

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**



Cristiane Carboni

Efeitos da eletroestimulação funcional na disfunção erétil

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2014

Cristiane Carboni

Efeito da eletroestimulação funcional na disfunção erétil

Dissertação/Tese submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Reabilitação da Universidade
Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre como requisito para a
obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr.Rodrigo Della Méa Plentz
Co-orientadora: Dra.Patrícia Viana da Rosa

Porto Alegre

2014

Catálogo na Publicação

Carboni, Cristiane

Efeitos da eletroestimulação funcional na disfunção erétil / Cristiane Carboni. -- 2014.

44 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2014.

Orientador(a): Rodrigo Della Múa Plentz ;
coorientador(a): Patrícia Viana da Rosa.

1. Efeitos da eletroestimulação funcional na disfunção erétil. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação ao meu marido Alexandre Fornari por quem eu tenho profunda admiração e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de forma especial ao meu orientador Dr. Rodrigo Della Múa Plentz e a minha coorientadora Dra Patrícia Viana da Rosa pela confiança, amizade, aprendizado e supervisão ao longo dessa trajetória.

Ao Dr. Márcio Augusto Averbeck pelo apoio e suporte na concepção e realização deste projeto.

As colegas Karoline C. Bragante, Carolina Helena e Renata Schvartzman pela motivação de seguir sempre em frente!

Gostaria de agradecer também a meus pais e irmã que contribuíram para esta realização.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

RESUMO

Introdução: A disfunção erétil (DE) afeta aproximadamente 150 milhões de homens em todo o mundo. Uma das principais causas é a disfunção da musculatura lisa cavernosa. A aplicação da estimulação elétrica funcional (EEF) tem sido utilizada devido à sua alta capacidade regenerativa das células da musculatura lisa. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito EEF sobre a função erétil de homens com DE. **Métodos:** Ensaio Clínico Randomizado onde foram selecionados 22 pacientes com diagnóstico de DE. Os homens incluídos foram randomizados em dois grupos. O grupo intervenção (GEEF) realizou a terapia com EEF (50Hz/500us), foram realizadas duas sessões semanais (15 minutos cada), durante quatro semanas e a intensidade abaixo do limiar motor e o grupo controle (GC) utilizou EEF placebo com a mesma frequência do GEEF. A função erétil foi avaliada através do questionário validado *International Index of erectile function (IIEF-5)* e do *Erection hardness score (EHS)* antes e ao final do tratamento, além de questionário de qualidade de vida, WHOQL-Bref. **Resultados:** A EEF peniana melhorou a função erétil do GEEF. Tendo sido verificado uma diferença estatisticamente significativa na relação entre o GEEF e GC pré e pós-tratamento ($p < 0,05$) e intragrupo em relação ao GEEF pré e pós-tratamento ($p < 0,0001$) nos questionários IIEF-5 e EHS. Com relação ao questionário de qualidade de vida WHOQL houve uma diferença estatisticamente significativa na relação entre o GEEF e GC pré e pós-tratamento ($p < 0,05$) e intragrupo em relação ao GEEF pré e pós-tratamento ($p < 0,0001$) exceto no domínio do meio ambiente em que não houve diferença entre pré e post tratamento na comparação intra e entre grupos. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a eletroestimulação peniana foi capaz de melhorar a função erétil dos pacientes submetidos ao tratamento através dos questionários IIEF-5, EHS e WHOQL-Bref.

Palavras-chave: Disfunção erétil; eletroestimulação funcional; qualidade de vida;

ABSTRACT

Introduction: Erectile dysfunction (ED) affects about 150 million men worldwide. A main cause is dysfunction of the cavernous smooth muscle. The application of functional electrical stimulation (FES) has been used due to its high regenerative ability of smooth muscle cells. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the EPS effect on erectile function of men with erectile dysfunction. **Methods:** Randomized Clinical Trial that selected 22 patients with ED. The men included were randomized into two groups. The intervention group (GI) had therapy with FES (50Hz / 500us) there were two weekly sessions (15 minutes each) for four weeks and the intensity below the motor threshold and the control group (GC) used FES placebo. Both groups twice weekly sessions were held for four weeks. Erectile function was assessed by the validated questionnaire International index of erectile function (IIEF-5) and Erection hardness score (EHS) before and after treatment, and quality of life questionnaire WHOQL. **Results:** This study showed that FES was able to improve erectile function. We found a statistically significant difference in the relationship between GI and GC pre and post- treatment ($p < 0,05$) and intragroup in the GI compared to the pre and post- treatment ($P < 0,0001$) in the IIEF -5 questionnaires and EHS . Regarding the quality of life questionnaire WHOQL there was a statistically significant difference in the relationship between GC and GI and pre and post-treatment ($p < 0,05$) and intra-group compared to the pre and post-treatment in the GI ($p < 0,0001$) except in the environmental field in which there was no difference between pre and post treatment in intra and compared between groups.

Conclusion: This study demonstrated that FES was able to improve erectile function in patients subjected to treatment by IIEF-5, EHS and WHOQL-BREF questionnaires.

Key words: Erectile dysfunction; functional electrical stimulation; quality of life.

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Characteristics of the sample.....	34
Table 2. Comparison intra groups and between groups regarding EHS and IIF-5 questionnaire.....	35
Table 3. Comparison between groups and intra groups regarding WHOQOL-BREF questionnaire.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DE - Disfunção Erétil

EEF - Estimulação Elétrica Funcional

EHS - Erection Hardness Score

GMPc - Monofosfato de guaniasina cíclico

IIEF-5 - International Index of Erectile Function

NANC - Não adrenérgica e não colinérgica

NO - Óxido Nítrico

PKG - Proteína Cinase dependente do GMPc

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 Anatomia do pênis.....	12
2.2 Ereção peniana	12
2.3 Inervação do pênis.....	13
2.4 Disfunção erétil.....	14
2.5 Terapias para a disfunção erétil.....	14
2.6 Via NO-GMPc.....	16
2.7 Estimulação Elétrica Funcional e Oxido Nítrico.....	18
3 OBJETIVO.....	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
4 REFERENCIAS DA REVISÃO	20
5 ARTIGO.....	24
6 CONCLUSÃO GERAL.....	38
7 ANEXOS	39
ANEXO A – Normas de formatação do periódico <i>Journal of impotence reaserch</i>	39
ANEXO B – Parecer do CEP	44

1 INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de obter e manter a ereção peniana suficiente para uma relação sexual satisfatória (HATZIMOURATIDIS et al., 2010) e afeta aproximadamente 150 milhões de homens em todo o mundo (AYTA; MCKINLAY; KRANE, 1999). É um problema comum em homens com mais de 40 anos de idade. No Brasil foi encontrada uma prevalência de 45,1% de DE, sendo considerado um problema de saúde pública (ABDO et al., 2006).

Embora a DE não apresente riscos à vida do indivíduo, pode provocar uma série de transtornos, como a diminuição da autoestima, aumento da ansiedade, comprometimento do relacionamento social e depressão. Tais transtornos podem causar repercussões no estado geral de saúde do paciente (SOUSA, 2008). Numerosas estratégias terapêuticas existem para melhorar a função erétil, como medicações, próteses e uso de bomba peniana. Enquanto essas terapias já provaram serem seguras e efetivas, elas têm seu uso limitado a antes da prática sexual ou não modificam o mecanismo fisiológico da ereção peniana (HATZIMOURATIDIS et al., 2010). O número de homens buscando tratamento para a disfunção erétil vem aumentando e as opções de tratamento continuam a se expandir, com alternativas cada vez mais atrativas (AYTA; MCKINLAY; KRANE, 1999).

A DE depende de várias questões sendo que o grau de contração da musculatura lisa do corpo cavernoso parece ser o principal fator determinante do estado funcional da flacidez peniana, tumescência, ereção e detumescência (ANDERSSON; WAGNER, 1995). Nas diferentes formas de DE, a principal mudança que pode ocorrer é na função endotelial e no endotélio do pênis (ANDERSSON, 2003), local de produção e de secreção do óxido nítrico (NO) que é considerado o fator mais importante para o relaxamento imediato dos vasos penianos e do corpo cavernoso. O NO gerado endotelialmente tem um papel muito importante na manutenção da ereção e a disfunção endotelial pode contribuir para muitos subgrupos da DE. Estudos demonstram que a estimulação elétrica funcional (EEF) tem efeito na função endotelial já evidenciado em

estudos com modelo animal onde se verificou o aumento da liberação de NO(HASHMAT; SAKTI, 1993; HURT et al., 2002).

A EEF se refere à aplicação de baixos níveis de uma corrente elétrica para artificialmente induzir ou modificar a ativação nervosa ou a contração muscular com o objetivo de restaurar a função acometida, melhorar a saúde ou retificar disfunções fisiológicas por doenças ou danos neurológicos. A EEF tem sido usada em uma gama de condições de saúde uroginecológica e deficiências como, por exemplo, no tratamento da desnervação parcial ou temporária da musculatura estriada e no aumento da espessura do tecido liso periuretral para tratamento da incontinência urinária(PERSSON et al., 1989; STIEF et al., 1995; TEETER; MOORA, 2000).

Essa abordagem é benéfica no tratamento de disfunções da musculatura lisa e acreditamos que seria, também, na DE que é causada pela disfunção da musculatura lisa cavernosa(LUE, 1989). Com base nos estudos sobre a musculatura lisa cavernosa, há o conhecimento que o trofismo da musculatura lisa é facilmente induzido e a observação que a EEF da musculatura estriada é um método estabelecido para a regeneração muscular(PAICK et al., 1991), especialmente quando aplicada através de eletrodos de superfície, ativando as fibras nervosas sensitivas e motoras(RIDDING et al., 2000).

A regeneração da musculatura lisa cavernosa pela EEF deve resultar no retorno espontâneo da capacidade erétil se não houver outros fatores envolvidos na etiologia da DE(STIEF et al., 1995). Neste contexto, a DE e os seus possíveis tratamentos são muito estudados, procurando alternativas de baixo custo, e sem efeitos colaterais. Portanto, a utilização da EEF poderia ser mais uma alternativa de tratamento fisioterapêutico nesta disfunção. Tendo em vista que intervenções fisioterapêuticas fornecem métodos não invasivos que são fáceis de executar, indolores e baratos. Se o tratamento for bem-sucedido, a ereção é espontânea, em contraste com a terapia de injeção e de utilização de uma bomba de vácuo onde o paciente fica tratamento dependente(VAN KAMPEN et al., 2003).

Uma forma de avaliar a DE é através do questionário *International Index of Erectile Function-5* (IIEF-5) que é uma ferramenta diagnóstica simples e de fácil aplicabilidade para o diagnóstico da presença e gravidade da DE(ROSEN et al.,

1999). Ele consiste em cinco itens selecionados para uma discriminação de forma clara entre indivíduos com e sem DE. Esta versão simplificada provou ser uma escala válida, específica e sensível para ser utilizada na prática clínica(RHODEN et al., 2002).

A rigidez erétil avaliada de forma direta e simplificada também é de grande importância quando se trabalha com pesquisas relacionadas com DE, sendo o EHS uma ferramenta eficiente(KARACAN; HURCH; WILLIANS, 1972). A necessidade de relatório apurado do paciente para diagnosticar e avaliar a DE levou ao desenvolvimento e validação do IIEF que é agora o padrão ouro nos ensaios clínicos randomizados(ROSEN; CAPPELLERI; GENDRANO, 2002) e o EHS sendo um complemento no que diz respeito à rigidez. Desta forma o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da EEf na função erétil e qualidade de vida nos pacientes que apresentam DE.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 Anatomia do pênis

O pênis é composto por três estruturas cilíndricas sendo duas delas os corpos cavernosos e um corpo esponjoso, este último envolve a uretra e forma a glândula peniana na porção distal. A parte proximal do pênis encontra-se ancorada no osso pélvico, sendo esta região denominada crura dos corpos cavernosos, enquanto a parte proximal do corpo esponjoso forma o bulbo peniano. Tanto a crura quanto o bulbo estão conectados aos músculos estriados. O bulbo peniano está circundado pelo músculo bulbo cavernoso (ou bulbo esponjoso), ao passo que a crura peniana está circundada pelo músculo isquiocavernoso. A glândula peniana apresenta uma aparência de esponja devido a um vasto plexo venoso com um grande número de anastomoses (SATTAR; WESPES; SCHULMAN, 1994). Os corpos cavernosos estão circundados por um tecido fibroso e compacto, a túnica albugínea, constituída por fibras de colágeno e elastina, que confere grande rigidez, flexibilidade e resistência ao tecido do pênis, sendo divididos por um septo perfurado, incompleto no humano, que os permite funcionar como uma unidade (AWAD et al., 2011; SATTAR; WESPES; SCHULMAN, 1994).

O tecido erétil dos corpos cavernosos é composto de múltiplos espaços lacunares interconectados, revestidos por células endoteliais, além das trabéculas, que formam as paredes dos espaços sinusoidais, e consistem em bandas espessas de músculo liso e de uma estrutura fibroelástica formada por fibroblastos, colágeno e elastina (GOLDSTEIN et al., 1982).

2.2 Ereção peniana

A ereção é um evento neurovascular reflexo, sujeito a modificações pelo sistema nervoso central e fatores endócrinos. A experiência sexual satisfatória é percebida pela mente, sendo subjetiva e modificada através de processos conscientes e inconscientes. As percepções do homem e de suas necessidades e expectativas também têm influência. Assim, a ereção é essencialmente um reflexo espinal que pode ser iniciado por recrutamento de impulsos aferentes

do pênis, mas também por estímulos visuais, olfativos e imaginários como resultado final de uma integração complexa de sinais(CIRINO et al., 2006).

O pênis no estado flácido está sob contração moderada, sofrendo retração em temperaturas mais frias. A estimulação sexual causa a liberação de neurotransmissores dos terminais de nervos cavernosos, o que resulta no relaxamento do músculo liso com dilatação das arteríolas, causando assim o aumento do fluxo sanguíneo. Ocorre então o aprisionamento do sangue recebido através da expansão dos sinusóides e compressão dos plexos venulares subtunicais entre a túnica albugínea e os sinusóides, reduzindo o fluxo venoso. A túnica albugínea se alonga, aumentando a compressão, levando à oclusão das veias emissárias entre a camada circular interna e a longitudinal, o que reduz o retorno venoso a um mínimo. Acontece um aumento da PO₂ (até cerca de 90 mmHg) e da pressão intracavernosa (cerca de 100 mmHg), que eleva o pênis para o estado ereto (fase de ereção total). Além disso, há um acréscimo dessa pressão ocasionado pela contração dos músculos isquiocavernosos (fase da ereção rígida)(DEAN; LUE, 2005).

2.3 Inervação do pênis

A inervação do pênis é autonômica (simpática, responsável pela ejaculação e detumescência, e parassimpática, responsável pela ereção) e somática (sensorial e motora). A partir de neurônios da medula espinhal e dos gânglios periféricos, as inervações simpáticas e parassimpáticas se fundem para formar o nervo cavernoso, o qual penetra nos corpos cavernosos e esponjosos para promover os eventos neurovasculares durante a ereção e detumescência. Os nervos somáticos são primariamente responsáveis pelas sensações e pela contração dos músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso(DEAN; LUE, 2005).

A via simpática origina-se a partir do 11º segmento torácico e do 2º lombar, passando através do ramo ventral do nervo espinhal (ramo branco) para a cadeia ganglionar simpática. Algumas fibras trafegam através dos nervos esplênicos para os plexos hipogástrico superior e mesentérico inferior, através do nervo hipogástrico, em direção ao plexo pélvico. Em humanos os segmentos de T10 ao T12 frequentemente dão origem às fibras simpáticas e a cadeia de células ganglionares que se projetam para o pênis estão localizadas nos gânglios

sacral e caudal (DEAN; LUE, 2005; FRANÇOIS; OLIVIER, 2004). A via parassimpática origina-se de neurônios da coluna de células intermediolateral do 2º, 3º e 4º segmentos sacrais. As fibras pré-ganglionares passam pelo plexo hipogástrico superior para o plexo pélvico. Os nervos cavernosos são ramificações do plexo pélvico em direção ao pênis. Outras ramificações do plexo pélvico inervam o reto, a bexiga, a próstata e esfíncteres. Os nervos cavernosos são facilmente danificados durante a excisão desses locais. A estimulação do plexo pélvico e do nervo cavernoso induz ereção, enquanto que a estimulação do tronco simpático causa detumescência (DEAN; LUE, 2005).

A via somatossensorial origina-se de receptores sensoriais localizados na pele do pênis, glândula, uretra e no interior do corpo cavernoso. Na glândula do pênis humano há inúmeras terminações aferentes (terminações nervosas livres e receptores corpusculares numa relação de 10:1) (HALATA; MUNGER, 1986). As fibras nervosas que partem dos receptores convergem para o nervo dorsal do pênis que se unem a outros nervos formando o nervo pudendo (DEAN; LUE, 2005). A ativação destes nervos sensoriais envia mensagens de dor, temperatura e toque pelas vias espinotalâmicas e espinoreticular para o tálamo e córtex sensorial desencadeando a percepção sensorial. O núcleo de Onuf, no 2º ao 4º segmento sacral, é o centro da inervação somatomotora do pênis. Estes nervos seguem através dos nervos sacrais para o nervo pudendo para inervar os músculos ísquio e bulbo cavernosos. A contração do músculo isquiocavernoso causa a fase rígida da ereção. Contrações rítmicas do músculo bulbocavernoso são necessárias para a ejaculação. Dependendo da intensidade e da natureza da estimulação genital, vários reflexos espinhais podem ser causados pela estimulação dos órgãos genitais (DEAN; LUE, 2005).

2.4 Disfunção erétil

DE é uma condição complexa e multidimensional, associada a preocupações psicológicas e de relacionamento, incluindo diminuição da qualidade de vida, autoestima, e um aumento da incidência de depressão e problemas no relacionamento interpessoal (ALTHOF, 2002; ALTHOF et al., 2006; ARAUJO et al., 1998). É definida como a incapacidade persistente em obter ou manter uma ereção suficiente para performance sexual satisfatória ([NO

AUTHORS LISTED], 1993). Cerca de 150 milhões de homens em todo o mundo são afetados pela disfunção erétil em algum grau e esse valor pode dobrar em 2025(SEFTEL, 2003).

A DE é um fator preditivo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, podendo ser um potente marcador para a triagem de doenças coronarianas silenciosas(PHÉ; ROUPRÊT, 2012). No Brasil, um estudo publicado por Abdo e colaboradores, em 2006, mostrou que a prevalência de DE na amostra foi de 45,1% (31,2% de DE mínima, 12,2% de DE moderada e 1,7% de DE completa). Esta prevalência aumentou com a idade e na presença concomitante de problemas como hipertensão arterial, diabetes e alterações na próstata, dentre outros critérios. Os homens com DE referiram com mais frequência repercussões autoestima, problemas no relacionamento com a parceira, com os filhos e os amigos, no trabalho e no lazer, quando comparados a homens com outras disfunções sexuais, tais como ejaculação precoce, falta de desejo sexual e disfunção orgásmica(ABDO et al., 2006).

2.5 Terapias para a disfunção erétil

Antes da década de 1970, a psicoterapia foi a principal forma de tratamento, entretanto, seu sucesso foi limitado. Na mesma década, as próteses penianas combinadas com a psicoterapia mantiveram-se populares, mas pouco acessíveis. Por outro lado, a década de 1980 foi dominada pela injeção intracavernosa peniana. Apesar da transição do tratamento para modalidades não cirúrgicas, os tratamentos não eram disponíveis a maioria dos pacientes(SEFTEL, 2003).

A introdução da terapia oral com os inibidores de PDE-5, no final da década de 1990 e começo dos anos 2000, revolucionou o campo da medicina sexual. Os inibidores da fosfodiesterases tipo 5 (PDE-5) são atualmente a primeira linha de tratamento com monoterapia da DE. Entretanto, uma porção significativa dos pacientes com DE não tem uma resposta terapêutica adequada(SEFTEL, 2003)³¹. Os inibidores da PDE-5 não têm efeitos relaxantes diretos no corpo cavernoso humano isolado. Quando o estímulo sexual causa a liberação local de NO, a inibição da PDE-5 causa o aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) no corpo cavernoso. Os níveis

aumentados de GMPc ativam a proteína cinase dependente do GMPc (PKG) causando vários efeitos, como a abertura de canais para potássio, hiperpolarização, sequestro do cálcio para o retículo endoplasmático e inibição do influxo de cálcio, culminando com a diminuição desse íon no meio intracelular e com o relaxamento do músculo liso (THORVE et al., 2011). Sildenafil, vardenafila e tadalafila são os principais fármacos que obtiveram sucesso no tratamento da DE. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, rubor, dispepsia, congestão nasal, anormalidades da visão e diarreia. Apesar dos avanços na terapia da DE, os diferentes tratamentos não são eficazes em todos os pacientes.

2.6 Via NO-GMPc

A via NO-GMPc desempenha um importante papel na ereção peniana. A importância biológica da via óxido nítrico (NO) – monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) – proteína cinase dependente do GMPc (PKG) foi avaliada por promover o relaxamento do músculo liso vascular e pelo efeito antiagregante plaquetário. Além disso, os efeitos dessa via na diferenciação e proliferação celular em resposta a fatores de crescimento, peptídeos vasoativos, danos físicos e outros estímulos tem sido claramente demonstrados. No entanto, esses efeitos ainda são pouco compreendidos (FRANCIS; BUSCH; CORBIN, 2010).

O NO é o primeiro mensageiro na via de sinalização NO/GMPc/PKG, iniciando a cascata de reações de fosforilação, na qual cada passo é enzimaticamente amplificado, um processo que é crítico para que resultem efeitos fisiológicos. O NO é sintetizado a partir da L-arginina pela ação catalítica da sintase do NO (NOS). As isoformas da NOS incluem a endotelial (eNOS), a neuronal (nNOS) e a induzível (iNOS). A NOS transfere elétrons da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), via flavinas (flavina-adenina-dinucleotídeo e flavina-mononucleotídeo) do seu domínio carboxiterminal redutase para o grupo heme no domínio oxigenase aminoterminal. Essa reação requer ainda o cofator tetra-hidrobiopterina. O NO formado interage diretamente com a enzima ciclase de guanilil solúvel (CGs) para ativá-la. Mesmo com níveis normais de NO gerado de células endoteliais e/ou neuronais, um desequilíbrio na relação de síntese e degradação do GMPc, pela disfunção ou redução dos

níveis de proteínas que medeiam os passos na via de sinalização deste nucleotídeo, pode alterar a resposta fisiológica (FRANCIS; BUSCH; CORBIN, 2010). Várias evidências clínicas e experimentais indicam que a redução da biodisponibilidade e/ou responsividade ao NO produzido contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pulmonares, renais, hepáticas, bem como a disfunção erétil (DE) (EVGENOV et al., 2006).

A síntese de GMPc na maioria dos tecidos musculares lisos ocorre, principalmente, pela ação da CGs. Entretanto, uma porção está associada com a fração particulada em certas células e geram primariamente, mas não exclusivamente, “pools” de GMPc. Os níveis de GMPc na célula isolada ou em “pools” intracelulares específicos são determinados primariamente pelo balanço entre CG e pela fosfodiesterases (PDEs), que hidrolisam o GMPc (FRANCIS; BUSCH; CORBIN, 2010). Diante da importância dessa enzima duas novas classes de fármacos se destacam: os ativadores e os estimuladores da CGs. Essas últimas formas de compostos estimulam a CGs diretamente ou aumentam a sensibilidade da enzima reduzida para os baixos níveis de NO biodisponíveis. Por outro lado, ativadores da CGs ativam a enzima com o grupo heme livre ou oxidado não responsiva ao NO. Clinicamente a principal razão para esses novos princípios terapêuticos baseia-se tanto sinalização NO-CGs-GMPc insuficiente, frequentemente associada ao uso convencional de doadores de NO, e nas condições clínicas associadas ao estresse oxidativo (em que há redução da disponibilidade de NO) que necessitam de tratamento (EVGENOV et al., 2006).

As PDEs são uma família de enzimas que catalisa a hidrólise de AMPc e GMPc nos seus monofosfatos de nucleotídeos correspondentes. Onze diferentes PDEs (PDE 1-11) têm sido caracterizadas de acordo com suas diferentes seletividades para nucleotídeos cíclicos, sensibilidade para inibidores e ativadores, papéis fisiológicos e distribuição nos tecidos. Ao longo dos últimos anos, moléculas que inibem seletivamente a atividade catalítica de PDEs têm sido desenvolvidas para o tratamento de diversas doenças, mas somente os inibidores de PDE-5 têm alcançado ampla aplicação clínica mundial, predominantemente para tratamento da DE e da hipertensão pulmonar. A PDE-5 é a principal fosfodiesterase específica para GMPc em humanos e é expressa

em vários tecidos incluindo pâncreas, músculo esquelético, músculo liso e corpo cavernoso(ARMANI et al., 2011).

2.7 Estimulação Elétrica Funcional e Óxido Nítrico

Em estudo experimental, em coelhos, foi demonstrado que o relaxamento da musculatura lisa induzida pela EEF é devido a formação neuro dependente de NO não adrenérgica e não colinérgica (NANC)(IGNARRO et al., 1990). A evidência experimental para essa hipótese é que os agentes químicos conhecidos por inibir a formação ou as células-alvo do NO marcadamente inibiram o relaxamento induzido pela EEF. Além disso, os efeitos inibidores de N^G -nitro-L-arginina e -amnio N^G -L-arginina, que são conhecidos por inibir a formação endógena de NO(FUKUTO et al., 1990; MOORE; AL- SWAYEH; EVANS, 1990), foram quase completamente invertidos por adição de excesso de L-arginina numa enantiomericamente forma seletiva. Estas observações são semelhantes aos resultados anteriores com um análogo de arginina relacionada, N^G -methy1-L-arginina, feito em outros tecidos tanto in vitro como in vivo(FUKUTO et al., 1990; PALMER; ASHTON; MONCADA, 1988). Uma das principais ações da célula-alvo do NO endógeno é provável que seja a estimulação da formação de GMP cíclico intracelular através da ativação heme-dependente da guanilato ciclase citosólica (IGNARRO, 1989; IGNARRO et al., 1987).

Deste modo, a estreita associação entre relaxamento e formação de GMP cíclico, juntamente com a acumulação simultânea de nitrito nos tecidos, apoiam a visão de que a EEF causa a formação de GMP cíclico e nitritos no corpo cavernoso. A supressão por tetrodotoxina ou despolarização induzida pelo potássio do relaxamento induzido pela EEF na presença de bloqueio adrenérgico e colinérgico funcional indica que as respostas induzidas pela EEF nos corpos cavernosos são mediados através da via neuronal NANC.

É digno de nota que a taxa de relaxamento do músculo liso corporal em resposta a EEF foi muito mais rápida do que a observada em preparações arteriais, tais como artérias cerebrais e pulmonares(FRANK; BEVAN, 1983). Estas observações podem ter relevância fisiológica como a regulação neuronal da ereção do pênis é bem documentada(DE TEJADA et al., 1989; IGNARRO et

al., 1987), enquanto que a vasodilatação mediada neuronalmente em outros leitos vasculares não está bem estabelecida. As presentes observações de que ereção do pênis podem ser mediadas por NO gerado em resposta a neurotransmissão NANC proporciona uma base racional para a investigação da etiologia e terapia de impotência. O único ensaio clínico neste tema (STIEF et al., 1995) que realizou o uso da EEF em pacientes com disfunção erétil e obteve melhora da função erétil, porém não havia grupo controle. Todos outros estudos foram experimentais e demonstraram a produção de NO nos corpos cavernosos pela EEF (HURT et al., 2002; IGNARRO et al., 1990; MOORE; AL - SWAYEH; EVANS, 1990). Apesar das evidências experimentais dos mecanismos de ação da EEF sobre a DE, ainda são poucos os estudos clínicos utilizando essa terapia e dessa se justifica a realização do presente trabalho.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito da EEF na função erétil e qualidade de vida de pacientes que apresentam disfunção erétil.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

[NO AUTHORS LISTED]. **NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence.** *JAMA. Anais...* 1993

ABDO, C. et al. Erectile dysfunction: results of the Brazilian sexual life study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 6, p. 424–429, 2006.

ALTHOF, S. Quality of life and erectile dysfunction. **Urology**, v. 59, n. 6, p. 803–810, 2002.

ALTHOF, S. et al. Impact of erectile dysfunction on confidence, self-esteem and relationship satisfaction after 9 months of sildenafil citrate treatment. **The Journal of urology**, v. 176, n. 5, p. 2132–2137, 2006.

ANDERSSON, K.; WAGNER, G. Physiology of penile erection. **Physiological Reviews**, v. 75, n. 1, p. 191–236, 1995.

ANDERSSON, K.-E. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. **The Journal of urology**, v. 170, n. 2 Pt 2, p. S6–13; discussion S13–4, ago. 2003.

ARAUJO, A. et al. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 60, n. 4, p. 458–465, 1998.

ARMANI, A. et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) in the adipocyte: a novel player in fat metabolism?. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 10, p. 404–411, 2011.

AWAD, A. et al. Evolution in the concept of erection anatomy. **Surgical and radiologic anatomy : SRA**, v. 33, n. 4, p. 301–12, maio 2011.

AYTA, I.; MCKINLAY, J.; KRANE, R. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. **BJU international**, v. 84, n. 1, p. 50–56, 1999.

CIRINO, G. et al. Pharmacology of erectile dysfunction in man. **Pharmacology & therapeutics**, v. 111, n. 2, p. 400–423, 2006.

DE TEJADA, I. et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. **New England journal of medicine**, v. 320, n. 16, p. 1025–1030, 1989.

DEAN, R.; LUE, T. F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. **Urol Clin North Am**, v. 32, n. 4, p. 379–395, 2005.

EVGENOV, O. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. **Nature reviews Drug discovery**, v. 5, n. 9, p. 755–768, 2006.

FRANCIS, S.; BUSCH, J.; CORBIN, J. "cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. **Pharmacological reviews**, v. 62, n. 3, p. 525–563, 2010.

FRANÇOIS, G.; OLIVIER, R. Neural Control of erection. **Physiology & behavior**, v. 83, n. 2, p. 189–201, 2004.

FRANK, G.; BEVAN, J. Electrical stimulation causes endothelium-dependent relaxation in lung vessels. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 244, n. 6, p. 793–798, 1983.

FUKUTO, J. et al. NG-amino-L-arginine: a new potent antagonist of L-arginine-mediated endothelium-dependent relaxation. **Biochemical and biophysical research communications Biophys Res Commun.**, v. 168, n. 2, p. 458–65, 1990.

GOLDSTEIN, A. et al. New observations on microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. **Urology**, v. 20, n. 3, p. 259–66, 1982.

HALATA, Z.; MUNGER, B. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. **Brain research**, v. 371, n. 2, p. 205–230, 1986.

HASHMAT, A. I.; SAKTI, D. **The penis**. [s.l: s.n.]. p. 12–16

HATZIMOURATIDIS, K. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. **European urology**, v. 57, n. 5, p. 804–14, maio 2010.

HURT, K. J. et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 6, p. 4061–6, 19 mar. 2002.

IGNARRO, L. et al. Endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide possess identical pharmacologic properties as relaxants of bovine arterial and venous smooth muscle. **Journal Pharmacology and Experimental Therapy**, v. 246, n. 1, p. 866–879, 1987.

IGNARRO, L. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. **Circulation Research**, v. 65, n. 1, p. 1–20, 1989.

IGNARRO, L. et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 170, n. 2, p. 843–850, 1990.

KARACAN, I.; HURCH, C.; WILLIAMS, R. Some characteristics of nocturnal penile tumescence in elderly males. **Journal of Gerontology**, v. 27, n. 1, p. 39–45, 1972.

LUE, T. Penile venous surgery. **Urol Clin North Am**, v. 16, n. 3, p. 607–611, 1989.

MOORE, P. .; AL-SWAYEH, O.; EVANS, R. Rabbit brain contains an endogenous inhibitor of endothelium-dependent relaxation. **British journal of pharmacology**, v. 101, n. 4, p. 865–868, 1990.

PAICK, J. et al. Relationship between venous incompetence and cavernous nerve injury: ultrastructural alteration of cavernous smooth muscle in the neurotomized dog. **International journal of impotence research**, v. 3, n. 1, p. 185–192, 1991.

PALMER, R.; ASHTON, D.; MONCADA, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. **Nature**, v. 333, n. 6174, p. 664–666, 1988.

PERSSON, C. et al. Correlation of altered penile ultrastructure with clinical arterial evaluation. **Journal of Urology**, v. 142, n. 6, p. 1462–1468, 1989.

PHÉ, V.; ROUPRÊT, M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. **Diabetes & metabolism**, v. 38, n. 1, p. 1–13, 2012.

RHODEN, E. L. et al. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. **International journal of impotence research**, v. 14, n. 4, p. 245–50, ago. 2002.

RIDDING, M. et al. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. **Brain research**, v. 131, n. 1, p. 135–143, 2000.

ROSEN, R. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. **International journal of impotence research**, v. 11, n. 1, p. 319–326, 1999.

ROSEN, R. C.; CAPPELLERI, J. C.; GENDRANO, N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. **International journal of impotence research**, v. 14, n. 4, p. 226–44, ago. 2002.

SATTAR, A.; WESPES, E.; SCHULMAN, C. Computerized measurement of penile elastic fibres in potent and impotent men. **European Urology**, v. 25, n. 2, p. 142–144, 1994.

SEFTEL, A. D. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. **The Journal of urology**, v. 169, n. 6, p. 1999–2007, 2003.

SOUSA, J. L. Sexualidade na na terceira idade: uma discussãõ da Aids, envelhecimento e medicamentos para disfunção erétil / Sexuality in old age: a discussion about Aids, aging and medicines for erectile dysfunction. **DST j. bras. doenças sex. transm**, v. 20, n. 1, p. 59–64, 2008.

STIEF, C. G. et al. Functional electromyostimulation of the corpus cavernosum penis--preliminary results of a novel therapeutic option for erectile dysfunction. **World journal of urology**, v. 13, n. 4, p. 243–7, jan. 1995.

TEETER, J.; MOORA, C. Functional electrical stimulation equipment: a review of marketplace availability and reimbursement. **Assistive Technology**, v. 12, n. 1, p. 76–84, 2000.

THORVE, V. et al. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. **Journal of diabetes and its complications**, v. 25, n. 2, p. 129–136, 2011.

VAN KAMPEN, M. et al. Treatment of erectile dysfunction by perineal exercise, electromyographic biofeedback, and electrical stimulation. **Physical Therapy**, v. 83, n. 6, p. 536–43, 2003.

5 ARTIGO

Effect of functional electrical stimulation in erectile dysfunction: A randomized Controlled Trial

Cristiane Carboni,PT,M.Sc, Karoline C. Bragante, PT, Alexandre Fornari,MD, Ph.D,Marcio A. Averbeck,MD,Ph.D, M.Sc, Patrícia Vianna da Rosa,PT,Ph.D, Rodrigo Della Mea Plentz, PT, Ph.D¹

¹Department of Health Science and Rehabilitation, Federal University of Health Sciences Of Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Send Correspondence to: Cristiane Carboni, 259, Marcelo Gama Avenue

Zip-code: 90540-040 – Porto Alegre-RS – Brazil

E-mail: criscarboni@hotmail.com

Phone: +55 51 99056258

ABSTRACT

Introduction: Erectile dysfunction (ED) affects approximately 150 million men worldwide. The application of functional electro stimulation (FES) has been used due to the high regenerative capacity of smooth muscle cells. This approach can be beneficial in the treatment of which usually has the ultimate cause of the degeneration of the cavernous smooth muscle. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the EPS effect on erectile function of men with erectile dysfunction. **Methods:** Randomized Clinical Trial that selected 22 patients with ED. The men included were randomized into two groups. The intervention group (GI) had therapy with FES (50Hz / 500us) there were two weekly sessions (15 minutes each) for four weeks and the intensity below the motor threshold and the control group (GC) used FES placebo. Both groups twice weekly sessions were held for four weeks. Erectile function was assessed by the validated questionnaire International index of erectile function (IIEF-5) and Erection hardness score (EHS) before and after treatment, and quality of life questionnaire WHOQL. **Results:** This study showed that FES was able to improve erectile function. Having found a statistically significant difference in the relationship between GI and GC pre and post- treatment ($p < 0.05$) and intragroup in the GI compared to the pre and post- treatment ($P < 0.0001$) in the IIEF -5 questionnaires and EHS . Regarding the quality of life questionnaire WHOQL there was a statistically significant difference in the relationship between GC and GI and pre and post-treatment ($p < 0.05$) and intra-group compared to the pre and post-treatment in the GI ($p < 0.0001$) except in the environmental field in which there was no difference between pre and post treatment in intra and compared between groups.

Conclusion: This study demonstrated that the penile FES was able to improve erectile function in patients subjected to treatment by the quality of life, IIEF-5, EHS questionnaires after treatment.

Key words: Erectile dysfunction; functional electrical stimulation; quality of life.

Introduction

Erectile dysfunction (ED) is defined as the persistent failure to achieve and sustain erections of sufficient rigidity for penetration during sexual intercourse^{1,2}. The etiology of ED can be either psychogenic (for example, anxiety, depression that can potentially diminish the awareness of sensory experience) or organic (for example, vasculogenic and neurological abnormalities). Sexual dysfunction can affect patients' lives in different ways, including disorders in interpersonal relationships, interference with sexual life, problems with partners and increase in mental stress, making ED a major quality of life (QoL) issue³.

Despite the availability of a number of proerectile drugs, there are still an important number of men who, for one reason or another, do not benefit from them. Indeed, it has been mentioned that as much as 35% of men suffering from erectile dysfunction do not respond to PDE5 inhibitors,⁴ and discontinuation rates have been reported to be high, between 35% and 45%.^{5,6} The reasons for non-adherence to the treatment include fear of possible side effects and high drug costs.⁷ There is, consequently, a need for the development of alternative conservative approaches.

Physical therapy interventions provide noninvasive methods that are easy to perform, painless, and inexpensive. Studies^{8,9} have shown positive results after a pelvic-floor re-education program for men with ED. To understand the possible conservative treatment for ED we must speak about erection physiology. Even in different forms of erectile dysfunction, the main change that can occur is in the endothelium in the penis¹⁰, nitric oxide secretion site (NO) which is considered the main factor for the immediate relaxation of smooth muscle cells of the penile blood vessels and corpus cavernosum. NO generated in the endothelium plays an important role in the maintenance of erection and endothelial dysfunction may contribute to many subgroups of ED. Studies have shown that functional electrical stimulation (FES) has regenerative effect on endothelial animal model with increased release of NO^{11,12}. The regeneration of the cavernous smooth muscle by FES should result in the spontaneous return of erectile capacity if no other factors involved in the etiology of ED¹³. The aim of this study was to evaluate the effect of FES in the treatment of DE.

Materials and Methods

This study is a randomized controlled clinical trial, registered in ClinicalTrials.gov under the protocol identifier number: NCT02284659. We randomized 22 patients with ED (defined as a score of less than 22 on the) IIEF-5 who had been in a stable relationship for more than 6 months and without taking medicines to ED. If patients were previously taking any other commercially available drug or non-drug treatment for ED (that is, injection therapy, topical applications, herbal or alternative medications, or vacuum-assisted erection devices), such treatments must have been terminated at or before the screening visit and must not have been taken at any time during the study.

Randomization was done in two steps: generation of random numbers in each group, the PEPI program (Programs for Epidemiologists), RANDOM subprogram, and the allocation concealment was secured through manila envelopes, letter size.

The men included were randomized into two groups. The intervention group had therapy with FES (50Hz / 500us) for 15 minutes with the intensity below the motor threshold and the control group used FES placebo. The self adhesive electrodes of 3cm were positioned one at the base of the penis and the other 2 cm below. Both groups twice weekly sessions were held for four weeks totalizing 8 sessions. Erectile function was assessed by the validated questionnaire International Index of Erectile Function (IIEF-5) and Erection Hardness Score (EHS). Quality-of-life was assessed by the validated questionnaire WHOQOL-bref before and after the treatment. The instruments were filled by blinded researcher to the protocol that the patient was randomized. Only the physiotherapist who applied the technique knew which group they belonged.

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed the statistical Package for Social Sciences (SPSS version 22.0, IBM, Chicago, IL, USA). Data are reported as mean \pm SEM. Generalized Estimating Equations Model was used to test for significant differences at different visits and time points according to each treatment. Differences were declared significant if $p < 0.05$.

Results

During the study period were received 22 patients with ED in a private outpatient physical therapy, and none was excluded and all completed the study as shown in the patients Consort flow diagram (Figure 1).

Regarding the demographic variables (Table 1), both groups showed similar distribution of variables at baseline. About the placebo group (GP), the intra-group analysis of the results of the questionnaires EHS and IIEF-5, before and after treatment, there was no statistical difference (Table 2). In the intervention group (GI) in the intra-group assessment as to EHS and IIEF-5 questionnaires, pre- and post-treatment there was a statistically significant difference ($p < 0.001$) (Figure 2) as well as the variation of the pre and post scores between the groups ($p < 0, 05$) (Table 2).

Regarding the quality of life questionnaire (WHOQOL), the GP was a statistically significant improvement in the areas: psychological (47.3 ± 2.2 pre-post- 50.4 ± 2 $p < .0001^*$) and personal relationships (39.5 ± 3.5 pre-post 43.6 ± 4.5 $p < .0001^*$). The other domains showed no statistically significant difference.

The GI in the intragroup analysis, all areas showed statistical differences except in the environment domain (50.9 ± 2.8 pre-post 52.3 ± 3.1). In the analysis between groups in relation to quality of life questionnaire domains the only area that has no statistical difference was the environment domain (Table 3).

Discussion

For this trial the results showed a statistically significant improvement in the intervention group in the IIEF-5 and EHS questionnaires where there was a statistically significant difference in the relationship between the control group and pre and post-treatment placebo ($p < 0.05$) and compared to the pre intragroup control group before and after treatment ($p < .0001$). In the Whoql-bref questionnaire just the environment domain had no significance in the intervention group. The control group had no difference in all questionnaires.

Upon sexual stimulation, penile erection, occurring in response to the activation of pro erectile autonomic pathways, is greatly dependent on adequate inflow of blood to the erectile tissue and requires coordinated arterial

endothelium-dependent vasodilatation and sinusoidal endothelium-dependent cavernosal smooth muscle relaxation¹⁴. NO is the principal peripheral pro-erectile neurotransmitter, released both by parasympathetic-nitroergic autonomic nerves and the sinusoidal endothelium to produce Cyclic GMP (cGMP) and relax cavernosal smooth muscle, and resulting ultimately in increased intracavernosal pressure¹⁵. Studies^{16,17} in animals support the view that FES causes NO and cGMP formation in corpus cavernosum, where NO formation was assessed by monitoring the simultaneous formation of nitrite, the spontaneous oxidation product of NO, and cGMP. This can be one of the explanation of the good results we had in our study when hardness and function were evaluated. We intended apply this principles to the penis of this patients with ED. Electron microscopy studies have shown already that ED is often caused by degeneration of the cavernous smooth muscles^{18,19,20}. In these patients, drugs, penile prosthesis or the application of a vacuum device has seemed to be the only treatment possible. On the basis of experimental studies on cavernous smooth-muscle cells²¹, the knowledge that smooth-muscle growth is easily inducible and the observation that FES is an established method for muscle regeneration²²⁻²³.

In 1995, Stief et al¹³ did a similar study than ours with similar results in the intervention group, but there was no control group so the placebo effect could not be evaluated. But they find that some patients that had an insufficient response to vasoactive drugs start to respond after the intervention. Unfortunately this was not tested in our study. Myung-cheol Gil et al²⁴ in 2000 showed in their study a significant correlation statistically improvement in erectile function, maintenance of erection, intercourse satisfaction and overall satisfaction after FES treatment for ED.

ED is a complex and multidimensional condition, associated with psychological and relationship concerns, including decreased quality of life, self-esteem, and an increased incidence of depression and interpersonal relationship problems^{25,26} what shows the importance of the evaluation of quality of life in this group of patients. Laumann et al²⁷ have noted that health status, stress, life satisfaction, deterioration of general health and emotional functions are strongly correlated with sexual dysfunction. Similarly with our study, it has been concluded that social relationship and psychosocial well-being domains of QoL of men with

ED are particularly impaired. So we believe that restoring sexual function we improve QoL as showed in our results.

Our findings suggest that FES for ED is feasible and results in an improvement in erectile capacity and QoL in our intervention group of patients. One limitation of our study is the small number of patients, although this is sufficient to show a clear difference in terms of recovery of erectile function from a statistical point of view, compared to the control group. Another limiting factor is the loss of long-term results. Further studies will have to be carried out to corroborate our results, improving the evaluation methods establishing the physiopathology pathways of the FES in the NO release, and finding selection criteria for patients suitable for this treatment.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al. *Erectile Dysfunction*. Paris, France: Plymbridge; 1999:730.
- 2 Reisner GS. Impotence. *Aust Fam Physician*. 1993;22:1393–1397, 1400.
3. S Pournaghash-Tehrani and S Etemadi. ED and quality of life in CABG patients: an intervention study using PRECEDE-PROCEED educational program. *International Journal of Impotence Research* (2014), 16 – 19.
- 4.McMahon CN, Smith CJ, Shabsigh R. Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. *Br Med J* 2006; 332: 589–592.
- 5.Hackett GI. Patient preferences in treatment of erectile dysfunction: the continuing importance of patient education. *Clin Cornerstone Intern* 2005; 7: 57–64.
- 6.Al-Shaiji TF, Brock GB. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the management of erectile dysfunction: preference and adherence to treatment. *Curr Pharm Design* 2009; 15: 3486–3495.

7. Son H, Park K, Kim SW, Paick JS. Reasons for discontinuation of sildenafil citrate after successful restoration of erectile function. *Asian J Androl* 2004; 6: 117–120.
8. Claes H, Van Kampen M, Lysens R, Baert L. Pelvic floor exercise in the treatment of impotence. *Eur J Phys Med Rehabil*. 1995;5:135–140.
9. Derouet H, Nolden W, Jost WH, et al. Treatment of erectile dysfunction by an external ischiocavernosus stimulator. *Eur Urol*. 1998;34:355–359.
10. Andersson K-E. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J of Urolog* 2003, 170: 6-14.
11. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, ET AL. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:4061, 2002.
12. Paick J, Lue T. Anatomy of the penis. In: Hashmat A, Das S, Eds. *The penis*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1993:12.
13. Stief CG, Weller E, Noak T, Djamilian M, Mesch M, Truss M, Jonas U. Functional electromyostimulation of the corpus cavernosum penis preliminary results of a novel therapeutic option for erectile dysfunction. *World J Urol* (1995) 13:243-247.
14. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995;75:191–236.
15. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4061–6.
16. Louis J, Igaro PA, Bush GM, Buga KS et al. Nitric Oxide and cyclic GMP upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biom and Biop Resh Com* 1990;170(2):843-850.
17. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, ET AL. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:4061, 2002.

18. Lue TF (1989) Penile venous surgery. *Urol Clin North Am* 16:607-612.
19. Mersdorf A, Goldsmith P, Diederichs W, Padula C, Lue TF, Fishman I, Tanagho EA (1991) Ultrastructural changes in impotent penile tissue. *J Urol* 145:749-754.
20. Montague DK (1989) Penile prosthesis. An overview. *Urol Clin North Am* 16:7-17.
21. Paick JS, Goldsmith PC, Barta AK, Nunes L, Padula CA, Lue TF (1991) Relationship between venous incompetence and cavernous nerve injury: ultrastructural alteration of cavernous smooth muscle in the neurotomized dog. *Int J Impotence Res* 3 : 185-192.
22. Persson C, Diederichs W, Lue TF, Yen TS, Fishman I, McLin PH, Tanagho EA (1989) Correlation of altered ultrastructure with clinical arterial evaluation. *J Urol* 142 : 1462-1467.
23. Scott FB, Bradley WE, Timm GW (1973) Management of erectile impotence. *Urology* 2:80-85.
24. Myung-cheol Gil, Yun-chul OK, Tae-Woo Kang and Gyung-Woo Jung. The effect of treatment of erectile dysfunction with electrical stimulation. *Korl J Androl* 2000;18(2):149-155.
25. Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology* 2002; 59: 803–810.
26. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1998; 60: 458–465.
27. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537–544.

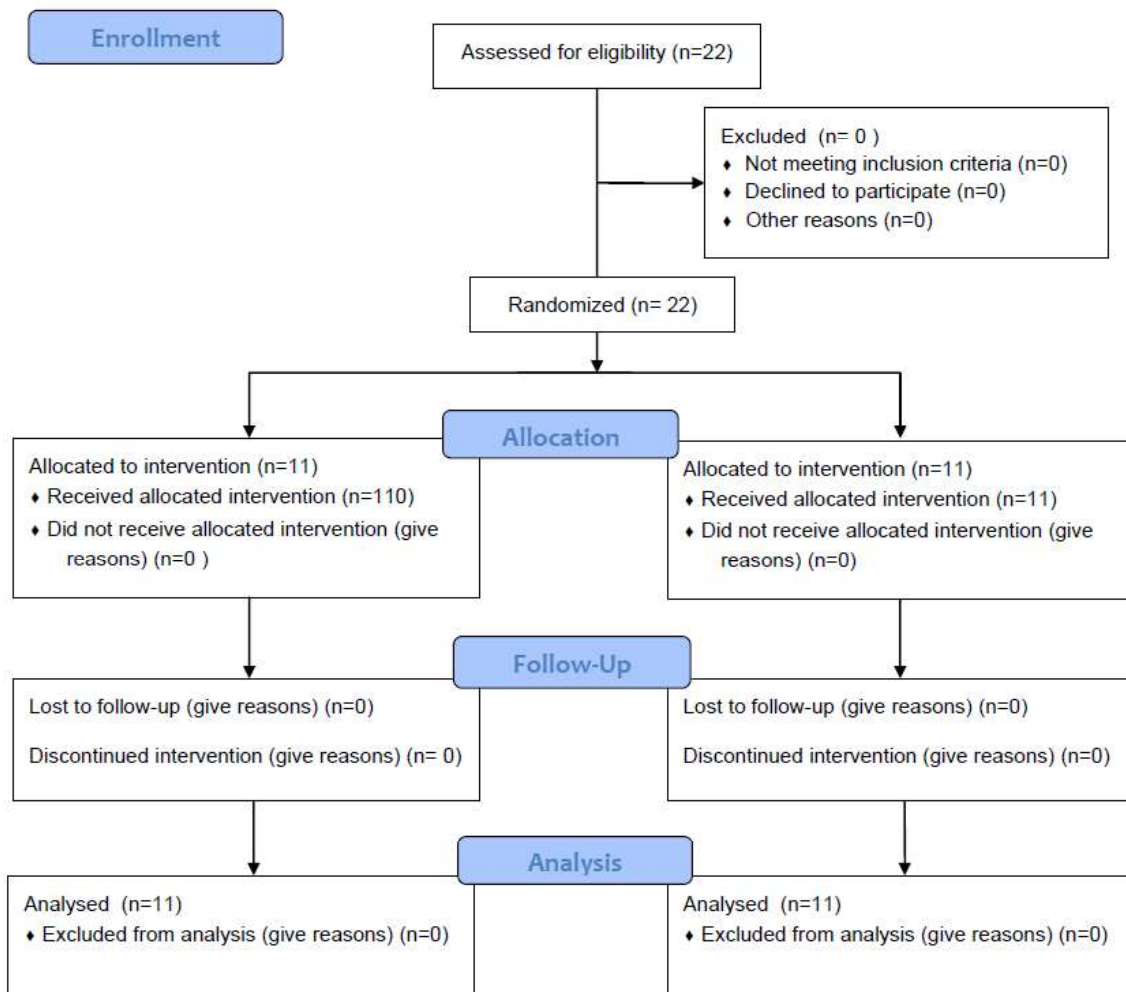


Fig. 1 CONSORT flow diagram of patient randomization and analysis

Table I - Characteristics of the sample

Variable	Total Sample	GC (n=11)	GP (n=11)	p
Age	58.5±5.3	58.6±5.3	58.4±5.8	.940
Race				.534
White	19 (86.3)	10 (90.9)	9 (81.8)	
Black	3 (13.7)	1 (9.1)	2 (18.1)	
Scholarship	5 (4-8)	5 (4-8)	5 (4-8)	1.0
Smoker	12 (54.5)	5 (45.4)	7 (63.6)	.392
Alcoholic	5 (22.7)	3 (27.2)	2 (18.1)	.611

Table 2. Comparison between groups and intra groups regarding EHS and IIEF-5 questionnaire

Variable	Placebo			Intervention		
	Pre	Post	Diff	Pre	Post	Diff
EHS	1.64±0.19	1.82±0.17	.18	1.73±0.13	2.82±0.3*	1.1†
IIEF-5	11.4±1.3	11.4±1.4	0	11±1.2	16±1.7*	5†

Value are Mean±SEM.

EHS= erection hardness score; IIEF-5= International Index of Erectile Function-5 ; Diff=Mean Difference Post-treatment;

Generalized Estimating Equations Model was used to test for significant differences at different visits and time points according to each treatment.

* p<.0001 from Pre in each questionnaire; † p<0.05 Comparison between questionnaire changes.

Table 3. Comparison between groups and intra groups regarding WHOQOL-BREF questionnaire.

Variable	Placebo			Intervention		
	Pre	Post	Diff	Pre	Post	Diff
WQ - PH	50±2.1	50±2.1	0	52.3±3	67.7±4.1*	15.4†
WQ - P	47.3±2.2	50.4±2*	3.1	47.3±2	67.3±2.9*	20†
WQ - SR	39.5±3.5	43.6±4.5*	4.1	41.8±2.4	66.8±4*	25†
WQ - E	50.9±2.9	53.2±3	2.3	50.9±2.8	52.3±3.1	1.4

Value are Mean±SEM.

WQ= WHOQOL-BREF; PH= Physical health; P=Psychological; SR=Social relationships; E=Environment; Diff=Mean Difference Post-treatment;

Generalized Estimating Equations Model was used to test for significant differences at different visits and time points according to each treatment.

* p<.0001 from Pre in each treatment; † p<0.05 Comparison between treatment changes.

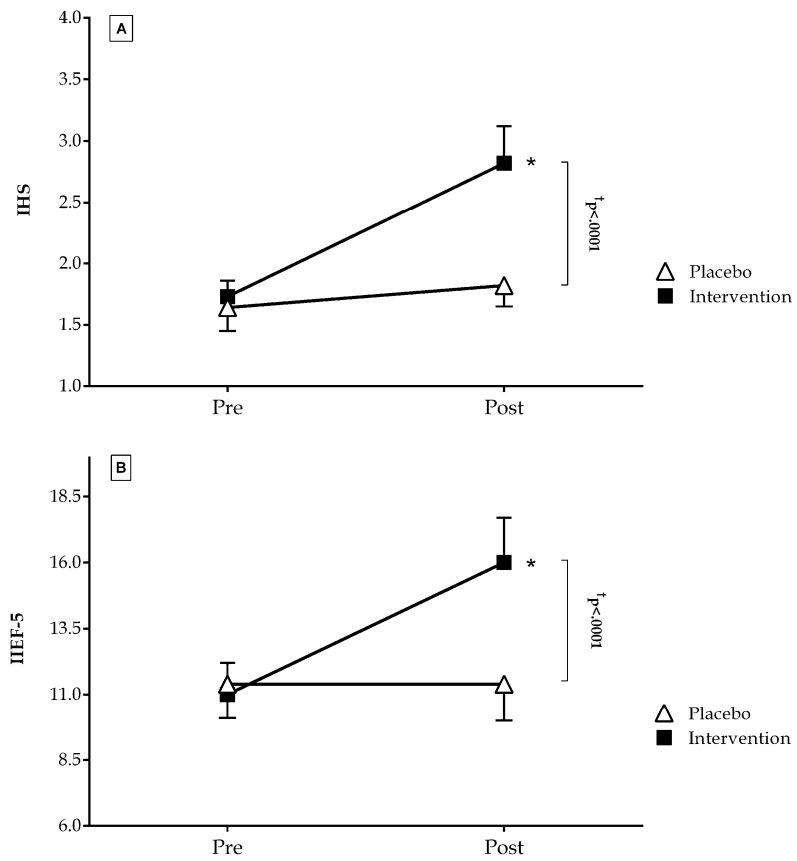


Figure 2. Comparison between groups and intra groups regarding EHS and IIF-5 questionnaire

6 Conclusão

Nossos resultados sugerem que a EEF para DE é viável e resulta em uma melhora da capacidade erétil e qualidade de vida. Uma das limitações do nosso estudo é o pequeno número de pacientes, embora este seja suficiente para mostrar uma clara diferença em termos de recuperação da função erétil a partir de um ponto de vista tanto clínico quanto estatístico, em comparação com o grupo controle.

ACKNOWLEDGMENTS

The current study was supported by Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education - CAPES.

7 ANEXOS

ANEXO A- Normas da revista Journal of impotence reaserch

FORMAT OF PAPERS

Article Types Table

Article Type	Description	Approx Word Count
Original Article	Are scientific reports from original clinical research in sexual medicine and should follow the structure outlined below	The text is limited to 3000 words (including abstract text), a maximum of 7 tables and figures (total), and up to 50 references.
Review	Are usually solicited by the editors. All review articles undergo the same peer-review and editorial process as all other manuscripts submitted to <i>IJIR</i>	
Letters to the Editor	Are considered for publication (subject to editing and abridgment) provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. It must not be signed by any more than three authors and letters referring to a recent <i>IJIR</i> article must be received within six weeks of its publication.	The text, not including references, must not exceed 500 words, with no more than five references and one figure or table.
Editorials	Provide commentary on and analysis of an article in the particular issue of <i>IJIR</i> . They are always solicited.	Editorials are limited to 750 words, with up to 5 references.

PLEASE NOTE: Authors submitting a revised manuscript after review must include two versions: (1) a marked up manuscript that highlights changes made in response to the reviewers' comments and (2) a 'clean' (non-highlighted) manuscript.

Preparation of Original Articles

1. Cover letter (must include a Conflict of Interest statement)
2. Title page (excluding acknowledgements)
3. Abstract
4. Introduction
5. Materials (or patients) and methods
6. Results
7. Discussion
8. Acknowledgements
9. Conflict of Interest
10. References
11. Tables
12. Figures

Cover letter

The uploaded covering letter must state the material is original research, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere while under consideration. The covering letter must also contain a Conflict of Interest statement (see Editorial Policy section).

Title page

The title page should bear the title of the paper, the full names of all the authors, highest academic degree obtained, and their affiliations, together with the name, full postal address, telephone and fax numbers and e-mail address of the author to whom correspondence and offprint requests are to be sent (This information is also asked for on the electronic submission form). The title should be brief, informative, of 150 characters or less and should not make a statement or conclusion. The running title should consist of not more than 50 letters and spaces. It should be as brief as possible, convey the essential message of the

paper and contain no abbreviations. Authors should disclose the sources of any support for the work, received in the form of grants and/or equipment and drugs.

Abstract

The abstract should not exceed 200 words.

Introduction

The Introduction should assume that the reader is knowledgeable in the field and should therefore be as brief as possible but can include a short historical review where desirable.

Materials / subjects and Methods

This section should contain sufficient detail, so that all experimental procedures can be reproduced, and include references. Methods, however, that have been published in detail elsewhere should not be described in detail. Authors should provide the name of the manufacturer and their location for any specifically named medical equipment and instruments, and all drugs should be identified by their pharmaceutical names, and by their trade name if relevant.

Results and Discussion

The Results section should briefly present the experimental data in text, tables or figures. Tables and figures should not be described extensively in the text, either. The discussion should focus on the interpretation and the significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in the area. It should not repeat information in the results. The final paragraph should highlight the main conclusion(s), and provide some indication of the direction future research should take.

Acknowledgements

These should be brief, and should include sources of support including sponsorship (e.g. university, charity, commercial organization) and sources of material (e.g. novel drugs) not available commercially.

Conflict of interest

Authors must declare whether or not there is any competing financial interests in relation to the work described. This information must be included at this stage and will be published as part of the paper. Conflict of interest should also be noted

on the cover letter and as part of the submission process. See the Conflict of Interest documentation in the Editorial Policy section for detailed information.

References

Only papers directly related to the article should be cited. Exhaustive lists should be avoided. References should follow the Vancouver format. In the text they should appear as numbers starting at one and at the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text. All authors should be quoted for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be quoted, followed by *et al.* Abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of *Index Medicus*. The first and last page numbers for each reference should be provided. Abstracts and letters must be identified as such. Papers in press and papers already submitted for publication may be included in the list of references but no citation is required for work that is not yet submitted for publication.

Journal article, up to six authors:

Abber JC, Lue TF, Orvis BR, McClure RD. Diagnostic test for impotence a comparison of papaverine injections with penile-brachial index and nocturnal penile tumescence. *J Urol* 1986; **135**: 923–925.

Journal article, e-pub ahead of print:

Campos AR, Cunha KMA, Santos FA, Silveira ER, Uchoa DEA, Nascimento NRF et al. Relaxant effects of an alkaloid-rich fraction from *Aspidosperma ulei* root bark. *Int J Impot Res* 2007; e-pub ahead of print 29 November 2007; doi:10.1038/sj.ijir.3901624.

Journal article, in press:

Chubak B. Impotence and suing for sex in eighteenth-century England. *Urology* (in press).

Complete book:

Kaplan HS. *The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunctions*, 2nd edn. Brunner/Mazel: New York, 1979.

Chapter in book:

Batra SK, Lardner TJ. Sperm transport in the vas deferens. In: Hafez ESE,

ed. *Human Semen and Fertility Regulation in Men*. CV Mosby: St Louis, MO, 1976, pp 100–106.

Abstract:

Syrjala KL, Abrams JR, Storer B, Heiman JR. Prospective risk factors for five-year sexuality late effects in men and women after haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;**37**(Suppl 1): S4 (abstract 107).

Correspondence:

Thomas J Jr. Erectile dysfunction in patients with chronic renal failure [letter]. *J Sex Med* 1999;**12**: 123–456.

ANEXO B- Parecer Consubstanciado do CEP-UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da Eletroestimulação Funcional em Pacientes com Disfunção Erétil

Pesquisador: Rodrigo Della Mèa Plentz

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 36329014.8.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 926.000

Data da Relatoria: 17/12/2014

Apresentação do Projeto:

A aplicação de eletro estimulação funcional (EEF) tem sido utilizada devido à alta capacidade regenerativa das células da musculatura lisa. Essa abordagem pode ser benéfica no tratamento da DE que normalmente tem como causa final a degeneração da musculatura lisa cavernosa. O estudo trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado no qual serão selecionados 30 pacientes com diagnóstico de disfunção erétil. Os homens incluídos serão randomizados em dois grupos. O grupo intervenção realizará a terapia com FES (50Hz/500us) durante 15 minutos com a intensidade abaixo do limiar motor e o grupo controle utilizará FES placebo. Serão realizadas duas sessões semanais durante quatro semanas. A função erétil será avaliada através do questionário validado IIEF-5. O instrumento será preenchido por pesquisadora cegada e a técnica será randomizada e o tratamento feito de forma aleatória. O estudo será realizado na Clínica de Fisioterapia Privada Espaço Exale.

Os pacientes são homens de 40 a 70 anos de idade, com relacionamento conjugal estável (6 meses) e diagnóstico de disfunção erétil (score do IIEF5 inferior a 22) de consultório médico privado.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br