

Terapia de Ondas de Choque de Baixa Intensidade para Tratamento da Disfunção Erétil. É o surgimento de uma nova era?

Leonardo de Souza Alves*.

Instituto de Urologia e Andrologia - Belo Horizonte, MG
Sociedade Brasileira de Urologia
Fellowship - Memorial Sloan Kettering Cancer Center - NY/USA

ABSTRACT

Erectile Dysfunction (ED) is when a man cannot achieve or maintain erection to perform a satisfactory sexual intercourse. About 50% of men above 40 years old will have some erections problem. There are many causes of ED and so many treatments. The gold standart treatment still been the PDE5 inhibitors, but recently the Low Intensity Shockwave Therapy (LiSWT) appears with new propose of treatment. The rehabilitation of erection. With no side effects reported until now, the LiSWT shows good results in IIEF-EF and EHS scores. Is the emergence of a new era in ED treatment?

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

R. da Bahia 2696
Lourdes
Belo Horizonte, MG, Brasil.
CEP: 30160-012
Fone: (31) 3225.0907
Email: procriar@gmail.com

Palavras-Chave:

Disfunção Erétil, Terapia de Ondas de Choque, Tratamento.

INTRODUÇÃO

Disfunção Erétil (DE) é a incapacidade do homem em iniciar ou manter uma ereção satisfatória que permita o intercuro sexual.^(1,2) Estima-se que cerca de 50% dos homens com mais de 40 anos terão problemas de ereção de acordo com resultados do Massachusetts Male Aging Study.^(1,2) A etiologia da DE é variada e pode ser dividida didaticamente entre causas orgânicas e psicológicas. Dentre as causas orgânicas podemos citar a origem vascular, neurológica, hormonal e anatômica.⁽¹⁾ Em relação ao tratamento da DE, podemos separar claramente a “Era Pré e Pós Viagra”, no ano de 1996. Quando apartir do desenvolvimento das medicações orais, praticamente “não importava mais” o diagnóstico etiológico, tendo em vista que cerca de 60% dos pacientes respondiam positivamente ao uso dos remédios disponíveis.⁽²⁾ Os pacientes reacionais, aqueles

que não apresentavam ereções satisfatórias, eram encaminhados para o uso de injeções intracavernosas “on demand” ou eram encaminhados para cirurgia de implante de prótese peniana.⁽²⁾

O surgimento da Terapia de Ondas de Choque com Baixa Intensidade ou “Low Intesity Shockwave Therapy” (LiSWT) na medicina aconteceu nos anos 2000.^(2,4,6,7,8,17,18,19,20) Os primeiros relatos da LiSWT foi para tratamentos de tendinites, fasciitis platar, cotovelo de tenista e para tratamento de cálculos renais.^(17,18,19,20) A finalidade do uso da LiSWT era de causar efeito analgésico e anti inflamatório no pós operatório. Foi observada a utilização também na cardiologia, com a finalidade de regeneração de fibras musculares cardíacas, com

bons resultados.^(6,26) Na urologia, a energia de Shockwave foi no princípio utilizada para litotripsia. Inicialmente em tratamentos extracorpóreos (LECO) para depois evoluírem para as cirurgias endoscópicas, com acesso percutâneo e ureterorenolitotripsias, até o advento da energia laser e dos aparelhos flexíveis, quando a energia gerada pelo ultrassom perdeu espaço.⁽²⁰⁾

Em 2000, os pesquisadores, começaram a aventar a indicação do LiSWT, para tratamento de Doença de Peyronie.^(21,22,23) O questionamento inicial era se a energia gerada pelas ondas de choque de baixa intensidade, seria suficiente para corrigir a curvatura peniana, causada pelas calcificações, sem causar danos estruturais ao tecido peniano já fibrosado.

O que são as Ondas de Choque?

As ondas de choque são ondas acústicas que se propagam no meio onde são aplicadas. Podem ser geradas através diferentes mecanismos: eletrohidráulico, eletromagnético ou piezoelétrico.^(2,4,6,23) As ondas são criadas a partir de três variáveis que geram o resultado final conhecido por: BED (Biologic Energy Density). Que é o resultado da multiplicação dessas variáveis: energia fluxo/densidade (mj/mm²), pulsos (números de ondas) e frequência (Hz).

Mj/mm² x pulsos x hz = BED.

O BED pode variar de acordo com o aparelho utilizado e para finalidade terapêutica desejada.⁽²³⁾

Por exemplo, no tratamento de cálculos renais o BED utilizado é de 20x superior ao usado para o tratamento da DE ou para Doença de Peyronie.^(6,7,23) Para o tratamento de patologias ortopédicas e tratamento de fisioterapia, o BED é 10x maior que para o tratamento de disfunção erétil, por exemplo.⁽²³⁾

Os efeitos das ondas de choque que são aplicadas no corpo do pênis ainda não está claramente elucidado. Acredita-se que elas gerem uma energia cinética intracelular e extracelular, chamada Tensão de Cisalhamento, com formação de bolhas entre as células. Baseado em estudos realizados em animais, há detecção do aumento dos níveis de vários mediadores químicos. Não há lesão celular, mas sim, ativação de mediadores químicos responsáveis pela angiogênese: vWF, VEGF, eNOS, PCNA, mediadores responsáveis pela restauração óssea: BMP2, osteocalcin, fosfatase alcalina, DKK1, IGF-1; e mediadores antiinflamatórios: si-CAM, sVCAM. Além desses, mediadores de cicatrização de feridas também são mobilizados: Wnt3 e B-catenin. É estimulada também a presença de macrófagos M2, a proliferação de linfócitos T e

Interleucinas 6-10.^(3,4,6,7,8,10,13,14,16,17,18,19,20,21,23) O principal efeito dessa quantidade de substâncias, é o “recrutamento” de células mesenquimais totipotentes. Essas células tem o potencial de transformarem em vasos sanguíneos, nervos, músculos, etc. É nessa cascata de eventos que se fundamenta o tratamento por ondas de choque.^(8,10,13,14,16,19,20,23)

O principal questionamento está na dificuldade de padronização dos protocolos atualmente utilizados nos diversos Serviços de Urologia.^(8,9,10,11,12,13) Muitos centros principalmente na Europa e na Ásia, tem utilizado protocolos que variam desde o número de sessões, a energia utilizada, o tempo de tratamento, a duração das sessões e quanto a necessidade ou não de re-aplicação das ondas.^(4,5,6,7,8,9,11) Apesar dessa grande variação, os resultados positivos, com a melhora do IIEF-EF score (International Index Erectile Function), está em torno de 70 a 75% dos pacientes tratados, na maioria dos trabalhos.^(3,4,5,6,7,8,9,10,11,12)

Trabalhos mais recentes, já descrevem melhora de 86% em pacientes que foram submetidos a tratamento com LiSWT, anteriormente.⁽⁵⁾ Há na literatura estudos que consideram apenas pacientes com DE vasculogênica, com indicação para serem submetidos a LiSWT. Outros estudos incluíram pacientes com DE vasculogênica e neurogênica. Vários autores, analisaram pacientes que não responderam ao uso de iPDE 5 e que após submeterem se ao protocolo, cerca de 72% dos pacientes se tornaram respondedores, evitando a necessidade de tratamentos adicionais como o uso de injeções intracavernosas, gel intra uretral ou implante de prótese peniana.^(2,3,4,5,6,7,10)

Para qual paciente está indicado o “Shockwave Therapy”?

As publicações iniciais demonstram que o LiSWT pode ser indicado para qualquer paciente que apresente dificuldade erétil de origem vascular.

Portanto, pacientes diabéticos, pacientes em uso de medicação anti-hipertensivas e pacientes submetidos a cirurgias prostáticas, submetidos a reabilitação peniana pós operatória, segundo os estudos publicados, se beneficiariam da LiSWT.^(2,3,4,5,8,9,10,11)

Mas o principal foco dos estudos publicados são dos pacientes que fizeram uso de medicações intracavernosas ou medicamentos orais e que com o tempo perderam a eficácia das medicações.^(2,3,4,5,8,9,13,14,15)

O que diz a literatura?

Como para toda nova terapêutica que surge, alguns questionamentos devem ser feitos: o LiSWT é eficaz para o tratamento de DE? Quais os efeitos colaterais esperados? Os dados apresentados até o momento são confiáveis?

A grande dúvida inicial era se a energia aplicada no pênis poderia causar mais dano no corpo cavernoso, o que não é relatado nas publicações. A maioria dos trabalhos publicados randomizados ou não, demonstram a efetividade do LiSWT, para tratamento da DE, independente da não padronização dos protocolos.^(2,3,4,5,8,9,10,11,13,14,15,16)

Vardi e al, em 2010, apresentou o importante trabalho com apenas 20 pacientes com disfunção erétil, submetidos a LiSWT, com resultados promissores.⁽³⁾ Os pacientes apresentaram melhora dos padrões iniciais do IIEF-EF; com aumento da rigidez e duração da ereção. Esses resultados foram confirmados por seis meses, após o fim do tratamento.⁽³⁾ Apartir dessa data os novos trabalhos foram surgindo.

Bechara et al, demonstrou em sua publicação, que no grupo de 50 pacientes com DE não responsivos inicialmente a iPDE5, 60% deles responderam a LiSWT, com aumento do IIEF-EF, com resultados duradouros por até 12 meses de observação.⁽²⁾

Em trabalho de Hatzichristou D. et al, foi realizado estudo duplo cego, randomizado, com grupo controle com 46 pacientes com DE, onde foi demonstrado a melhora hemodinâmica, confirmada por Duplex Doppler 3 meses após as sessões de LiSWT. Através do IIEF-ED (International Index Erectile Function Domain) com variação entre os grupos de 56,7% vs 12,5% para o grupo controle. A velocidade do pico sistólico, no Duplexscan, aumentou no grupo que foi submetido a LiSWT; 4,5 cm/s, enquanto o grupo controle 0,6cm/s, demonstrando a efetividade das Ondas de Choque. Os autores relatam a dificuldade da padronização dos pacientes e o número de participantes do estudos^(5,8)

Em meta análise publicada recentemente, por Cavijo et al, analisaram 7 protocolos, com 602 pacientes portadores de DE submetidos a LiSWT, entre 2010 a 2016. O trabalhos eram randomizados, duplo cegos, com pacientes submetidos a LiSWT. Foi verificado a melhora da efetiva da DE com aumento do IIEF-EF de 4,7 (P < 0000,1) comparados ao grupo controle. O que reflete na restauração da função erétil.⁽¹⁶⁾

Srini et al., descreveram seu estudo onde fizeram o acompanhamento dos pacientes submetidos a 12 sessões de LiSWT

e após 1 ano do tratamento, 71% dos pacientes mantinham os resultados iniciais.⁽²⁷⁾

Em outra análise, Gruenwald et al., analisaram 29 pacientes diabéticos com DE não responsivos a medicação oral. Após a LiSWT, 21 desses pacientes, 72%, apresentaram resposta vasculogênica positiva. (P = 0,0001)

Libo M e Guishong Li, fizeram recente meta análise de publicações encontradas no PubMed, Cochrane Register e Embase, entre os períodos de 2005 até 2017. Nesses trabalhos randomizados, os pacientes com DE foram tratados com LiSWT e analisados com o questionário IIEF-EF e EHS (Erection Hardness Score). Foi verificado aumento estatístico significativo dos resultados iniciais. Foram 9 estudos com 637 pacientes.⁽²⁴⁾

Kalyvianakis D et al, em recente publicação inédita, relatou que o re-tratamento, o que até então, não havia sido publicado, pode melhorar a resposta a LiSWT sem causar efeitos colaterais. Em um grupo de 42 pacientes, eles observaram aumento da resposta positiva de 74% para 82% dos pacientes, através do IIEF.⁽⁵⁾

Todavia, nem todos os trabalhos corroboram os resultados efetivos para o LiSWT. Forgesk et al, analisaram 126 pacientes submetidos a LiSWT, com grupo controle. Foram analisados através do IIEF –EF, que não demonstrou diferença significativa entre os grupos ao final da análise. As limitações citadas pelos autores seriam a não padronização dos protocolos e nem dos pacientes. Nessa casuística, foram incluídos pacientes submetidos a prostatectomia radical, indiferente da técnica utilizada. Os autores associaram os resultados negativos a possibilidade da demora ou não realização de reabilitação peniana no pós operatório imediato.⁽¹²⁾

Mais recentemente, Kitrey et al, apresentaram sua análise de 156 pacientes que foram submetidos a LiSWT. Observaram que após 2 anos de acompanhamento, 56% dos pacientes apresentavam ereções satisfatórias.⁽²⁸⁾

DISCUSSÃO

O tratamento da Disfunção Erétil (DE) é parte do cotidiano de qualquer urologista/andrologista. As terapêuticas disponíveis atualmente: as medicações orais inibidoras da PDE5 ou as injeções intracavernosas são utilizadas por demanda, com boa resposta terapêutica, porém não restabelecem definitivamente a função erétil. Difícil avaliar a porcentagem dos pacientes

que utilizam os iPDE5 e que não respondem ou que não toleram os efeitos colaterais, tendo em vista que a comercialização da medicação, em muitos países é isenta de prescrição médica. Mas indiscutivelmente, as medicações orais são o “padrão ouro” para o tratamento da DE. As injeções intracavernosas (ICC), são alternativa viável, com bons resultados, mas ao longo prazo apresentam baixa adesão por parte dos pacientes.⁽²⁵⁾ O implante de prótese peniana, maleável ou inflável, quando disponível e acessível, é um recurso terapêutico que trata de forma definitiva o problema da ereção. Restabelece a função erétil, porém muitos pacientes, ainda hoje se sentem desencorajados a submeterem-se ao procedimento com receio de perda de medida ou ‘naturalidade’ da ereção.

O surgimento do “Low Intensity Shockwave Therapy” – Terapia de Ondas de Choque de baixa intensidade, LiSWT, surge como mais uma alternativa, no arsenal terapêutico para o tratamento da DE. Com um foco diferente, visa restaurar definitivamente a função erétil, recuperando a irrigação do tecido cavernoso peniano. Os pacientes com nenhuma ou pouca resposta ao uso dos iPDE5, são o principal foco da LiSWT. A maioria dos trabalhos na literatura inclui esses pacientes, não responsivos a medicação oral, com respostas positivas de até 82% após o LiSWT. Essa resposta diminui no grupo de pacientes que foram submetidos a cirurgia de próstata, que não foram submetidos a reabilitação peniana pós operatória imediata. Os pacientes diabéticos com DE, também são um grupo que responde efetivamente a LiSWT, com 72% de resposta no IIEF, nos trabalhos publicados.^(2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,27,28)

Ainda hoje, não existe uma explicação definitiva sobre como age o LiSWT, no pênis. Enquanto a Litotripsia Extracorporea por Ondas de Choque (LECO) com ondas de alta intensidade tinha por objetivo “destruir” o cálculo, a LiSWT, com ondas de baixa intensidade, tem por objetivo regenerar a área onde é aplicada.⁽²⁰⁾ Os principais trabalhos publicados mostram essas alterações em modelos animais. O processo de angiogênese e neurogênese é estimulado pela liberação na matrix extra e intracelular, devários fatores de crescimento e proliferação celular, promovendo a restauração do tecido onde a energia foi aplicada.^(2,3,4,5,6,7,8,9,10)

Outro questionamento está em relação a não padronização dos tratamentos.

Atualmente no mercado existem diferentes equipamentos de LiSWT, mas que podem diferenciar com o resultado final do BED (Biologic Energy Density).

Com isso cada serviço que se propões a utilizar o LiSWT desenvolve um protocolo que acredita causar a resposta terapêutica, sem causar dano tecidual. Essa poderia ser a justificativa para a diferença entre número de pulsos necessários, tempo de exposição e energia aplicada a cada sessão de LiSWT.^(5,6,12,14,16,23,24)

A durabilidade dos resultados também é questionada. Como para qualquer novo tratamento, os estudos de longo prazo, devem investigar a manutenção da ereção. Os trabalhos atuais relatam a manutenção dos resultados e dos índices do IIEF-EF ao longo até 2 anos de acompanhamento dos pacientes. Ressalta –se a dificuldade em analisar grupos de pacientes a longo prazo, que podem sofrer influência de variáveis que vão desde alterações hormonais, ao uso ou não de medicações associadas e até a troca de parceira(o) sexual, ,por exemplo, como justificativa para piora ou melhora do desempenho sexual.^(2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16,27,28)

Até recentemente, não havia trabalhos publicados referente a re-tratamentos.

Porém em estudo recente, observou-se melhora dos índices de IIEF – EF em pacientes submetidos a protocolos de re-tratamento.^(2,3,4,5,6,7,9,13,14,15)

Quanto aos efeitos colaterais, não é relatado, nos trabalhos, randomizados ou não, do surgimento de efeitos colaterais em virtude do LiSWT.^(2,3,4,5,9,14,15)

CONCLUSÃO

Como em todos os trabalhos até então publicados sobre a Terapia de Ondas de Choque de Baixa Intensidade (LiSWT) é sugerido ser necessário o surgimento de novos estudos, randomizados, duplo cego, com maior número de pacientes e de maior tempo observacional. A padronização de grupos, mesmo que tecnicamente difícil, padronização dos aparelhos e dos protocolos, para confirmar se os resultados iniciais positivos permanecerão no patamar atual. Como tudo, o tempo e os resultados a longo prazo, serão importantes para nos dizer se o LiSWT é o início de uma nova “Era” no tratamento da Disfunção Erétil.

REFERÊNCIAS

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
2. Bechara A, Casabé A, De Bonis W, et al. Twelve-Month efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction in patients who do not respond to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Sex Med* 2016;4:e225-32.
3. Vardi Y, Appel B, Jacob G, et al. 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
4. Palmieri A., et al. "Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial." *International J Androl*.2012; 35.2: 190-195.
5. Gruenwald L, Appel B, Kitrey N, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Tjer Adv Urol* 2013; 31:208-14
6. Hatzichristou D, Memmos D, Kalyvianakis D, et al. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Treatment Protocols and the Impact of Repeating Treatment. 2018; *J Sex Med*, 15/3, 334-5
7. Ruan, Y., Zhou, J., Kang, N., et al. The effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in an obesity-associated erectile dysfunction rat model. *BJU International*, volume 122, issue 1, 2018:133-142
8. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004; 110:3055-3061.
9. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med* 2017;14: 891–897.
10. Law YT, Lee KJ. Shockwave therapy for erectile dysfunction: Is it really effective? *J Integr Nephrol Androl* 2017; 4:71-72
11. Pelayo-Nieto M, Linden-Castro E, Alias- Melgar A, et al. Linear shockwave therapy in treatment of erectile dysfunction. *Actas Urol Esp* 2015;39: 456-459
12. 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; 50:123-127.
13. Fojecki G, Tiessen S, Osteher J et al. 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.
14. 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 5:46-49.
15. Olsen A, Persiani M, Boie S, et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol* 2015; 49:329-33.
16. Gruenwald L, Appel B, Kitrey N, et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Tjer Adv Urol* 2013; 31:208-14
17. Clavijo R, Kohn T, Ramassamy R, et al. Effects of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta Analysis. *J Sex Med*. 2017;14: 27-35
18. Boëdeker R, Schäfer R, Haake M Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT) in the Treatment of Plantar Fasciitis – A Biometrical Review. *M. Clin Rheumatol*. 2001, 20: 324.
19. Charin J, Noel R. Shockwave therapy under ultrasonographic guidance in rotator cuff calcific tendinites. *Join B Spine*; 2001, 68; 241-44.
20. Wang C, Wang F, Yang K, et al. Shockwave therapy induces neovascularization at the tendo bone junction: a study in rabbits. *J Orthop Res*; 2003;21, 984-989.
21. Wolf J. Treatment Selection and Outcomes: Ureteral Calculi. *Urol Clin NA*. 2007; 34: 421-430
22. Abdel-Salam Y, Budair Z, Renner C. Treatment of Peyronie's Disease by Extracorporeal Shockwave Therapy: Evaluation of Our Preliminary Results. 2009; *J Endourol*; 13, 8
23. Hamm R, Mclarty E et a. Peyronie's disease—the Plymouth experience of extracorporeal shockwave treatment. 2012; *BJU Intern*; 78: 849- 852
24. Wang J, Ko J, Schaden W. Shockwave Medicine. 2018. 6.
25. Libo M e Guishong Li. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. 2017. *Urology online*.
26. Mulhall JP, Jahoda AE et al. The causes of patient dropout from penile selfinfection therapy for impotence. 1999; *J Urol*; 162: 1291-1294.
27. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemiainduced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004; 110: 3055-61.
28. Srini V, Reddy R, Shultz T, et al. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an indian population. *Can J Urol* 2015; 22: 7614.
29. Kitrey N, Vardi Y, Appel B, et al. Low Shock Wave Treatment for Erectile Dysfunction – How Long Does the Effect Last? *J Urol* 2018; 200: 167-70