot Res*. 2020;32:329-37.
26. Mense S, Hoheisel U. Shock wave treatment improves nerve regeneration in the rat. *Muscle Nerve*. 2013;47:702-10.
27. Baccaglioni W, Pazeto CL, Corrêa Barros EA, Timóteo F, Monteiro L, Saad Rached RY, et al. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*. 2020;17:688-94.
28. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Sokolakis I, Ouranidis A, Sountoulides P, Haidich AB, et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036337.
29. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Fournaraki A, Kalyvianakis D, et al. The Effect of Combination Treatment With Low-Intensity Shockwave Therapy and Tadalafil on Mild and Mild-To-Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*. 2022;19:106-15.
30. Kalyvianakis D, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Kapoteli P, Zilotis F, Fournaraki A, et al. The Effect of Low-Intensity Shock Wave Therapy on Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *J Urol*. 2022;208:388-95.

Correspondence address:

Luciano Alves Favorito, MD, PhD
 Rua Professor Gabizo, 104/201, Tijuca
 Rio de Janeiro, RJ, 20271-320, Brasil
 Telephone: +55 21 2264-4679
 E-mail: lufavorito@yahoo.com.br

ANEXO 5 – CARTA DE ACEITE



November 04, 2024

To:**Dr. Mathias Ferreira Schuh**

Department of Urology, Lagoa Federal Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Dear Dr. Schuh,

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "**SHOCK WAVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ERECTION DYSFUNCTION: HOW TO DEFINE CLINICAL OUTCOMES? A COMPARISON BETWEEN PENILE DOPPLER ULTRASOUND AND A NEW VISUAL ERECTION HARDNESS SCORE (V-EHS) DURING A BLINDED, SHAM-CONTROLLED TRIAL**" in its current form for publication in the International Braz J Urol.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the International Braz J Urol, we look forward to your continued contributions to the Journal.

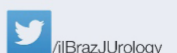
Sincerely,


Luciano Alves Favorito, MD, PhD

Editor in Chief, International Braz J Urol

CONTACT

Rua Real Grandeza, 108 - Sl. 101, Real Medical Center - Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, 22281-034
Telephone: + 55 21 2246-4003 | E-mail: brazjurol@brazjurol.com.br

www.intbrazjurol.com.br

ANEXO 6 – ARTIGO SUBMETIDO**SHOCK WAVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ERECTION DYSFUNCTION:
HOW TO DEFINE CLINICAL OUTCOMES? A COMPARISON BETWEEN PENILE
DOPPLER ULTRASOUND AND A NEW VISUAL ERECTION HARDNESS SCORE
(V-EHS) DURING A BLINDED, SHAM-CONTROLLED TRIAL.**

Mathias Ferreira Schuh¹ MD, (ORCID0000-0003-1820-4565)

Rodrigo Ribeiro Vieiralves¹ MD, MSc, PhD (ORCID 0000-0003-4745-0319)

Luciano Alves Favorito^{1,2} MD, MSc, PhD (ORCID 0000-0003-1562-6068)

1. Department of Urology, Lagoa Federal Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil,

2. Urogenital Research Unit, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil.

ACNOWLEDGMENTS

All authors declare that they have no conflicts of interest.

This study was supported by grants from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – Brazil) and the Rio de Janeiro State Research Foundation (FAPERJ).

Corresponding Address:

Luciano Alves Favorito

Rua Professor Gabizo, 104/201 - Tijuca - Rio de Janeiro -RJ - Brazil

CEP: 20271-320

Telephone number: 55(21) 22644679

Fax number: 55(21) 38728802

E-mail: lufavorito@Yahoo.com.br

Abstract – 400

Word count - 3352

Abstract

BACKGROUND: In the last decade, several studies have proven the effectiveness of low-intensity shock waves (LI-ESWT), but with several factors that make it difficult to carry out systematic reviews.

AIM: To demonstrate the effectiveness of LI-ESWT and define the best tool for routine clinical assessment of erectile dysfunction.

METHODS: Twenty-one participants with purely vasculogenic erectile dysfunction were selected and randomized to LI-ESWT or placebo. All patients underwent evaluation with The International Index of Erectile Function (IIEF-5), V-EHS (new visual scale), and standardized penile doppler ultrasound before and after shock wave therapy.

OUTCOMES: LI-ESWT has proven effective in the treatment of moderate erectile dysfunction, and the new V-EHS has demonstrated greater accuracy than Doppler in the diagnosis and follow-up of erectile dysfunction.

RESULTS: Using the IIEF-5 as a control tool, we observed a clinical response after 1 month, with a greater increase in the shock wave therapy arm of +3.21 points compared to + 0.57 in the sham group. At six months, the treated group showed a mean increase of 4.71 points compared to baseline ($p = 0.006$), while those who received sham therapy had a decrease (case = +4.71 points vs. sham control = -1.0, $p = 0.006$). Based on this observed difference, we performed a comparative analysis between the V-EHS and penile doppler ultrasound to observe whether the test results corroborated the IIEF-5 findings. The correlation between V-EHS and IIEF-5 in the therapy group in the pre-therapy period was strong ($r = 0.816$, $p < 0.001$), and at 6 months it increased to very strong ($r = 0.928$, $p < 0.001$). Penile Doppler ultrasound did not show the same correlation strength with IIEF-5, presenting a moderate correlation at 6 months (Pearson correlation score = 0.540), as also demonstrated in the ROC curve through the V-EHS AUC = 0.963 ($p = 0.001$) vs. Doppler AUC = 0.713 ($p = 0,290$).

STRENGTHS AND LIMITATIONS: The main strengths of the present study are the blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial and the comparison between penile Doppler and a new visual classification for erection hardness score. The limitations are the number of patients and the short follow-up.

CONCLUSIONS: LI-ESWT has proven effective in the treatment of moderate vasculogenic erectile dysfunction, with optimal results at 6 months. The new V-EHS offers a simple, reliable and reproducible assessment of erectile function.

KEYWORDS: extracorporeal shock wave therapy; erectile dysfunction; erection hardness score visual scale; penile doppler ultrasound.

INTRODUCTION

Erectile dysfunction (ED) is a common condition that affects approximately 18 million men in the United States. It is characterized by the persistent inability to achieve or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual activity, which significantly affects the quality of life (1). Among the current treatment options, low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LI-ESWT) has shown good results. Many studies and international guidelines recommend it as an extra treatment for men with mild to moderate vasculogenic erectile dysfunction. (2,3)

This new therapy emerged with the hope of being the only modality capable of acting directly on the pathophysiology of ED, offering remodeling of the erectile tissue and, therefore, some degree of recovery of erectile function by promoting neovascularization, which has a positive effect on penile hemodynamics (2-4). However, like all new technologies especially those involving highly technical aspects such as new devices and different types of energy, along with physical aspects that are not familiar to the urologist's routine this therapy requires time and continuous verification to gain the trust of doctors necessary for recommending it (4).

In this scenario, finding tools that allow clinicians to ensure the results obtained from this new treatment modality can be considered a turning point in the certification of this technology and in the safety of the method's indication. Since the validation of the Erection Hardness Score by Dr. John Mulhall and colleagues in 2007, this functional score has been extensively used in clinical practice (5). However, the lack of standardization in studies aimed at evaluating the improvement of erectile dysfunction after shock wave therapy is notorious. The established use of the IIEF-5, in addition to the EHS and penile Doppler ultrasound, has been conducted without standardization to determine which parameters demonstrate the most accurate results (6-8). Despite the recognition of both the EHS and penile Doppler ultrasound as established tools in the evaluation of patients with erectile dysfunction, the absence of a visual scale for the EHS and the lack of standardization in penile Doppler protocols complicates the interpretation of results. Recent efforts have been published in the sexual medicine literature to address this need for standardization (9-12).

In the present study, we observed the effects of shock wave therapy using the International Index of Sexual Function in its summarized version (IIEF-5) as a control parameter to verify the correlation of the results obtained through penile Doppler and an evaluation of a new visual scale for the Erection Hardness Score (visual erection hardness score – V-EHS). Our hypothesis is that the LI-ESWT improves mild and moderate ED. We aim to

prospectively evaluate the efficacy of low-intensity shockwave therapy in patients with mild and moderate ED.

METHODS

The present study was approved according to the ethical standards of the hospital's institutional committee on experimentation with human beings. We implemented a 2-arm stratified single-blinded randomized controlled clinical trial to determine the impact of sham versus LI-SWT on erectile function (IRB: 72872821.5.0000.5259). We confirm that all methods used in this paper were carried out in accordance with relevant guidelines and regulation in compliance to the declaration of Helsinki.

Data were collected between June 2022 and March 2024. The initial selection of patients was according to the baseline clinical complaint of erectile dysfunction and the presence of moderate erectile dysfunction based on the validated International Index of Erectile Function questionnaire (IIEF-5 - 8 to 21) in use of tadalafil 5 mg daily. All pre-selected patients were referred for the Visual Erection Hardness Score (V-EHS), which is derived from the original EHS (5) with the inclusion of some modifications that are described in the Figure 1 and dynamic Doppler ultrasonography of the penis in order to confirm the presence of vasculogenic erectile dysfunction.

The criteria used in the positive determination of vasculogenic ED were: clinical history with cardiovascular risk factors and penile doppler ultrasound with peak systolic velocity (PSV) < 30 cm/s, end-diastolic velocity (EDV) > 5 cm/s, or cavernous resistance index (RI) $< 0,9$. The V-EHS and penile doppler ultrasound evaluations were performed during a pharmaco-induced erection test by recording the time after intracavernous injection of trimix - 0.3 ml (prostaglandin 20 mcg/ml + phentolamine 4 mg/ml + papaverine 25 mg/ml) using as a basis for a re-dose the visual rigidity score (V-EHS) (Figure 1). If, after 20 minutes, the patient did not achieve a consistently hard erection (V-EHS = 3), a second dose was administered with the same concentration and volume.

Patients were excluded in cases of: (1) unstable psychiatric condition, (2) previous history of e penile/urethral surgery, (3) proven hypogonadism and (4) severe erectile dysfunction. The protocol of the present study is observed in Figure 2. Patients were randomized in a ratio of 1:1 into two groups: case-low intensity shock wave therapy (n = 14) or control (sham group) (n = 7).

Our LI-ESWT protocol was performed in 12 sessions, twice a week, for 6 weeks. We used the electro-hydraulic generating unit with a focal shock wave source (Omnispec ED1000; Medispec, Germantown, MD, USA). For the shock wave therapy session, the patient remained lying down in a supine position, the penis was manually stretched, and a standard commercial gel normally used for ultrasound was applied to the entire area of interest. The shock waves

were distributed through the application probe to 8 sites: the distal, middle, and proximal penile shafts (both sides) and to the crura bilaterally, considering the final point of interest to be the corpora cavernosa and not only the penile shaft. Sessions consisted of 300 shocks for each treatment site (2,400/session) at an energy density of 0.09 mJ/mm² and a frequency of 160/min. For the sham group, the sessions occurred in a similar manner, with the application probe being applied in an identical manner and the sound reproduced by a speaker located attached to the generator. Patient monitoring was performed in the outpatient clinic at 1, 3, and 6 months with IIEF-5, penile Doppler ultrasound, and V-EHS.

The erection tests, the V-EHS assessment, and penile Doppler ultrasound were performed by the same examiner. Treatment success was defined as an improvement of 4 points or more in the IIEF-5, as it had greater clinical significance. All patients continued to use tadalafil 5 mg throughout the study protocol.

Statistical Analysis

The statistical analyses were performed using IBM SPSS, version 20. Data were presented in tables of means and standard deviations. A student's t-test for independent samples was used to statistically evaluate the differences between the Case and Sham groups for the quantitative interval variables. To evaluate the differences over time (pre, 1 month, 3 months, and 6 months) of the IIEF-5 and V-EHS scales, the nonparametric Friedman test was used, followed by Dunn's paired comparison tests. The differences between the Case and Sham groups at each time point of the IIEF-5 and V-EHS scales were verified using the Mann-Whitney test. To statistically evaluate the differences between groups, between assessments (pre, 1 month, 3 months, and 6 months), and the interaction between groups and assessments for the measurements of peak velocity of the right (r-PSV) and left (l-PSV) cavernous artery, the ANOVA technique for repeated measures was used, with a within-subject factor (repeated measure) and a between-subject factor. The within-subject factor was represented by the assessments, and the between-subject factor was represented by the groups. The significance level used as a criterion for acceptance or rejection in the statistical tests was 5% ($p < 0.05$).

The Pearson Correlation Index was used to determine the value of the correlation coefficient. The value of the correlation coefficient can range from - 1 to +1. The closer to -1, the stronger the negative correlation between the variables (negative correlation indicates that the higher the values of one variable, the lower the values of the other variable tend to be). The closer to + 1, the stronger the positive correlation between the variables (positive correlation

indicates that the higher the values of one variable, the higher the values of the other variable tend to be). Coefficient values close to 0 (zero) indicate an absence of correlation.

For ROC curve, area under the curve (AUCs) < 0.5 , between 0.5 and 0.7, between 0.7 and 0.8, and > 0.8 , the test was considered worthless, acceptable, good, or excellent, respectively. DeLong's empirical method was used to compare the AUC without a pairwise approach. All tests were 2-sided, and statistical significance was considered at a P value < 0.05 .

RESULTS

A total of 21 patients completed the protocol with 6 months of follow-up (6 patients in the sham group were excluded after initial recruitment because they missed more than one therapy sessions). The mean age of patients was 62.71 ± 9.38 years, and cardiovascular risk factors were common among participants in both groups (Table 1). The most frequent comorbidities are systemic arterial hypertension (57.1%), followed by type 2 diabetes mellitus (23.8%).

All data regarding IIEF-5 parameters, penile hemodynamic findings (PSV, EDF, and RI), and V-EHS pre-treatment at 1, 3, and 6 months are described in Table 1. The diagnosis of arterial insufficiency was made in all cases, with 3 patients in the treated group and 3 patients in the sham group requiring a re-dose of trimix to achieve their best erection quality.

Before the sessions of shock wave therapy, the group that would undergo treatment presented IIEF-5 of 14.29 ± 3.173 points and the control group (sham) 12.57 ± 2.507 points. After 1 month, the treated group presented IIEF-5 of 17.50 ± 6.430 and the control group (sham) 13.14 ± 4.670 ($p=0.149$). After 3 months, the treated group presented IIEF-5 of 18.86 ± 6.037 and the control group (sham) (12.43 ± 4.467) $p\text{-value} = 0.020$. Finally, at 6 months after low-intensity shock wave therapy, after 3 months of treatment, the treated group presented IIEF-5 of 19 ± 5.657 and the control group (sham) 11.57 ± 2.760 $p\text{-value} = 0.006$.

Before starting LI-ESWT, in the case group, there was a strong positive correlation between IIEF-5 and V-EHS ($r=0.816$, $p<0.001$), indicating that even before the procedure, erectile function was strongly associated with the new visual erectile function score. In this same period, the correlations between IIEF-5 and the systolic velocities of the right ($r=0.415$, $p=0.140$) and left ($r=0.217$, $p=0.455$) cavernous arteries were not statistically significant.

After 1 month of LI-ESWT, in the treatment group, the correlation between IIEF-5 and V-EHS increased to very strong ($r=0.945$, $p<0.001$). The correlation between IIEF-5 and the right cavernous artery was weak ($r=0.436$, $p=0.119$), and between IIEF-5 and the left cavernous artery was weak ($r=0.354$, $p=0.215$), both of which were not statistically significant. In the control group, the correlation between IIEF-5 and V-EHS was also strong and significant ($r=0.872$, $p=0.011$), but the correlations with the right ($r=0.348$, $p=0.445$) and left ($r=0.116$, $p=0.805$) cavernous arteries were not significant.

At 3 months, in the treatment group, the correlation between IIEF-5 and V-EHS remained very strong ($r=0.970$, $p<0.001$). The correlations between IIEF-5 and the systolic velocities of the right ($r=0.307$, $p=0.285$) and left ($r=0.476$, $p=0.085$) cavernous arteries were again not statistically significant. In the control group, the correlation between IIEF-5 and V-

EHS remained strong ($r=0.868$, $p=0.011$), and the correlations with the right ($r=-0.295$, $p=0.521$) and left ($r=-0.228$, $p=0.623$) cavernous arteries remained nonsignificant.

At 6-month final follow-up, in the treatment group, the correlation between IIEF-5 and V-EHS remained very strong ($r=0.928$, $p<0.001$). The correlation between IIEF-5 and the right cavernous artery was moderate ($r=0.510$, $p=0.062$), whereas the correlation between IIEF-5 and the left cavernous artery was weak ($r=0.404$, $p=0.152$). In the control (sham) group, the correlation between IIEF-5 and EHS remained strong and significant ($r=0.825$, $p=0.022$), but the correlations with the right ($r=0.124$, $p=0.791$) and left ($r=-0.331$, $p=0.468$) cavernous arteries were not significant.

The ROC curves for V-EHS and PSV based on clinical improvement in erectile function are shown in Figure 3. The AUCs for right and left PSV and V-EHS to discriminate clinical improvement from ED (4 or more points improvement in IIEF-5) were 0.713 ($p=0.035$), 0.574 ($p=0.290$), and 0.963 ($p=0.001$), respectively. V-EHS was rated as excellent, right PSV as good, and left PSV as acceptable in discriminating clinical improvement. Pairwise comparison of ROC curves showed a statistically significant difference between V-EHS and Doppler PSV ($p=0.0301$), with V-EHS showing a sensitivity of 100% and a specificity of 88.89% vs. 66.67% sensitivity and 77% specificity for penile Doppler USG.

DISCUSSION

The present study demonstrated a significant improvement in erectile function in patients treated with LI-ESWT for mild to moderate vasculogenic erectile dysfunction. This improvement was evidenced by a mean increase of 4.71 points in IIEF-5 six months after treatment, compared to a decrease of -1.0 points in the placebo group, as shown in previous literature demonstrating the short-term clinical efficacy of low-intensity shock waves in cases of mild to moderate vasculogenic erectile dysfunction (11,12). A previous review shows that LI-ESWT has the potential to promote tissue remodeling through neovascularization and partial recovery of erectile function (13). Although the efficacy of LI-ESWT is promising, the review also highlights a lack of standardization in terms of treatment protocols, including the applied energy, number of sessions, and application sites, factors that can influence the observed outcomes. Despite being an innovative therapy, LI-ESWT still lacks robust and higher-quality studies to consolidate its clinical indication (14-20). The present study employed a standardized protocol with 12 treatment sessions over six weeks, which may explain the consistency of the short-term results.

We observed a strong correlation between V-EHS and IIEF-5 in the shockwave group. On the other hand, penile Doppler only showed a moderate correlation with IIEF-5 over the same period, suggesting that V-EHS may be a more reliable predictor of erectile function in the context of ED therapies. Considering the findings described, the V-EHS presented greater accuracy (sensitivity and specificity) when compared to penile Doppler (PSV, EDF, and RI) in predicting the degree of erectile dysfunction and the presence of clinical improvement (or refractory ED) after low-intensity shock wave therapy.

These findings are consistent with a previous analysis (21-24), which compared EHS with penile Doppler in a study of patients treated with non-surgical therapy for ED. The study showed that EHS has predictive value similar to or even greater than Doppler in identifying patients with refractory ED, defined as failure to respond to non-invasive treatments such as sildenafil or alprostadil therapy. In our study, the AUCs for predicting clinical improvement in ED was higher for V-EHS (AUC=0.963) compared to Doppler, which corroborates previous findings (24).

We know that Penile Doppler ultrasound is widely regarded as a valuable tool for assessing penile hemodynamics, but its clinical utility has been questioned in some contexts. Our study demonstrated that penile Doppler did not show a high correlation with clinical

outcomes, as indicated by the low correlation coefficients with IIEF-5 after six months of treatment. This raises questions about the practical applicability of penile Doppler in certain therapeutic contexts, particularly in non-invasive treatments such as LI-ESWT, promoting the healthy question of whether the assessment of erection rigidity is not a more accurate form of assessment because, in addition to inferring the vascular factor, it also assesses the expansion of the tunica albuginea and possible geometric alterations that cause penile instability, such as EHS and now the new V-EHS (25, 26).

This debate is highlighted by studies like that of Morgado et al., which point to the lack of additional prognostic value provided by Doppler compared to the simpler intracavernosal injection test (27). While Doppler can provide detailed information about penile blood flow, it is often seen as overly complex and time-consuming, with little added value over a pharmaco-induced erection test in predicting treatment response to sildenafil or other oral therapies for ED. Additionally, the variability in Doppler protocols, such as the use of different vasoactive agents, doses, and time intervals, can result in false diagnoses, as observed in other studies, which report false-positive diagnosis rates of up to 47% for venous-occlusive dysfunction.

In contrast to penile Doppler, V-EHS is a simple and practical tool that can be easily applied by clinicians during a pharmacologically induced erection assessment. As the EHS has been validated in several studies, such as that of Mulhall et al. (5), which demonstrated that it is highly responsive and correlates well with other measures of erectile function, such as IIEF, we think that V-EHS may assume a very important practical parameter. Mulhall's study also highlights the ease of use of EHS in clinical trials, being a direct and reliable measure of penile rigidity without the need for specialized equipment or advanced technical skills exactly as the new V-EHS (5). Furthermore, unlike even the subjective evaluation by the patient through EHS, the new V-EHS is carried out entirely by the examiner himself, during the erection test, without the need for the patient's own perception.

The results of the presented here further reinforce the utility of V-EHS, suggesting that it may be an adequate substitute for penile Doppler in many clinical situations, particularly in the evaluation of patients undergoing therapies for erectile dysfunction, not only LI-ESWT. The simplicity and reproducibility of V-EHS, combined with its strong correlation with IIEF-5, make it a valuable tool for clinical practice, especially in resource-limited settings.

Although our results are encouraging, both regarding the efficacy of LI-ESWT and the use of V-EHS as an assessment tool, the lack of standardization across studies is a recurring issue. As highlighted before, there is an urgent need for greater standardization in terms of treatment protocols and evaluation methods so that clinical outcomes can be comparable and replicable. Future studies should focus on expanding sample sizes and standardizing treatment parameters, such as the LI-ESWT energy dose, number of sessions, and the intervals between them, as well as defining consistent protocols for evaluating outcomes with V-EHS. With the implementation of these measures and through the use of penile rigidometers, it will be possible to obtain more accurate results and further validate the preliminary results of this study, in addition to consolidating LI-ESWT as first-line therapy for moderate vasculogenic ED.

The present paper has some limitations: The small sample size limits the generalizability of the findings, as acceptance of LI-ESWT and the relatively short follow-up.

CONCLUSIONS

In the present study, low-intensity shockwave therapy was effective in the treatment of mild to moderate vasculogenic erectile dysfunction, with results observed from 1 month and optimized up to 6 months. The use of the new visual erection hardness score provides a simple, reliable, and reproducible assessment of erectile function and is therefore also a practical tool that allows the standardization of drug-induced erection testing.

REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2024. Available from: <http://www.uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>.
2. Smith M, Goldstein I, O'Reilly P, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2021;79(5):608-19.
3. Johnson L, Patel R, Smith R, et al. Current therapeutic options for erectile dysfunction. *Urology*. 2020;135:10-20.
4. Thompson R, Roberts M, Webb R, et al. The role of neovascularization in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2019;16(2):254-62.
5. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med*. 2007 Nov;4(6):1626-34.
6. Flores JM, West M, Mulhall JP. Efficient use of penile Doppler ultrasound for investigating men with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2024 Aug 1;21(8):734-739. doi: 10.1093/jsxmed/qdae070. PMID: 39091226.
7. Clark J, Smith R, Jones A, et al. Standardization of erectile dysfunction evaluation tools. *BJU Int*. 2022;130(1):9-15.
8. Williams C, Miller P, Adams R, et al. Shock wave therapy for erectile dysfunction: implications for clinical practice. *Urol Clin North Am*. 2020;47(3):379-85.
9. Doe J, Thompson H, White R, et al. Penile Doppler ultrasound in the evaluation of erectile dysfunction. *Urology*. 2021;153:67-72.
10. Green M, White S, Jones T, et al. Challenges in standardization of erectile dysfunction assessments. *Eur Urol Focus*. 2023;9(5):811-7.
11. 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. *Eur Urol*. 2010 Aug;58(2):243-8. doi: 10.1016/j.eururo.2010.04.004. Epub 2010 May 6. PMID: 20451317.
12. 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. *J Urol*. 2012 May;187(5):1769-75. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.117. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22425129.

13. Vieiralves RR, Schuh MF, Favorito LA. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction – a narrative review. *Int Braz J Urol.* 2023;49:428-40.
14. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol.* 2016;195:1550–1555.
15. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie’s disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J Urol.* 2017;35:1–9.
16. 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. *Eur Urol.* 2017;71:223–233.
17. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2017;14:106–112.
18. Kalyvianakis D, Mykoniatis I, Memmos E, Kapoteli P, Memmos D, Hatzichristou D. Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. *Int J Impot Res.* 2020;32:329–337.
19. Mense S, Hoheisel U. Shock wave treatment improves nerve regeneration in the rat. *Muscle Nerve.* 2013;47:702–710.
20. Baccaglini W, Pazeto CL, Corrêa Barros EA, Timóteo F, Monteiro L, Saad Rached RY, et al. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2020;17:688–694.
21. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Sokolakis I, Ouranidis A, Sountoulides P, Haidich AB, et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2036337.
22. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Fournaraki A, Kalyvianakis D, et al. The Effect of Combination Treatment With Low-Intensity Shockwave Therapy and Tadalafil on Mild and Mild-To-Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med.* 2022;19:106–115.
23. Kalyvianakis D, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Kapoteli P, Zilotis F, Fournaraki A, et al. The Effect of Low-Intensity Shock Wave Therapy on Moderate Erectile Dysfunction:

- A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *J Urol*. 2022;208:388–395.
24. Silva AC, Silva CM, Morgado A. Erection hardness score or penile Doppler ultrasound: which is a better predictor of failure of nonsurgical treatment of erectile dysfunction? *Sex Med*. 2023;11(2): qfad009. doi: 10.1093/sexmed/qfad009.
 25. Al Ansari A, Talib RA, Canguven O, Shamsodini A. Axial penile rigidity influences patient and partner satisfaction after penile prosthesis implantation. *Arch Ital Urol Androl*. 2013;85(3):138-42. doi: 10.4081/aiua.2013.3.138. PMID: 24085236.
 26. Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzoi K, Moreland RB, Krane RJ, Saenz de Tejada I, Goldstein I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part II--Clinical implications of penile buckling. *Int J Impot Res*. 1998;10(1):25-35. doi: 10.1038/sj.ijir.3900311. PMID: 9542687.
 27. Morgado A, Diniz P, Silva CM. Is there a point to performing a penile duplex ultrasound? *J Sex Med*. 2019;16(8):1574-80.

FIGURES

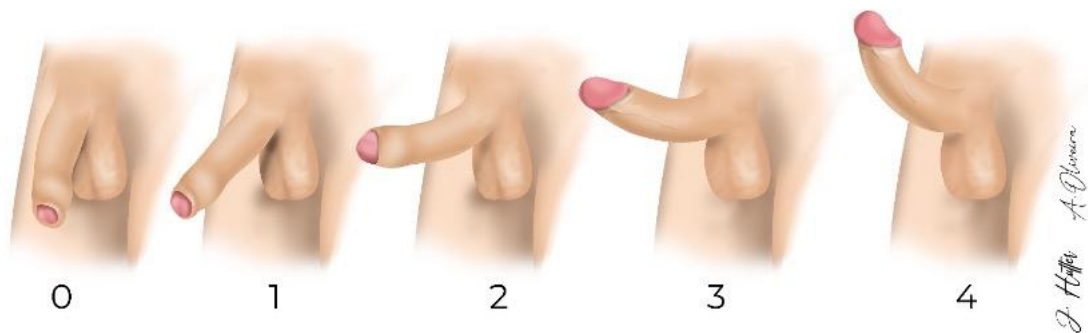


Figure 1 – The figure shows the Visual Erectile Hardness Score (V-EHS). This score is derived from the original Erectile Hardness Score (5) but some modifications are incorporated: 1) The patient does not subjectively score; 2) It presents a new image, facilitating the perception and differentiation between the stages; 3) The scale itself, as we see above, is differentiated according to the axial resistance that the penis supports, which is functionally and directly related to the penetrative capacity and 4) It allows standardizing the erection test and the time of the re-dose (which should be done if a consistently hard erection (>3) is not obtained). In the figure we can observe: 0: Penis does not enlarge; 1: Penis is larger but not hard; 2: The penis is hard, but not hard enough to resist an axial force - it bends under a manual pulling force = not consistently hard erection; 3: Penis is hard, not completely hard, but resists an axial force - does not bend under a manual pulling force = consistently hard erection; 4: Penis is completely hard and fully rigid.

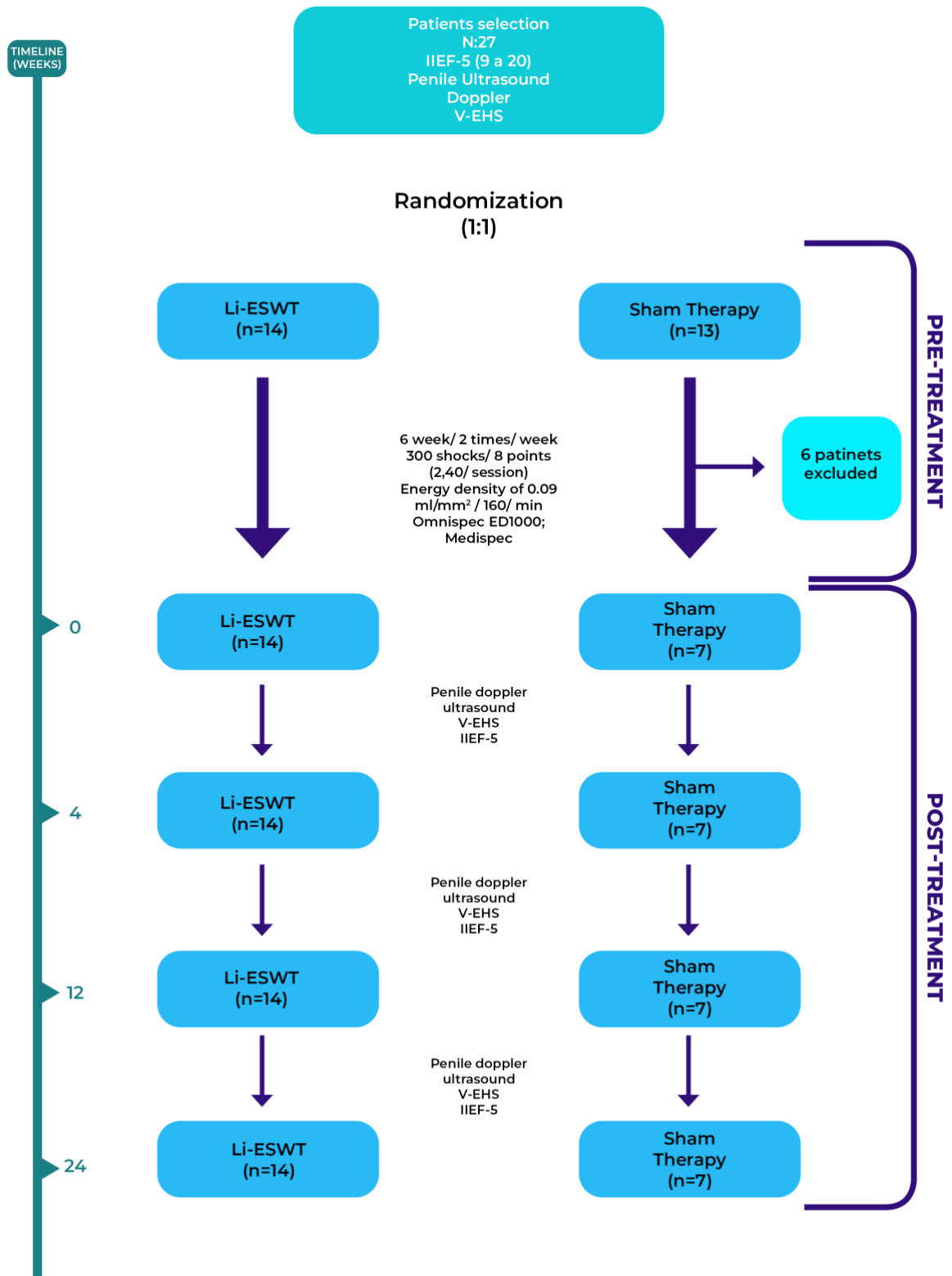


Figure 2: The figure shows the protocol used during the present study.

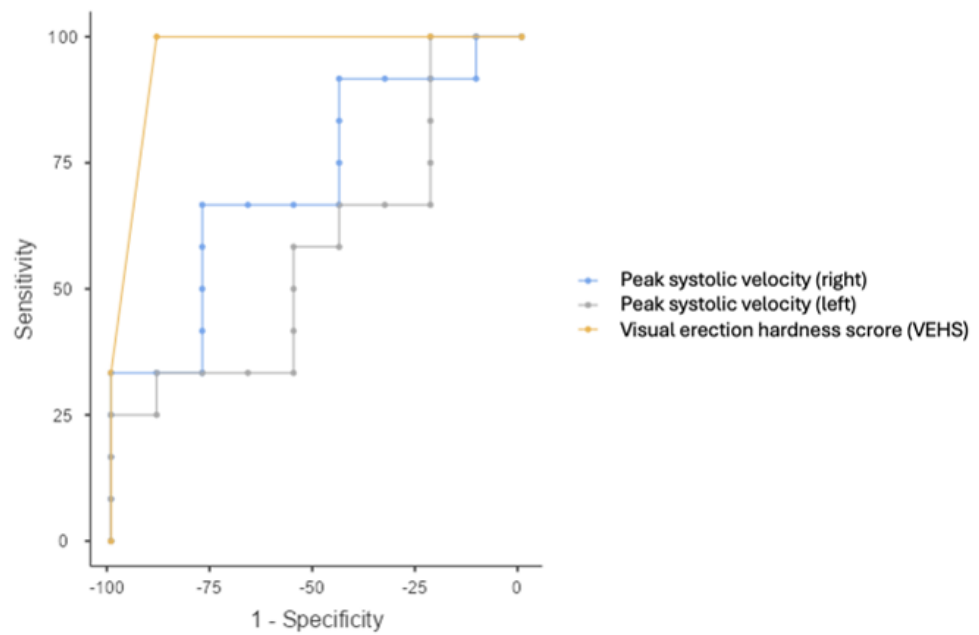


Figure 3: The figure shows the ROC Curves for Visual Erection Hardness Score (V-EHS) and peak systolic velocity (PSV) based on clinical improvement in erectile function with V-EHS showing a sensitivity of 100% and a specificity of 88.89% vs. 66.67% sensitivity and 77% specificity for penile Doppler USG.

Table 1: The table shows the demographic data of the 14 patients submitted to Low-Intensity Shock Wave Therapy and the 7 patients of the control group (sham). IIEF - International Index of Erectile Function; V-EHS – visual erection hardness score and SD – Standard deviation.

Parameters	Case (mean ± SD) (14)	Sham (mean ± SD) (7)	Total (mean ± SD) (21)	p-value
Age (years). mean ± SD	(41-71) 59.29 ± 9.177	(62-77) 69.57 ± 5.350	62.71 ± 9.382	0.014
BMI (Kg/m ²). mean ± SD	(21.2-38.9) 26.39 ± 4.871	(22.09-44.2) 29.76 ± 7.965	27.51 ± 6.092	0.241
Hypertension (%)	64.3%	42.9%	57.1%	0.642
Diabetes (%)	28.6%	14.3%	23.8%	0.624
Smokers (%)	7.1%	14.3%	9.5%	1.000
Married (%)	71.4%	42.9%	61.9%	0.346
Time of erectile dysfunction (months)	(8-240) 41.71 ± 58.907	(8-60) 30.29 ± 17.566	37.90 ± 48.771	0.625
Total testosterone	(318-986) 495.14 ± 180.359	(315-940) 488.71 ± 213.355	493.00 ± 186.574	0.943
IIEF-5 Pre	(9-18) 14.29 ± 3.173	(9-15) 12.57 ± 2.507	13.71 ± 3.019	0.224
IIEF-5 – 1 month	(7-25) 17.50 ± 6.430	(5-20) 13.14 ± 4.670	16.05 ± 6.152	0.149
IIEF-5 – 3 months	(6-25) 18.86 ± 6.037	(7-19) 12.43 ± 4.467	16.71 ± 6.270	0.020
IIEF-5 – 6 months	(6-25) 19.00 ± 5.657	(8-15) 11.57 ± 2.760	16.52 ± 5.997	0.006
V-EHS Pre	(2-3) 2.43 ± 0.514	(2-2) 2.00 ± 0	2.29 ± 0.463	0.128
V-EHS – 1 month	(1-4) 3.00 ± 1.038	(1-3) 2.14 ± 0.690	2.71 ± 1.007	0.079
V-EHS – 3 months	(2-4) 3.43 ± 0.852	(1-3) 2.00 ± 0.816	2.95 ± 1.071	0.004
V-EHS – 6 months	(1-4) 3.43 ± 0.938	(1-3) 2.14 ± 0.690	3.00 ± 1.049	0.006
Right cavernous artery Pre	(6-39.1) 19.61 ± 9.488	(7.1-29.3) 19.60 ± 7.541	19.61 ± 8.693	0.156
Right cavernous artery – 1 month	(7.3-34.1) 22.24 ± 7.879	(0-29.6) 14.36 ± 9.137	19.61 ± 8.938	0.953
Right cavernous artery – 3 months	(9.7-53.2) 20.07 ± 12.193	(0-41.6) 17.27 ± 15.382	19.14 ± 13.017	0.244
Right cavernous artery – 6 months	(7.6-35.1) 22.97 ± 11.798	(0-32.5) 14.50 ± 9.878	20.15 ± 11.683	0.223
Left cavernous artery Pre	(8-39.5) 21.09 ± 10.255	(6.7-38) 18.77 ± 11.372	20.32 ± 10.412	0.228

Left cavernous artery – 1 month	(5.5-39.5)21.31 ± 10.560	(0-31.5)17.33 ± 10.793	19.98 ± 10.542	0.404
Left cavernous artery – 3 months	(7-37.6)21.79 ± 11.399	(0-47.6)23.23 ± 15.522	22.27 ± 12.539	0.473
Left cavernous artery – 6 months	(9-46.7)26.81 ± 12.450	(0-32.8)18.84 ± 11.297	24.16 ± 12.404	0.321

Note: The p-values of the IEEF-5, V-EHS and Doppler refer to the differences between the groups at each time.