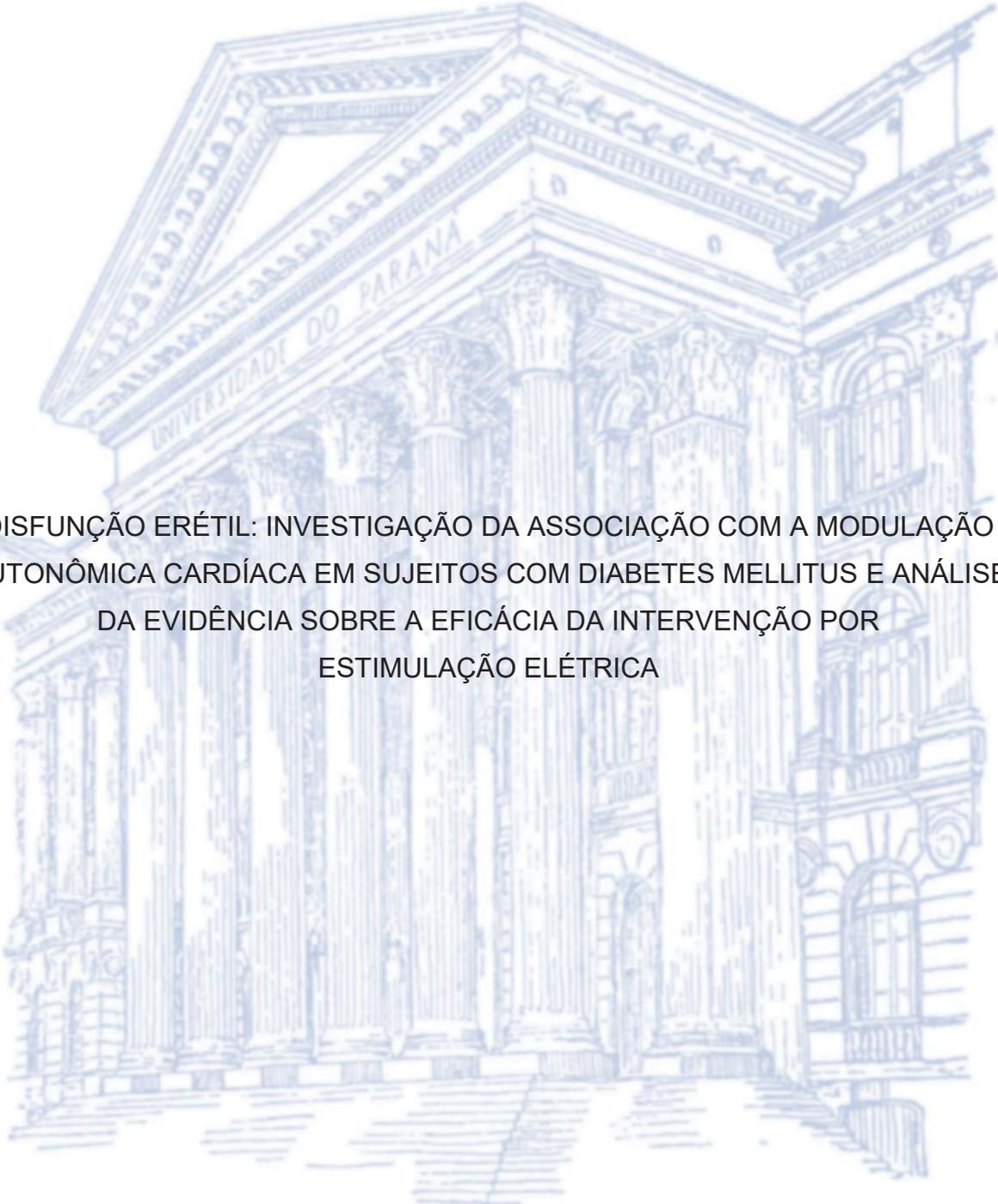


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GISLAINE BONETE DA CRUZ



DISFUNÇÃO ERÉTIL: INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO COM A MODULAÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS E ANÁLISE
DA EVIDÊNCIA SOBRE A EFICÁCIA DA INTERVENÇÃO POR
ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

CURITIBA

2022

GISLAINE BONETE DA CRUZ

DISFUNÇÃO ERÉTIL: INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO COM A MODULAÇÃO
AUTÔNOMICA CARDÍACA EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS E ANÁLISE
DA EVIDÊNCIA SOBRE A EFICÁCIA DA INTERVENÇÃO POR
ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutora em Fisiologia no
Curso de Pós-Graduação em Fisiologia, Setor de
Ciências Biológicas da Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Lavezzo
Dias

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Cruz, Gislaine Bonete da.

Disfunção erétil : investigação da associação com a modulação autonômica cardíaca em sujeitos com diabetes mellitus e análise da evidência sobre a eficácia da intervenção por estimulação elétrica. / Gislaine Bonete da Cruz. – Curitiba, 2022.

1 recurso on-line : PDF.

Orientador: Fernando Augusto Lavezzo Dias.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

1. Disfunção erétil. 2. Estimulação elétrica. 3. Diabetes Mellitus. 4. Neuropatia. I. Título. II. Dias, Fernando Augusto Lavezzo. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTORA EM FISILOGIA

No dia trinta de junho de dois mil e vinte e dois às 08:30 horas, na sala Auditório do Departamento de Fisiologia (Sala 103), Setor de Ciências Biológicas - Departamento de Fisiologia, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese de doutoranda **GISLAINE BONETE DA CRUZ**, intitulada: "**Disfunção Erétil: Investigação da associação com a modulação autonômica cardíaca em sujeitos com diabetes mellitus e análise da evidência sobre a eficácia da intervenção por estimulação elétrica**", sob orientação do Prof. Dr. FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação FISILOGIA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIA THEREZA ALBUQUERQUE BARBOSA CABRAL MICUSSI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), RUBNEIDE BARRETO SILVA GALLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARINELI JOAQUIM MEIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutora está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 30 de Junho de 2022.

Assinatura Eletrônica

01/07/2022 10:47:07.0

FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/06/2022 21:24:17.0

MARIA THEREZA ALBUQUERQUE BARBOSA CABRAL MICUSSI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE)

Assinatura Eletrônica

02/07/2022 09:52:47.0

RUBNEIDE BARRETO SILVA GALLO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

01/07/2022 17:34:33.0

MARINELI JOAQUIM MEIER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FISILOGIA -
40001016072P4

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação FISILOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **GISLAINE BONETE DA CRUZ** intitulada: **"Disfunção Erétil: Investigação da associação com a modulação autonômica cardíaca em sujeitos com diabetes mellitus e análise da evidência sobre a eficácia da intervenção por estimulação elétrica"**., sob orientação do Prof. Dr. FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Junho de 2022.

Assinatura Eletrônica
01/07/2022 10:47:07.0
FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
30/06/2022 21:24:17.0
MARIA THEREZA ALBUQUERQUE BARBOSA CABRAL MICUSSI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE)

Assinatura Eletrônica
02/07/2022 09:52:47.0
RUBNEIDE BARRETO SILVA GALLO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
01/07/2022 17:34:33.0
MARINELI JOAQUIM MEIER
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Sinto como se uma etapa da minha vida acabasse agora, para que outra possa começar. E que etapa! Agradeço por tantos momentos vividos, bons e ruins, tantas lições aprendidas e conhecimento compartilhado. E, mais do que isso, em meio a uma pandemia, agradeço pela oportunidade de compartilhar uma parte da minha vida com pessoas tão especiais. Além do crescimento acadêmico, ficará guardado cada pessoa com quem pude conversar, e cada uma que tive o privilégio de ouvir. Cada uma, a sua maneira, deixou um pedacinho de si comigo.

Agradeço à minha mãe e meu pai, que fizeram o melhor que puderam para me dar a oportunidade de estudar, que eles mesmos não tiveram. A minha avó, que não esteve presente em vida para me ver realizar essa conquista, mas que sempre foi o meu colo nos momentos que mais precisei. E que eu possa, agora, também dar o melhor de mim por eles, por meus amigos, pacientes e alunos.

Ao meu marido Cris, que me acompanhou nessa trajetória toda. Ouviu meus medos, acalmou meus choros e comemorou as vitórias. Obrigada por sempre estar presente e ser minha inspiração.

Aos professores do programa de pós-graduação em Fisiologia, pelo acompanhamento e apoio que sempre tive. Em especial, ao Professor Fernando Dias, por ter aceitado me orientar e por ter encarado junto comigo todos os desafios que encontramos ao longo desses 6 anos. Obrigada pela confiança.

Agradeço, também, à todos os profissionais do departamento de fisiologia, aos médicos responsáveis pelo SEMPR-PR, Rosângela Réa e Vicente Andrade, que apoiaram esse projeto e à CAPES pelo apoio financeiro.

Com o passar do tempo, vamos enxergando quem nós realmente somos, nossos sonhos e o caminho que precisamos desenhar até atingi-los. Eu tive a imensa alegria de iniciar essa jornada de autoconhecimento, ainda criança, com a ajuda dos profissionais do Programa Bom Aluno (PBA). Por isso, meu muito obrigado. Agradeço, ainda, pelo apoio das empresas parceiras do PBA que apadrinharam a minha carreira acadêmica e profissional, saibam que essa atitude é capaz, sim, de mudar vidas, como mudou a minha.

E, por fim, agradeço a todos os meus amigos do Lab Cardio e dos laboratórios da fisiologia. Obrigada pelo acolhimento, festas e parceria.

*“Seja impecável com a sua palavra. Não leve nada para o lado pessoal.
Não tire conclusões e dê o melhor de si, sempre.”*

Don Miguel Ruiz

*“Where's the fire? What's the hurry about? Slow down, you're doing fine.
You can't be everything you wanna be before your time”.*

Billy Joel

*“Feel the rain on your skin, no one else can feel it for you, only you can let it in.
No one else can speak the words on your lips. Live your life with arms wide open.
Today is where your book begins, the rest is still unwritten”.*

Natasha Bedingfield

RESUMO

Sabe-se que o processo de ereção é regulado, dentre outros fatores, pelo sistema nervoso autônomo que, frequentemente, sofre alterações na presença de doenças como o *Diabetes Mellitus* (DM). Nesse sentido, há poucos estudos que investiguem a influência da disfunção autonômica na função erétil em indivíduos diabéticos. Adicionalmente, formas não invasivas de tratamento para a DE são desejadas, especialmente para os homens que não são beneficiados com o tratamento mais utilizado atualmente, que é o medicamentoso, ou pelas outras opções disponíveis, como injeção intrauretral de fármaco que podem causar efeitos colaterais como dor, fibrose e deformidades penianas. A eletroestimulação tem sido sugerida como opção de tratamento para a DE, contudo ainda não há evidência conclusiva sobre sua efetividade. Portanto, nessa tese apresentamos resultados de estudos divididos em dois capítulos, segundo os objetivos de: i) avaliar a influência da disfunção autonômica na função erétil em homens com DM por meio de um estudo observacional transversal; e ii) sumarizar a evidência sobre a eficácia da eletroestimulação no tratamento da DE por meio de uma revisão sistemática. No capítulo 1, descrevemos os resultados de estudo clínico onde a função autonômica foi avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e pelos testes de Ewing, que são preconizados para diagnóstico de neuropatia autonômica cardíaca (NAC), e a função erétil foi avaliada pelo Índice Internacional de Função Erétil em 70 voluntários diabéticos, sendo 26 DM do tipo 1 e 44 DM do tipo 2. Foi encontrada alta prevalência de DE, com maior proporção (70% e 34,8%, $p=0,007$) e pior função erétil nos sujeitos com DM2 (mediana 18; IQR 11,25-27,00 comparada a 29; IQR 23,00-29,00, $p=0,001$). Alterações na modulação autonômica, avaliadas pelos índices da VFC, se relacionaram com a disfunção erétil tanto em DM1 (SDNN: $\rho=0,48$, $p=0,028$; LF: $\rho=0,51$, $p=0,018$; HF: $\rho=0,43$, $p=0,049$) quanto DM2 (SDNN: $\rho=0,414$, $p=0,044$; LF: $\rho=0,43$, $p=0,03$; HF: $\rho=0,49$, $p=0,014$). Essas associações se mantiveram apenas para os sujeitos com DM1 em um modelo linear generalizado (SDNN: $\beta=0,143$, $SE=0,055$, $p=0,0174$; LF: $\beta=-0,122$, $SE=0,061$, $p=0,046$; HF: $\beta=0,121$, $SE=0,061$, $p=0,0473$). Além disso, a proporção de diagnóstico de NAC foi maior em sujeitos com DM1 comparado a DM2 (48% e 14,7%, $p=0,005$). No capítulo 2, uma revisão sistemática foi elaborada segundo um protocolo que seguiu as orientações da Colaboração Cochrane e foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42021220170). Foram incluídos estudos randomizados controlados que avaliaram a função erétil como desfecho primário. Foi utilizado a ferramenta de análise de risco de viés da Cochrane e o sistema GRADE para avaliação da qualidade da evidência. De 3.352 artigos encontrados na busca, 3 se enquadraram nos critérios de inclusão. A eletroestimulação foi comparada ao placebo (diferença de média na escala IIEF-5 - MD= 4.60, 95% IC 0.28-8.92, $n=22$), exercício aeróbico (MD= 6.50, 95% IC 5.10-7.90, $n=30$) e treinamento dos músculos do assoalho pélvico (MD= 4.80, 95% CI 1.29-8.31, $n=30$). A evidência da efetividade da eletroestimulação na DE é inconclusiva, sendo a certeza da evidência considerada como muito baixa. Em conclusão, há associação entre disfunção autonômica e função erétil em homens diabéticos, principalmente com DM1 e a evidência sobre o efeito da eletroestimulação do tratamento da DE é inconclusiva.

Palavras-chave: Disfunção Erétil; Estimulação Elétrica; *Diabetes Mellitus*; Neuropatia Diabética.

ABSTRACT

It is known that the erection process is regulated, among other factors, by the autonomic nervous system that often undergoes changes in the presence of diseases, such as *Diabetes Mellitus* (DM). There are few studies investigating the influence of autonomic dysfunction of erectile function in diabetic population. Additionally, non-invasive forms of treatment for ED are desired, especially for those who do not benefit from drug therapy, which is the most current treatment used, or other options, such as drug intraurethral injection, that has side effects as pain, fibrosis and penile deformities. Electrostimulation has been suggested as a treatment option for ED, however, there is still inconclusive evidence on its efficacy. Therefore, in this thesis we present results from studies divided in two chapters, according to the objectives: i) evaluate the influence of autonomic dysfunction on erectile function in men with DM using a cross-sectional study; and ii) summarize the evidence on the effectiveness of electrical stimulation in the treatment of ED in a systematic review. In chapter 1, we describe the results of a clinical study where a autonomic function was assessed using heart rate variability (HRV) and Ewing's tests, which are recommended for the diagnosis of cardiac autonomic neuropathy (CAN); and erectile function was evaluated using the the International Index of Erectile Function in 70 diabetic volunteers, composed of 26 type 1 DM (T1DM) and 44 type 2 DM (T2DM). A high prevalence of ED was found, with a higher proportion (70% vs 34.8%, $p=0.007$) and worse erectile function in subjects with T2DM (median 18; IQR 11.25-27.00 compared to 29 IQR 23.00-29.00, $p=0.001$). Changes in autonomic modulation, evaluated by HRV, were related to erectile dysfunction in both types of DM, for DM1 (SDNN: $p=0.48$, $p=0.028$; LF: $p=0.51$, $p=0.018$; HF: $p=0.43$, $p=0.049$) and DM2 (SDNN: $p=0.414$, $p=0.044$; LF: $p=0.43$, $p=0.03$; HF: $p=0.49$, $p=0.014$). These associations were maintained only for subjects with T1DM in a generalized linear model (SDNN: $\beta=0.143$, $SE=0.055$, $p=0.0174$; LF: $\beta=-0.122$, $SE=0.061$, $p=0.046$; HF: $\beta=0.121$, $SE=0.061$, $p=0.0473$). Furthermore, the proportion of CAN diagnosis was higher in subjects with T1DM compared to T2DM (48% and 14.7%, $p=0.005$). In chapter 2, a systematic review was done according to the Cochrane Collaboration recommendations and was registered in the PROSPERO platform (CRD42021220170). Randomized controlled trials that evaluated erectile function as a primary outcome were included. The Cochrane risk of bias analysis tool and GRADE were used to assess the certainty of the evidence. Of 3.352 articles retrieved in the search, 3 met the inclusion criteria. Electrostimulation was compared to placebo (Mean Difference - MD on the IIEF-5 scale 4.60, 95% CI 0.28-8.92, $n=22$), aerobic exercise (MD=6.50, 95% CI 5.10-7.90, $n=30$) and pelvic floor muscle training (MD= 4.80, 95% CI 1.29-8.31, $n=30$). The evidence of the effectiveness of electrostimulation in ED is inconclusive. Certainty of the evidence is very low. In conclusion, there is an association between autonomic dysfunction and erectile function in diabetic men, mainly with T1DM, and the evidence on the effect of electrostimulation in the treatment of ED is inconclusive.

Keywords: Erectile Dysfunction; Electrical Stimulation; *Diabetes Mellitus*; Diabetic Neuropathy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1- SEQUÊNCIA PADRONIZADA DE APLICAÇÃO DOS TESTES E QUESTIONÁRIO.....	48
FIGURA 2- DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE FUNÇÃO ERÉTIL ENTRE SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-PR.....	63
FIGURA 3 - PRISMA DIAGRAM (PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS).....	77
FIGURA 4- RISK OF BIAS.....	82
FIGURA 5- EFFECTS OF ELECTRICAL STIMULATION COMPARED WITH PLACEBO, PELVIC FLOOR MUSCLE TRAINING WITH BIOFEEDBACK, AND AEROBIC EXERCISE FOR THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION.....	83
FIGURA 6- SUMMARY OF FINDINGS.....	85

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA PARA CLASSIFICAÇÃO DOS TESTES DE EWING E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA.....	34
TABELA 2- DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	57
TABELA 3- DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	58
TABELA 4- DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	59
TABELA 5 - ANÁLISE DA REGULAÇÃO AUTONÔMICA DE SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 COM E SEM DISFUNÇÃO ERÉTIL ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	60
TABELA 6 - ANÁLISE DA REGULAÇÃO AUTONÔMICA EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 2 COM E SEM DISFUNÇÃO ERÉTIL ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	61
TABELA 7- ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICOS E FUNÇÃO ERÉTIL EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	61
TABELA 8- ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE REGULAÇÃO AUTONÔMICA E FUNÇÃO ERÉTIL EM HOMENS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	-Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ADA	-Associação Americana de Diabetes
AGE	-Produto Final de Glicação Avançada
AUA	-Associação Americana de Urologia
CONSORT	-Consolidated Standards of Reporting Trials
DE	-Disfunção Erétil
DM	-Diabetes Mellitus
DM1	-Diabetes Mellitus do tipo 1
DM2	-Diabetes Mellitus do tipo 2
ECG	-Eletrocardiograma
EHS	-Escala de Rigidez Peniana (Erection Hardness Score)
eNOS	-Enzimas sintetizadoras de ON endotelial
ES	-Electrical Stimulation
ET-1	-Endotelina-1
GMPc	-Monofosfato Cíclico de Guanosina
GRADE	-Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HbA1c	-Hemoglobina Glicada
HF	-Alta Frequência (High Frequency)
ICAM-1	-Molécula de Adesão Intracelular-1
IIFE	-Índice Internacional de Função Erétil
IIFE-5	-Índice Internacional de Função Erétil Simplificado
IMC	-Índice de Massa Corporal
iNOS	-Enzimas sintetizadoras de ON induzível
ITB	-Índice Tornozelo-braquial
LF	-Baixa Frequência (Low Frequency)
MD	-Mean Differences
MLCK	-Quinase da Cadeia Leve da Miosina
MLCP	-Fosfatase da Cadeia Leve da Miosina

NAC	-Neuropatia Autonômica Cardíaca
NANC	-Fibras nervosas não-colinérgicas não-adrenérgicas
NIH	-Instituto Nacional de Saúde
NMES	-Estimulação Elétrica Neuromuscular
NOS	-Enzimas sintetizadoras de ON (nitric oxide synthases)
nNOS	-Enzimas sintetizadoras de ON Neuronal
OIS	-Optimal Information Size
O-GlcNAc	-Reação de glicação
ON	-Óxido Nítrico
PA	-Pressão Arterial
PDE-5	-Fosfodiesterase-5
PKG	-Proteína Quinase G
Razão LF/HF	-Razão entre a alta e baixa frequência
RCTs	-Randomized Controlled Trials
rMSSD	- Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes
ROB	-Risk-of-bias assessment tool
SDNN	- Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
SEM	-Standard Errors of the Mean
SHIM	-Inventário de Saúde Sexual para Homens
TENS	- Neuroestimulação Elétrica Transcutânea
VEGF	-Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VFC	-Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	19
2.1.1 Definição, classificação e prevalência da Disfunção Erétil.....	19
2.1.2 Avaliação e Diagnóstico da Disfunção Erétil.....	20
2.1.3 Mecanismo de ereção.....	22
2.1.4 Tratamento medicamentoso para Disfunção Erétil.....	25
2.2 DISFUNÇÃO ERÉTIL E DIABETES MELLITUS.....	26
2.3 MODULAÇÃO AUTONÔMICA - VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E TESTES DE EWING.....	31
2.3 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA.....	37
2.3.1 Estimulação Elétrica no tratamento da Disfunção Erétil.....	41
3. JUSTIFICATIVA	44
4. OBJETIVOS E HIPÓTESES	45
4.1 OBJETIVO GERAL.....	45
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
4.3 HIPÓTESES.....	45
5. MATERIAIS E MÉTODOS	46
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS – CAPÍTULO 1.....	46
5.1.1 Desenho do Estudo.....	46
5.1.2 Contexto.....	46
5.1.3 Participantes.....	47
5.1.4 Variáveis e Ferramentas de Avaliação.....	47
5.1.5 Viés.....	53
5.1.6 Tamanho do Estudo.....	54
5.1.7 Análise Estatística.....	54
5.2 MATERIAIS E MÉTODOS - CAPÍTULO 2.....	55
6. CAPÍTULO 1 - ASSOCIAÇÃO ENTRE MODULAÇÃO AUTONÔMICA E FUNÇÃO ERÉTIL EM HOMENS COM DIABETES MELLITUS	56
6.1 RESULTADOS.....	56
6.2 DISCUSSÃO.....	64
6.3 CONCLUSÃO DO CAPÍTULO 1.....	69
7. CAPÍTULO 2 - EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	70

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA TESE	93
REFERÊNCIAS	94
APÊNDICE A - TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	118
APÊNDICE B - PERFIL DE FUNÇÃO ERÉTIL E SEXUAL DE SUJEITOS COM DIABETES DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	125
APÊNDICE C - ESTRATÉGIAS DE BUSCAS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA	126
APÊNDICE D - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	128
ANEXO 1 – PARECERES DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	130
ANEXO 2 – ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL	136

1. INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é a incapacidade recorrente de atingir ou manter uma ereção suficiente para o ato sexual (MCCABE et al., 2016). Essa disfunção chega a afetar cerca de 150 milhões de homens no mundo e estima-se que em 2025 este valor aumentará para cerca de 322 milhões (MCKINLAY, 2000). Recentemente, encontrou-se uma associação entre a disfunção erétil e a COVID-19, o que pode impactar diretamente essa estimativa (SANSONE et al., 2021). Além disso, a DE é considerada como um problema de saúde global, não só pela alta prevalência, mas por estar associada com aumento de risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e com o aumento da mortalidade devido à diversas causas, sendo considerada um preditor do desenvolvimento de doença cardiovascular de 3 a 5 anos (HODGES et al., 2007; THOMPSON et al., 2005).

A ereção é dependente de dois processos principais: aumento do fluxo sanguíneo para região peniana e manutenção desse aporte sanguíneo nessa região. Esses mecanismos dependem primariamente da ação do óxido nítrico (ON), que é um potente vasodilatador. O ON pode ser liberado via ativação da óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), após estímulos de nervos não-adrenérgico-não-colinérgicos, e via ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), após reações nas próprias células endoteliais (FRIEBE e KOESLING, 2003). Então, alterações nos mecanismos neuronais, endoteliais ou vasculares podem causar uma diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, impactando todo o processo de ereção.

Uma das causas dessa diminuição na liberação de ON é o *Diabetes Mellitus* (DM). A desregulação da glicemia desenvolvida em pessoas com DM pode desencadear diversos processos patológicos, principalmente relacionado à produção de espécies reativas de oxigênio, reações de glicação e formação de produtos de glicação avançada, os quais induzem alterações na ativação e diminuição de expressão de nNOS e eNOS, neuropatia autonômica e alterações morfológicas vasculares que são umas das principais causas da DE (ESCRIG et al., 2002; BIVALACQUA et al., 2004; CARTLEDGE et al., 2001). Por essa razão, vários estudos encontraram alta prevalência de DE em homens diabéticos, o que fez o DM ser considerado um fator de risco para DE (Kouidrat et al. (2017).

Além disso, a neuropatia autonômica pode induzir alterações na função erétil. Essa doença também possui alta prevalência na população diabética, principalmente de neuropatia autonômica cardíaca (NAC), que está intimamente associada com mortalidade por causas cardiovasculares e morte súbita em pessoas com DM (ROLIM et al., 2008; BOULTON et al., 2005; CHA et al., 2016). Mas, apesar dessa associação, poucos estudos analisaram a influência da regulação autonômica na função erétil na população diabética e nenhum, até o momento, comparou essa influência entre os tipos de DM. Assim, no capítulo 1 desta tese, foi desenvolvido um estudo transversal observacional com homens diagnosticados com diabetes em um centro de referência em metabolismo, no qual foi avaliado a função erétil e função autonômica cardíaca utilizando testes validados, com o objetivo de analisar a associação entre disfunção erétil e disfunção autonômica nos participantes.

O tratamento para a DE tem sido amplamente estudado, e a terapia medicamentosa, através de inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) é a mais utilizada atualmente. Esse medicamento atua em reações nas células endoteliais que resulta em aumento da das vias de ativação mediadas pelo ON, agindo, principalmente, nos mecanismos vasculares e endoteliais do processo de ereção. Contudo, na presença de DM, não são somente esses mecanismos que estão comprometidos. Por isso, talvez seja essa a razão de a população diabética ser menos responsiva ao tratamento medicamentoso (DHIR et al., 2011).

Então, desde a década de 90 vem se estudando outras opções de tratamentos para DE, uma vez que, além da terapia medicamentosa, outros recursos disponíveis são muito invasivos, como a aplicação de vasodilatadores diretamente na região peniana via injeção intracavernosa ou intra-uretral, e estão associados com o desenvolvimento de fibrose, dor e alterações morfológicas (BELEW et al., 2015). Alguns estudos analisaram o efeito do tratamento com a estimulação elétrica, com resultados animadores (CARBONI et al. 2018; SHENDY et al., 2015; LOMBARDI et al., 2011; LOMBARDI et al., 2008; IGNARRO et al., 1990). Porém, não se sabe até o momento qual a evidência da eficácia desse tratamento que possa direcionar a recomendação clínica.

Assim, para sumarizar a evidência atual da eficácia da estimulação elétrica para o tratamento da disfunção erétil, foi realizada uma revisão sistemática que será apresentada no capítulo 2 desta tese, na qual foram incluídos apenas estudos

randomizados controlados e utilizado ferramentas indicadas pelas diretrizes da Cochrane para análise de viés (ROB) e da certeza da evidência (GRADE). O protocolo da revisão foi desenvolvido também de acordo com as diretrizes da Cochrane e está registrado na plataforma PROSPERO.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL

2.1.1 Definição, classificação e prevalência da Disfunção Erétil

De acordo com o Instituto Nacional de Saúde, a disfunção erétil (DE) é a incapacidade recorrente de atingir ou manter uma ereção suficiente para o ato sexual (MCCABE et al., 2016). Resultados do maior estudo multicêntrico em populacional realizado em 8 países na Europa (CORONA et al., 2010) demonstrou prevalência de DE em torno de 30%, com uma alta associação com idade, saúde geral e função emocional. Esta condição chega a afetar cerca de 150 milhões de homens no mundo e estima-se que em 2025 este valor aumentará para cerca de 322 milhões (MCKINLAY, 2000). A DE afeta a qualidade de vida e saúde psicológica, pois está fortemente associada com ansiedade e depressão, relacionada tanto com a saúde sexual em si, quanto com o relacionamento com a parceria (CORONA et al., 2010). Um recente estudo brasileiro demonstrou uma associação de 63% entre disfunção erétil e depressão

A DE é considerada um grande problema de saúde, não só pela alta prevalência, mas também por estar associada com aumento de risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e ao aumento da mortalidade devido à outras causas (VLACHOPOULOS et al. 2013; NEHRA et al. 2012; JACKSON et al. 2010; GAZZARUSO et al. 2004). Além disso, há evidência de que a DE pode servir como um preditor do desenvolvimento de doença cardiovascular de 3 a 5 anos. (HODGES et al., 2007); THOMPSON et al., 2005).

Com a pandemia de COVID-19, recentemente, foi descoberto uma associação entre o COVID-19 e a DE (SANSONE et al., 2021). Pacientes com COVID-19 possuem 3.3 maior risco (odds ratio) de desenvolvimento de disfunção erétil (YUE E GAO, 2021).

Essa associação parece ocorrer pelos danos endoteliais encontrados nos pacientes com COVID-19, presença de citocinas inflamatórias que também estão presentes na disfunção erétil e pelas alterações neurológicas encontradas nos

pacientes com histórico de COVID-19 (HU et al., 2021; HSIEH et al., 2021). Além disso, um estudo preliminar demonstrou presença do vírus SARS-CoV-2 no tecido peniano e menor expressão de eNOS de sujeitos que foram infectados pela COVID-19 (KRESCH et al., 2021).

Por isso, há razões para suspeitar que a prevalência de DE poderá aumentar, agravando o já estabelecido problema global de saúde (SANSONE et al., 2020; SANSONE et al., 2021).

De acordo com a sua etiologia, a DE pode ser classificada como orgânica (neurogênica, endotelial, hormonal e disfunções morfológicas), psicogênica ou mista (orgânica e psicogênica) (HATZIMOURATIDIS et al., 2016; LEWIS et al., 2010). A DE causada por disfunção endotelial é a mais frequente e está associada à fatores de risco como fumo, diabetes e hipertensão, que podem levar à danos no endotélio e reduzir o fluxo sanguíneo nos tecidos cavernosos do pênis e, ainda, prejudicar o mecanismo de veno-oclusão que é um componente da ereção (HATZIMOURATIDIS et al., 2016; NEHRA et al., 2012; VIRAG et al., 1985).

A DE neurogênica é associada às doenças que atingem o sistema nervoso central, como Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Acidente Vascular Encefálico, Doença de Alzheimer, Lesão Medular ou no Nervo Cavernoso, como pode acontecer após tratamento cirúrgico para prostatectomia (FENSTERMAKER et al., 2018; WINDER et al., 2018; WINDER et al., 2017; BRONNER et al., 2015; IACONO et al., 2005).

Já a DE é classificada como psicogênica quando é causada predominantemente ou exclusivamente por fatores psicológicos ou interpessoais (ROSEN, 2001). Pode ser classificada como DE psicogênica generalizada, causada por diminuição ou ausência de excitação e desordens de intimidade com a parceria; e situacional, causada por situações pontuais, por exemplo, relacionada a uma parceria específica, ou à performance, ou associada ao estresse (HATZIMOURATIDIS et al., 2016). A maioria dos casos de DE são classificados como mistos, pois geralmente há algum fator psicológico influenciando também a capacidade total de atingir a ereção ou associação com sintomas depressivos e atitudes e pensamentos pessimistas (FELDMAN et al., 1994).

2.1.2 Avaliação e Diagnóstico da Disfunção Erétil

Há diversos métodos utilizados para avaliação da DE, recomendados pela Associação Americana de Urologia (BURNETT et al., 2018), que também é seguido pela Sociedade Brasileira de Urologia, como questionários, avaliação da tumescência e rigidez peniana e ultrassom peniano. Dentre eles, os mais utilizados são os questionários. O Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) é um questionário detalhado, composto por 15 perguntas, divididas em 5 domínios (função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação geral) (ROSEN et al., 1997). Em 2000, foi publicada e validada uma versão mais curta do IIFE, utilizando apenas 5 perguntas do domínio de função erétil, sendo denominado de IIFE-5 ou Inventário de Saúde Sexual para homens (SHIM) (ROSEN et al., 2000). Em ambos os questionários é possível, ainda, classificar a gravidade da DE, de acordo com a pontuação, em 4 níveis: leve, leve para moderada, moderada e grave.

Além desse questionário, a Escala de Rigidez Peniana (Erection Hardness Score – EHS) é indicada. Ela é composta de uma única pergunta que avalia o nível de rigidez da ereção, que varia de 0 (nenhuma rigidez) a 4 (rigidez completa) (MULHALL et al., 2007). Outros questionários também podem ser utilizados como o Brief Male Sexual Function Inventory (MYKLETUN et al., 2005) e o Quociente Sexual Masculino (ABDO et al., 2006).

O IIFE, que foi o questionário escolhido para esta pesquisa, é composto de 15 questões agrupadas em cinco domínios. Cada questão tem valor que varia de 1 a 5, e a soma das respostas gera score final para cada domínio, com valores baixos indicando qualidade da vida sexual ruim (GONZÁLES et al., 2013).

O domínio Função Erétil é composto por 6 questões, com pontuação máxima de 30. Os intervalos da pontuação desse domínio permitem classificar a gravidade da DE em cinco grupos: Sem DE (26-30), DE leve (22-25), DE leve a moderada (17-21), DE moderada (11-16) e DE grave (6-10) (CAPPELLERI et al., 1999).

Os domínios Função Orgásmica, Desejo Sexual e Satisfação Geral são compostos de 2 questões, com pontuação máxima de 10 e o domínio Satisfação Sexual é composto de 3 questões, com pontuação máxima de 15 (GONZÁLES et al., 2013).

Os exames clínicos recomendados para avaliação da função erétil são o ultrassom peniano e avaliação da rigidez peniana noturna. O ultrassom é feito

utilizando o método Doppler e avalia o fluxo sanguíneo na região peniana, resposta à vasodilatação e insuficiência arterial (SIKKA et al., 2013). A AUA considera o ultrassom peniano como padrão ouro de avaliação da função erétil e avalia tanto o fluxo sanguíneo para o tecido cavernoso quanto o mecanismo de veno-oclusão (BURNETT et al., 2018). A avaliação da ereção noturna também pode ser realizada e avalia a frequência de episódios de ereção durante o sono, nível de tumescência peniana e tempo de duração da ereção (ELHANBLY e ELKHOLY, 2012).

2.1.3 Mecanismo de ereção

O pênis é composto por um corpo esponjoso, por entre qual está localizado a uretra, e dois corpos cavernosos, que são estruturas cilíndricas envoltos por uma camada de tecido fibroso chamada de túnica albugínea, composta principalmente por colágeno e elastina (SATTAR et al., 1994). Essas estruturas são revestidas por células endoteliais e são altamente vascularizadas (GOLDSTEIN et al., 1982).

A inervação do pênis é composta por nervos autonômicos simpáticos e parassimpáticos e nervos somáticos. A via simpática se origina em região de T10-L2, formando o plexo hipogástrico, e a via parassimpática em região de S2-S4, formando o plexo pélvico. O plexo hipogástrico encontra o plexo pélvico na região sacral, formando o nervo cavernoso, que é, portanto, uma ramificação do plexo pélvico, contendo feixes dos nervos autonômicos (DEAN e LUE, 2005).

O nervo dorsal do pênis e nervo pudendo são os principais responsáveis pela via somatossensorial. A condução nervosa dos estímulos sensoriais é realizada inicialmente pelo nervo dorsal do pênis, que posteriormente, em conjunto com outras fibras nervosas, se convergem em nervo pudendo, que leva, então, o sinal até o centro sacral (S2-S4) (GIULIANO, 2011).

Do centro sacral, o impulso nervoso é conduzido para diversas regiões do cérebro que estão envolvidos nos processos de resposta sexual, como a área pré-óptica medial do hipotálamo, que, por sua vez, envia sinais para nervos autonômicos e somáticos que irão conduzir o processo de ereção e ejaculação, que envolve vários neurotransmissores e também a participação de outras áreas cerebrais (BITRAN et al., 1989).

A ereção é dependente de dois processos principais: aumento do fluxo sanguíneo para região peniana e manutenção desse aporte sanguíneo nessa região. O aumento do fluxo sanguíneo é possibilitado pela vasodilatação local iniciada, primeiramente, por diversos estímulos (psicológicos, visual, olfatório, memorial, tátil, etc.) que leva a liberação de óxido nítrico (ON) pelas fibras nervosas não-colinérgicas-não-adrenérgicas e posteriormente pelo próprio endotélio vascular.

O ON é um gás com um importante papel no mecanismo de relaxamento vascular, que vem sendo estudado desde a década de 80. Primeiramente foi chamado de fator de relaxamento derivado do endotélio por Furchgott e Zawadzki (1980) e depois, Palmer et al. (1987) comprovaram que esse fator descrito em 1980 era bioquimicamente idêntico ao óxido nítrico.

O ON é produzido por enzimas sintetizadoras de ON (nitric oxide synthases-NOS) que convertem o aminoácido L-arginina em L-citrulina, produzindo assim o ON. Existem três isoformas de ON: a neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e a induzível (iNOS). No processo de ereção participam basicamente a nNOS e eNOS, como explicaremos a seguir.

O mecanismo de relaxamento vascular via ON sintetizado pela nNOS e eNOS é dependente de cálcio. O processo de vasodilatação, que é a primeira etapa da ereção, é iniciado pela liberação de ON via nNOS, pelos nervos nitrérgicos, que são também chamados de fibras nervosas não-colinérgicas não-adrenérgicas (NANC), que são nervos parassimpáticos presentes em vasos sanguíneos da região urogenital, mas também do coração, pulmões e sistema gastrointestinal (RAND and LI, 1995). Após sua liberação, o ON se difunde para as células musculares do vaso sanguíneo e se liga à guanilato ciclase sensível ao ON, que em sua maior parte é a guanilato ciclase solúvel. O ON se liga ao ferro da guanilato ciclase, o que desencadeia a quebra da ligação do ferro com a histidina 105 provocando aumento da atividade da enzima, o que gera a produção de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) (FRIEBE e KOESLING, 2003), que conseqüentemente se liga à proteína quinase G (PKG).

A PKG, por sua vez, fosforila os canais de cálcio voltagem-dependentes (HEYDRICK, 2000; TAGUCHI, K. et al, 1997), o que determina a diminuição da entrada de cálcio e conseqüente relaxamento muscular. Há outros mecanismos desencadeados pela PKG que estão envolvidos no relaxamento muscular, como a

inibição da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático devido à fosforilação e inibição dos receptores de Inositol trifosfato (IP3) (KOMALAVILAS e LINCOLN, 1996) e o aumento da atividade da fosfatase da cadeia leve da miosina (MLCP), por fosforilação da própria enzima ou pelo bloqueio da inibição mediada pela via Rho-quinase, que é um processo envolvido na contração muscular, que será detalhado adiante (LINCOLN, T. M. et al, 2001).

Por esse conjunto de mecanismos, o relaxamento muscular é permitido, aumentando assim o influxo de sangue para os corpos cavernosos e esponjosos, permitindo assim a expansão desses tecidos eréteis do pênis. A vasodilatação aumenta a pressão nos corpos cavernosos, que causa um aumento da tensão das camadas longitudinais da túnica albugínea, cujos receptores captam a tensão na parede vascular, o que ativa a via fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase B (Akt), levando a fosforilação, principalmente da Ser-1177 da eNOS, o que ativa essa enzima e é responsável pela contínua liberação de ON e manutenção da vasodilatação, que torna o pênis mais rígido e mantém a ereção por mais tempo (KAMENOV, 2015; HURT et al., 2002). Nesse processo, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) também é importante para a indução da fosforilação da Ser-1177 da eNOS, o que já foi mostrado em tecido de rato (KAMENOV, 2015; HURT et al., 2002).

Aqui, se inicia um segundo mecanismo, que será responsável pela manutenção da ereção. O mecanismo de veno-oclusão é o responsável por impedir a saída desse aporte sanguíneo da região peniana, para que a ereção se mantenha tempo suficiente para o ato sexual.

Esse processo é ocasionado pelo aumento da pressão no corpo cavernoso, decorrente do próprio influxo e aumento do aporte sanguíneo na região, que comprime as veias penianas e impede a saída do sangue (PRIETO, 2008). A pressão do corpo cavernoso chega a atingir 100mmHg, e é mantida, também pela contração dos músculos do assoalho pélvico, principalmente os músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso, que são responsáveis pela fase de ereção plena e pelo aumento da rigidez peniana (ANDREEV-ANDRIEVSKIY et al., 2018; HOLMES et al., 1991).

O retorno da ereção para o estado de flacidez é chamado de detumescência, que é a fase em que o sangue ora mantido no corpo cavernoso será

liberado, diminuindo, assim, a rigidez peniana. Esse mecanismo é iniciado via estímulo simpático e liberação de norepinefrina pelo nervo cavernoso, que leva a um aumento do cálcio intracelular, ocasionando a contração muscular dos vasos sanguíneos.

Nessa etapa, a via RhoA/Rho-kinase é importante para a vasoconstrição, uma vez que resulta na inibição da MLCP pela Rho-kinase, o que mantém a cadeia leve da miosina fosforilada, permitindo a sua conformação de modo a expor o sítio de ligação da miosina com a actina, promovendo assim, a contração muscular (CHITALEY et al., 2001; UEHATA et al., 1997). Por isso, essa via é muito importante na modulação contínua do tônus da célula muscular lisa na região peniana (KAMENOV, 2015; CHITALEY et al., 2001).

Para que o processo de ereção aconteça de forma a atingir um nível de rigidez que permita o intercuro sexual é necessário uma ativação e coordenação entre os sistemas neurológico, vascular, endócrino e muscular. A DE, portanto, pode ser causada por mecanismos que alterem esses processos e provoquem algum prejuízo em uma dessas fases.

2.1.4 Tratamento medicamentoso para Disfunção Erétil

Atualmente, a primeira linha de tratamento indicada para a DE é a medicamentosa, sendo o mais utilizado os inibidores da Fosfodiesterase-5 (PDE-5), como o sildenafil, tadalafil, vardenafil e avanafil. Os inibidores da PDE-5 aumentam a disponibilidade de GMPc, pela inibição da enzima PDE-5, levando ao aumento e manutenção da vasodilatação (BURNETT et al., 2018; WALLIS, 1999). Contudo, esses medicamentos parecem não ser o melhor tratamento quando há algumas doenças associadas, como a Diabetes Mellitus (DM) (DHIR et al., 2011) e deve ser usado com cautela em homens com doença hepática e renal leve e moderada e lesão medular. Além disso, parece interagir com outros medicamentos antidepressivos, anti-fúngico, anti-hipertensivo e medicamentos para o tratamento de HIV (BURNETT et al., 2018; NEHRA et al., 2012).

Nos casos em que não há efeito no tratamento via medicação oral, há a opção de realizar a introdução medicamentosa via injeção intracavernosa ou intrauretral. Esses métodos são realizados pelo próprio paciente, algumas horas antes do ato sexual. Na injeção intrauretral é utilizado prostaglandina, injetada

diretamente na uretra, e na injeção intracavernosa utiliza-se medicamentos com ação vasodilatadora, como o alprostadil, papaverina, fentolamina ou atropina. A injeção intracavernosa é efetiva em iniciar e manter a ereção, inclusive em homens com diabetes ou doença cardiovascular (COOMBS et al., 2012). Contudo, está associada com diversos efeitos adversos como dor, fibrose e deformidades penianas, levando à alto índice de desistência por parte dos pacientes (BELEW et al., 2015). Por outro lado, a injeção intrauretral é mais fácil de ser replicada pelos pacientes e causa pouco desconforto, mas é menos efetiva para a função erétil (SHOKEIR et al., 1999).

2.2 DISFUNÇÃO ERÉTIL E DIABETES MELLITUS

A prevalência de DE em indivíduos com DM foi estimada entre 35 e 90% em um estudo de revisão (MALAVIGE e LEVY, 2009). BERARDIS et al. (2002) encontraram prevalência de 34% do que consideraram como “problema erétil frequente”, utilizando um questionário não padronizado. Utilizando, também, um questionário não validado, Bacon et al. (2002) encontraram prevalência de 45,8% de DE em uma amostra da população dos EUA com diabetes do tipo 1 e 2 e FEDELE et al. (1998) encontraram prevalência de 36% em estudo com sujeitos italianos com diabetes do tipo 1 e 2.

Por outro lado, estudos que utilizaram o IIEF-5, reportaram prevalência de DE de 70% em sujeitos diabéticos na França (553 sujeitos com DM tipo 1, 1646 com DM do tipo 2 e 178 sem especificação do tipo de DM) (GIULIANO et al., 2004), 73,1% em sujeitos com DM do tipo 2 na região de Sri Lanka (MALAVIGE et al., 2008) e 90% em uma amostra de sujeitos com DM do tipo 1 ou 2 residentes no Japão (SASAKI et al., 2005).

No Brasil, há poucos estudos que analisaram a prevalência de DE na população diabética. Um estudo realizado na cidade de Santos (JÚNIOR et al., 2002) encontrou que da amostra avaliada, 53,8% apresentava DE, avaliada com questionário de pergunta única sobre a função erétil, associado a diabetes do tipo 1 ou 2. E um outro estudo mais recente (GOLDSTEIN et al., 2019) foi realizado via questionário online sobre saúde geral, e selecionaram para o estudo homens que declararam apresentar uma função erétil ruim, sem utilizar um questionário validado para diagnóstico de DE. Destes, 10,2% também se autodeclararam diabéticos.

A razão para essa ampla variação pode ser devido a diferenças das características específicas para cada região, etnia e também aos critérios para definição de DE, que só foram estabelecidos em 1993 pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) (MALAVIGE E LEVY, 2009). Além disso, os métodos utilizados para diagnóstico também eram muito diferentes, até que em 1997, Rosen et al. (1997) desenvolveram e validaram o IIEF que foi adaptado para a sua versão curta (IIEF-5 ou SHIM) (ROSEN et al., 2000) e agora é um dos métodos mais utilizados nos estudos.

Outro ponto importante é que a maioria dos estudos não distingue as análises pelo tipo de diabetes, o que pode levar à uma diferença na prevalência. Dois amplos estudos (KALTER-LEIBOVICI et al., 2005; BACON et al., 2002) fizeram uma análise relacionando o tipo de DM ajustado pela idade e encontraram que a tendência para desenvolver DE é similar entre os sujeitos com DM1 e DM2.

Uma revisão sistemática mais recente (KOUIDRAT et al., 2017) incluiu 88.577 homens com diabetes do tipo 1 e 2 e demonstrou prevalência de DE de 57,7% geral, 37,5% em homens com DM1 e 66,3% com DM2.

A DM é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DE, e nesses sujeitos, esse desenvolvimento é relacionado diretamente com a idade, com um maior comprometimento da função erétil quanto maior a idade (PONHOLZER et al., 2005). No estudo de Kouidrat et al. (2017), a presença de DM aumentou em 3.5 as chances de desenvolver DE e a prevalência dessa disfunção aumentou de 57,7% para 66,7% nos sujeitos com idade ≥ 60 anos.

Além disso, a DE pode ser considerada como um sinal precoce de diabetes, uma vez que a prevalência de DM não diagnosticada é maior nos homens com DE do que na população geral (SAIRAM et al., 2001).

A presença de comorbidades associadas parece aumentar o risco relativo de desenvolver DE, como doença cardiovascular, nefropatia, retinopatia e pé diabético (GROVER et al., 2006). Giuliano et al. (2004) encontraram prevalência de 71% de DE em homens com diabetes, que aumentou para 77% quando associado com hipertensão arterial.

Um dos mecanismos mais estudados e indicados como a principal causa da DE nos sujeitos com diabetes é a disfunção da síntese de óxido nítrico. Os estudos têm suportado a hipótese de que a DM diminui a biodisponibilidade de ON, seja por

comprometimento da nNOS ou da eNOS, o que foi demonstrado em estudos experimentais, *in vitro* e *in vivo*.

A deficiência de nNOS foi encontrada em estudos experimentais, que mostraram uma diminuição de sua síntese (ESCRIG et al., 2002; BIVALACQUA et al., 2004; CARTLEDGE et al., 2001) em animais diabéticos, comparados aos não diabéticos. Corroborando com esses achados, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram, também, deficiência nos nervos nitrérgicos (REHMAN et al., 1997; VERNET et al., 1995). Essa deficiência aparece antes mesmo dos sintomas da DE, avaliado via pressão intracavernosa, e é independente de alterações nos níveis de testosterona (AKINGBA E BURNETT, 2001).

Além disso, a eNOS também está comprometida na presença da DM. Apesar do mecanismo dessa deficiência na presença da DM não ser bem definida, alguns estudos apontam para uma possível inativação da eNOS causada por reações de glicosilação (O-GlcNAc) em sítios dessa enzima. Em um estudo experimental com ratos, 5 semanas após a indução de diabetes, houve aumento de reações de O-GlcNAc e também diminuição da fosforilação de eNOS na Ser-1177, comparado com os ratos controles não diabéticos, o que diminui a ativação da enzima e consequente liberação de ON no tecido peniano (MUSICKI et al., 2005). Esse mesmo estudo demonstrou diminuição da pressão intracavernosa e menor nível de fosforilação de eNOS após estímulo elétrico no tecido peniano de ratos diabéticos comparado com não diabéticos.

Associado a isso, Jesmin et al. (2003) encontraram diminuição da expressão de eNOS em tecidos de ratos diabéticos, assim como diminuição de VEGF. Já foi demonstrado que o VEGF está diretamente relacionado com o aumento da expressão de eNOS nas células endoteliais de tecido humano (PAPAPETROPOULOS et al., 1997) e que é responsável, também, por induzir a expressão de proteínas que protegem as células de apoptose, como a Bcl-2, em células endoteliais (NOR et al., 1999). Em experimentos com ratos foi demonstrado um aumento na incidência de apoptose no tecido erétil de ratos induzidos ao diabetes (ALICI et al., 2000), que pode estar, também, associado ao desenvolvimento da DE.

A capacidade de relaxamento muscular em estudo com músculo isolado do corpo cavernoso de homens com DE foi menor em tecidos de homens com DM,

comparado com não diabéticos. Essa avaliação foi realizada via estimulação elétrica dos tecidos isolados mantidos em uma tensão isométrica ótima e pela análise dos níveis de GMPc no tecido por ensaio imunossorvente ligado à enzima. A resposta de relaxamento muscular após eletroestimulação e o nível de GMPc foi significativamente menor no tecido peniano de homens com diabetes do que não-diabéticos (Angulo et al., 2010).

Essa disfunção de óxido nítrico pode ser uma das causas da incapacidade de iniciar e manter o relaxamento completo dos vasos sanguíneos cavernosos, impedindo tanto o aumento do aporte sanguíneo quanto a manutenção desse sangue nos corpos cavernosos, que são duas das principais etapas no mecanismo de ereção.

Alterações morfológicas vasculares encontradas nos indivíduos diabéticos também podem comprometer a disponibilidade de ON, uma vez que interferem na complacência dos vasos e conseqüente capacidade de dilatação e influxo sanguíneo.

A hiperglicemia é um dos principais mecanismos responsáveis pelas alterações morfológicas endoteliais devido ao frequente processo de glicação que ocorre na presença de diabetes, o que leva à produção de espécies reativas de oxigênio através dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). Uma maior presença de AGEs foi encontrada no tecido vascular do corpo cavernoso de ratos diabéticos e de homens com DM (SEFTEL et al., 1997; CARTLEDGE et al., 2001; USTA et al., 2003). No endotélio, os AGE's se ligam ao colágeno do vaso, resultando em rigidez vascular, diminuição da elasticidade, induzindo a aterosclerose, o que causa prejuízo no relaxamento vascular dos músculos lisos cavernosos (SINGH et al., 2001).

Além disso, devido ao processo de glicação e stress oxidativo, níveis aumentados de Endotelina-1 (ET-1), que é um importante vasoconstritor, são encontrados no corpo cavernoso (HATZIMOURATIDIS E HATZICHRISTOU, 2014), assim como células de adesão tecidual, como a molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) (HIDALGO-TAMOLA E CHITALEY, 2009), o que contribui, também, para uma maior rigidez vascular na presença do DM. Os radicais livres que são formados via stress oxidativo também são responsáveis por reagir com o ON e diminuir a sua disponibilidade (CARTLEDGE et al., 2001; BIVALACQUA et al., 2005).

Em indivíduos com diabetes também há um maior risco de desenvolvimento de aterosclerose, devido principalmente ao acúmulo de formação de AGE's. Há uma associação entre a presença de DE e aterosclerose em indivíduos com DM2, com prevalência de 41% de doença arterial periférica (DAP) em homens com DE associado à DM2 (POLONSKY et al., 2009).

A aterosclerose pode acometer artérias pélvicas e penianas, podendo causar estenose no vaso sanguíneo e conseqüente prejuízo à ereção (KIM et al, 1994), mesmo antes de atingir outras regiões, como artérias coronárias, causando a doença coronariana, o que torna a DE um fator de risco e um sinal precoce para essa doença (MONTORSI et al., 2003). A presença de DE foi considerada um preditor independente de doença arterial periférica, com OR de 1.97 (95%IC 1.32-2.94), em um amplo estudo com homens diabéticos e não diabéticos (POLONSKY et al., 2009).

Um estudo realizado com coelhos avaliou o perfil lipídico e hemodinâmico 8 semanas após um grupo ser alimentado com dieta rica em gordura e outro com dieta normal. Do primeiro grupo, 88% dos coelhos desenvolveram aterosclerose severa e 93% dos animais demonstraram baixos valores de pressão intracavernosa após injeção de vasodilatador na região do corpo cavernoso, com diminuição da luz luminal da artéria ilio-hipogástrica em até 50% (AZADZOI e GOLDSTEIN, 1992)

Em estudos com seres humanos essa relação entre DE e aterosclerose também aparece (VIRAG et al., 1985; FELDMAN et al., 1994; MELLER et al., 2013).

Um outro mecanismo que também está mais ativo na presença de diabetes é a vasoconstrição mediada pela via RhoA/Rho kinase. Essa via parece ser ativada, por uma maior presença de ET-1 (PARK et al., 2002; WANG et al., 2002; BÜYÜKAFŞAR, 2003) que, como já mencionado, está em maior quantidade na presença de diabetes, o que contribui para uma supressão de ativação de eNOS (MING et al., 2002 ; BIVALACQUA et al., 2004).

Como vimos anteriormente, o processo de ereção depende também de uma integridade neuronal. A inervação do pênis ocorre via nervos perineais e nervo peniano dorsal. A neuropatia parece ser uma das principais causas de DE no homem com diabetes (HATZIMOURATIDIS E HATZICHRISTOU, 2014), contudo, apesar de ser um dos preditores independentes de DE (ROMEO et al., 2000) os

mecanismos neurológicos que interferem nessa disfunção ainda não estão bem elucidados.

Além da diminuição da disponibilidade de nNOS, encontrado principalmente em animais induzidos ao DM1 (CHITALEY, 2009), também foi demonstrado que homens com diabetes possuem alteração de sensibilidade, com aumento do limiar de sensibilidade vibratória e menor ativação eletromiográfica esfinteriana (HECHT et al., 2001).

Além disso, a contração muscular, principalmente dos músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, é um mecanismo importante para a manutenção da pressão intracavernosa e da ereção. Esse mecanismo parece estar comprometido na presença de diabetes, como demonstrado por Musicki et al. (2016), que encontraram diminuição na pressão intracavernosa após estímulo elétrico no grupo de animais diabéticos, comparados com os não diabéticos. Nesse mesmo estudo, os autores sugerem que o DM está relacionado com o acúmulo de radicais livres, com produtos da glicação avançada e isquemia, que podem influenciar no adelgaçamento, atrofia, desorganização e rompimento associado à perda de localização anatômica normal das fibras rápidas e lentas e diminuição na proporção de fibras rápidas.

2.3 MODULAÇÃO AUTONÔMICA - VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E TESTES DE EWING

O Sistema Nervoso Autônomo é um dos primeiros sistemas a ser acometido pelos efeitos da DM, podendo resultar em diversos sintomas, como taquicardia ao repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, constipação, gastroparesia, disfunção erétil, disfunção sexual feminina e disfunção neurovascular.

Uma das complicações mais graves em pacientes com DM é a Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC), consequência do acometimento neural autonômico que controla a funcionalidade do coração (KUDAT et al., 2006). Uma revisão sistemática inferiu que a prevalência de NAC em diabéticos do tipo 2 varia de 20 a 73% (DIMITROPOULOS, 2014). Um estudo realizado com 266 sujeitos com DM2 encontrou 40,9% de prevalência de NAC (TAHRANI et al., 2017) e outro estudo em

pacientes diabéticos com alto risco para úlcera, encontrou 66,2% de indivíduos com NAC (MENON et al., 2017).

Já foi demonstrado aumento da mortalidade em pacientes diabéticos com NAC (ROLIM et al., 2008), sendo que uma meta-análise inferiu uma forte associação entre o grau de disfunção autonômica e o risco de morte. Nessa metanálise foram revisados quinze trabalhos envolvendo um total de 2.900 pacientes diabéticos com e sem NAC. Durante o período de follow-up que variou de 0,5 a 16 anos, a mortalidade foi consistentemente maior nos portadores de NAC (30%) do que nos pacientes sem NAC (13%), com um risco relativo de 3.45 (95%IC 2.66-4.47) (MASER et al., 2003).

Essa patologia é relacionada, também, à morte súbita e isquemia silenciosa do miocárdio em pacientes com diabetes (BOULTON et al., 2005) e como fator de risco isolado para doença cardiovascular recorrente (CHA et al., 2016).

Atualmente, para o diagnóstico de NAC, são recomendados pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e Academia Americana de Neurologia os três Testes de Ewing (respiração profunda, ortostatismo e manobra de valsalva) associado à avaliação da hipotensão ortostática e da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) (BOULTON et al, 2005).

Os testes de Ewing foram estudados desde 1985 e apresentam boa reprodutibilidade, especificidade acima de 91% e sensibilidade de 93% (respiração profunda e ortostático) a 98% (Valsalva) (ROLIM et al., 2008).

Os três testes são fáceis de serem reproduzidos e podem ser realizados a nível ambulatorial e hospitalar. Os testes são realizados com equipamentos que mensurem os intervalos entre cada batimento cardíaco (intervalo R-R) durante todo o tempo de teste, como um eletrocardiógrafo, por exemplo.

Eles analisam, predominantemente, a atuação do ramo parassimpático, e demonstram o balanço entre o maior e menor intervalo entre os batimentos frente à estímulos como a manobra de Valsava, alteração postural (se levantar da maca) e respirar profundamente, o que nos permite analisar o quanto o sistema autonômico está apto para ajustar a frequência cardíaca após esses estímulos.

Para o teste de Respiração Profunda, o paciente permanece em supino durante um minuto e realiza 6 respirações profundas, com duração de 5 segundos em cada inspiração e cada expiração. Durante esse teste, normalmente há um

aumento da frequência cardíaca durante a inspiração e uma diminuição durante a expiração (EWING et al., 1985), permitindo o cálculo da razão E:I, a qual é a razão entre o intervalo R-R mais longo e o mais curto, demonstrando numericamente o quanto a frequência cardíaca variou durante o teste. Esse índice possui valores de normalidade conforme a idade, variando de 1,17, para indivíduos com idade entre 20 e 24, e 1,02 para sujeitos de 70 a 75 anos. Os valores normais estão listados na tabela 1.

O teste de Ortostatismo avalia a adaptação autonômica ao movimento de se levantar da posição supina para em pé. Normalmente, há um súbito aumento da frequência cardíaca, seguida de diminuição, permitindo o cálculo do índice 30:15. Geralmente, o menor intervalo R-R ocorre no 15º batimento, e o maior, no 30º batimento. Assim, o índice 30:15 é expresso pela razão do maior intervalo pelo menor, sendo que é considerado normal valores acima de 1,03 (Tabela 1).

Já o teste de Valsalva tem por objetivo avaliar a adaptação autonômica cardíaca frente à um esforço submáximo e controlado. Assim, o paciente assopra em um bocal conectado à um sistema fechado e com a presença de um manômetro, até atingir a pressão de 40 mmHg, mantendo essa pressão durante 15 segundos e depois relaxando e respirando normalmente por 45 segundos. Durante a manobra, há aumento da frequência cardíaca, e uma diminuição subsequente (EWING E CLARKE, 1982) que quantifica-se a razão do intervalo R-R mais longo, logo após a manobra até o fim de um minuto, e o intervalo R-R mais curto, durante os 15 segundos da manobra. O índice de Valsalva é considerado normal para valores acima de 1,2 (Tabela 1).

Além dos testes de Ewing, a análise da VFC tem sido, também, utilizada para a investigação de várias doenças, visto que um grande número de patologias implica em alterações do controle autonômico cardíaco. A análise da VFC é um dos instrumentos mais indicado para o estudo das funções do sistema nervoso autônomo, uma vez que é uma técnica acessível, não-invasiva e de fácil compreensão dos dados (XHYHERI et al., 2012).

TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA PARA CLASSIFICAÇÃO DOS TESTES DE EWING E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

Teste	Valor de Referência
FC Repouso	Até 100 bpm
Relação 30:15	Normal: >1.03
Razão de Valsalva	Normal: ≥ 1.2
	Menor valor normal:
	20 a 24 anos - 1.17
	25 a 29 anos - 1.15
	30 a 34 anos - 1.13
	35 a 39 anos - 1.12
	40 a 44 anos - 1.10
Razão E:I	45 a 49 anos - 1.08
	50 a 54 anos - 1.07
	55 a 59 anos - 1.06
	60 a 64 anos - 1.04
	65 a 69 anos - 1.03
	70 a 75 anos - 1.02
	Normal: < 10 mmHg
Hipotensão Ortostática	Limítrofe: 10 – 29 mmHg
	Anormal: > 30 mmHg

FONTE: Adaptado de EWING et.al., 1985 e BOULTON et al, 2005. FC- frequência cardíaca; bpm- batimentos por minuto.

A VFC trata do registro das oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), bem como das oscilações entre frequências cardíacas instantâneas consecutivas, que estão relacionadas às influências do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sobre o nódulo sinusal (VANDERLEI et al., 2009). Esse registro permite uma avaliação indireta do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular, obtendo um papel clínico importante para o diagnóstico das disfunções autonômicas em indivíduos diabéticos, saudáveis, e com outras patologias (HOWORKA et al., 2010).

Uma das formas mais usadas de aquisição da VFC é o uso do eletrocardiograma, do qual se obtêm os intervalos R-R, que em geral são analisados em dois domínios: o domínio do tempo e da frequência. Esses domínios, uma vez calculados, demonstram a atuação dos ramos autonômicos sobre a regulação da frequência cardíaca.

Para o domínio do tempo, assim denominado por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos - ms), geralmente analisa-se dois parâmetros

principais: a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes (RMSSD), que reflete, predominantemente a modulação do sistema nervoso parassimpático; e o desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (SDNN), indicando a variabilidade global da frequência cardíaca. Dentre os parâmetros do domínio do tempo na VFC não há um que descreva a atuação predominante do sistema nervoso simpático. (TASK FORCE, 1996).

No geral, valores baixos de VFC é indicativo de uma adaptação insuficiente e, portanto, anormal do SNA, requerendo a investigação adicional para o diagnóstico específico. Em contrapartida, uma alta VFC indica mecanismos de regulação autonômica eficientes (PUMPRLA et al., 2002). Contudo, não há valores de corte padronizados para as variáveis da VFC que seriam considerados normais a fim de comparação, por isso, a maioria dos estudos utilizam a comparação dos valores de VFC intragrupo ou entre grupos sendo um grupo de referência (controle).

Indivíduos com diabetes parecem desenvolver disfunção autonômica progressiva com conseqüente redução da VFC e piora do prognóstico da doença (KUDAT et al., 2006; 2006; MASER et al., 2003; SCHÖNAUER et al., 2008). Em indivíduos diabéticos, a disfunção autonômica é um preditor de disfunção renal, vascular e microretinopatia (EWING et al., 1985; CYGANKIEWICZ e ZAREBA, 2013).

No domínio da frequência, é realizado uma análise espectral, na qual se utiliza de técnicas que transformam os dados numéricos em ondas de frequência, como a transformada rápida de Fourier, por exemplo. Neste domínio, os dados são transformados em bandas de baixa frequência (Low Frequency - LF), correspondendo a frequência de 0,04 a 0,15 Hz, e de alta frequência (High Frequency - HF), com intervalo de 0,15 a 0,4 Hz, assim como a razão LF/HF (TASK FORCE, 1996).

O HF é considerado como indicador da atuação do nervo vago sobre o coração, representando principalmente a modulação da frequência cardíaca durante a respiração. Já para o LF não há ainda uma especificidade para sua representação, pois parece demonstrar a ação de ambos os componentes simpático e vagal, mas parece também estar relacionado com a sensibilidade do barorreflexo cardíaco.

Sabe-se que na insuficiência cardíaca há um aumento do tônus simpático e redução de tônus parassimpático, mas a análise espectral em indivíduos com essa

doença demonstrou uma baixa amplitude de LF, comparado com indivíduos saudáveis, ao contrário do que se esperaria, caso o LF representasse a ativação simpática (SAUL et al., 1988; KINGWELL et al., 1994). Outro estudo (BAUMERT et al., 2009) também não encontrou relação entre o nível de *spillover* de norepinefrina, controlado via cateter e avaliado a sua cinética por diluição de isótopos, e a ativação do LF.

Um estudo (SLEIGHT et al., 1995) demonstrou que a amplitude do LF se relacionou com a ativação do barorreflexo cardíaco, e não com o nível de atividade simpática, uma vez que a estimulação do seio carotídeo aumentou a amplitude de LF somente em indivíduos com a sensibilidade barorreflexa intacta. Nesse estudo, os barorreceptores carotídeos foram estimulados a partir de uma técnica de sucção na região no pescoço, com padronização de pressão e tempo de aplicação.

Moak et al. (2007) demonstraram que, quando comparada a função autonômica de sujeitos com a inervação cardíaca intacta e sujeitos com denervação (definida por baixo nível de concentração de norepinefrina no tecido cardíaco), os valores de LF se correlacionaram significativamente com os dados que refletiam o comportamento do barorreflexo e não com os níveis de norepinefrina, independente se a inervação simpática cardíaca estava intacta ou não.

O balanço simpato-vagal sobre o controle cardíaco é comumente representado pela razão LF/HF (TASK FORCE, 1996). Contudo, frente às recentes pesquisas demonstrando a associação do LF com o barorreflexo, essa relação pode apresentar uma associação entre a modulação desse reflexo e a atuação do sistema parassimpático (CYGANKIEWICZ et al, 2013). Sujeitos saudáveis tendem a demonstrar uma leve predominância do componente LF, e, assim, uma razão LF/HF entre 1 e 2 (CYGANKIEWICZ et al, 2013).

Sujeitos com diabetes associado à presença de NAC apresentam baixos valores para LF e HF e para índices de variabilidade global (KUDAT et al, 2006). Esses dados foram encontrados também em uma revisão sistemática, que incluiu 1356 indivíduos com DM2 e demonstrou que nesse grupo os valores para SDNN, rMSSD, LF e HF foram menores, quando comparado com grupo de indivíduos sem diabetes (Benichou et al., 2018) e outro estudo avaliou a frequência cardíaca por 24h e encontrou menores valores de SDNN e rMSSD em indivíduos com DM2, comparado com sujeitos sem diabetes (HADAD et al., 2021). Valores altos de HbA1c

também parecem estar relacionados com baixos índices de VFC global em indivíduos com DM2 (ANDERSEN et al., 2018).

Além disso, é indicado o rastreo para a presença de NAC no momento do diagnóstico de DM do tipo 2 e 5 anos após diagnóstico de DM do tipo 1. Se os testes apresentarem resultado negativo, devem ser repetidos anualmente para acompanhamento (BOULTON et al, 2005).

2.3 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

A estimulação elétrica é muito usada para intervenção clínica e em pesquisa como ferramenta de tratamento de intervenção para alívio de dor, estimulação da contração muscular, avaliação da condução nervosa e ativação muscular (BICKEL et al., 2011; FUENTES et al., 2010). Essa técnica é utilizada no tratamento de diversas disfunções, como por exemplo na lesão ligamentar (DELITTO et al., 1988; SNYDER-MACKLER et al., 1995), na osteopenia em lesado medulares (BELANGER et al., 2000), na atrofia muscular em pacientes com paralisia cerebral (MERRILL, 2009).

A estimulação elétrica é capaz de provocar contração muscular pela ativação elétrica dos neurônios motores. Um músculo é composto por centenas ou até milhares de fibras musculares, que são organizadas em grupos funcionais, chamados de unidades motoras. Cada fibra que compõe a unidade motora é inervada por um neurônio motor alfa, e podem variar de tamanho e tipo de fibra muscular (BICKEL et al., 2011). A unidade motora é a via final pela qual o sinal elétrico é transmitido do sistema nervoso para o músculo, e então transformado em evento mecânico, chamado de contração muscular.

De um modo geral, unidades motoras menores, possuem nervos com diâmetros de axônios menores e consistem em fibras motoras de contração lenta (tônica) e são mais resistentes à fadiga. Ao passo que, unidades motoras maiores, são formadas por fibras musculares de contração rápida (fásica), possuem nervos com diâmetros maiores e com menor resistência à fadiga. No mecanismo de contração muscular voluntária, as fibras são recrutadas de maneira progressiva, começando pelas unidades motoras menores e seguindo para as maiores, de

acordo com o princípio de recrutamento descrito por Hennenman (HENNEMAN, 1957 e HENNEMAN et al., 1965).

A força muscular depende diretamente desse recrutamento de unidades motoras, e, geralmente, durante uma contração voluntária, o pico de taxa de recrutamento das unidades motoras é menor do que o necessário para se provocar uma força muscular máxima. Além disso, a quantidade de unidades motoras funcionais é reorganizada com o passar da idade e o recrutamento destas pode ser alterado com o envelhecimento e na presença de algumas doenças que afetem o sistema nervoso (ENOKA et al., 2022).

A aplicação da estimulação elétrica evoca a contração muscular por indução de potenciais de ação nas fibras nervosas intramusculares. Esse mecanismo foi descoberto por volta de 1983, em experimento in vivo, no qual foi demonstrado que a estimulação elétrica não era capaz de causar contração em fibras musculares sob ação do curare, que é uma substância paralisante, que se liga aos receptores de acetilcolina das células musculares estriadas, bloqueando a deflagração do potencial de ação nas junções neuromusculares, e, como consequência, impede a contração muscular (HULTMAN et al., 1983).

A quantidade de unidades motoras recrutadas com a estimulação elétrica depende da distância do neurônio motor do eletrodo e do direcionamento da corrente elétrica, que ocorre tanto longitudinal quanto transversal. De acordo com a distribuição dos neurônios motores, a capacidade de evocar potenciais de ação depende principalmente da transmissão longitudinal da corrente elétrica (MESIN et al., 2010), e é provável que os potenciais de ação também se propaguem para outros neurônios motores além do campo dos eletrodos, alcançando a maioria das fibras musculares da unidade motora (KNAFLITZ et al., 1990).

Alguns estudos demonstram que a corrente aplicada com eletrodos superficiais é capaz de ativar as fibras musculares tanto mais superficiais (MESIN et al. 2010; VANDERTHOMMEN et al., 2000) quanto mais profundas (ADAMS et al., 1993), dependendo diretamente do posicionamento dos eletrodos (OKUMA et al., 2013). Em músculos grandes, há uma ampla ramificação nervosa intramuscular, o que pode predispor à presença de mais pontos motores, ou seja, pontos em que causam contração muscular quando estimulados eletricamente (SAITOU et al., 2000). Sendo assim, são necessários mais eletrodos para atingir mais pontos

motores, a fim de estimular a contração desses músculos de modo eficaz, recrutando mais unidades motoras. Nesses músculos, o posicionamento dos eletrodos deve ser preferencialmente ao redor dos pontos motores (BUCKMIRE et al., 2018). Em contrapartida, músculos menores não possuem tanta ramificação nervosa, e eletrodos posicionados tanto ao redor do ponto motor quanto ao redor no nervo responsável pela inervação do músculo podem evocar os potenciais de ação (HEYTERS et al., 1994).

A estimulação elétrica atinge não só os neurônios motores, mas também neurônios sensoriais, provocando uma resposta em modo de feedback, que envolve os interneurônios medulares, o que pode levar à estimulação de músculos sinergistas e contralaterais homólogos ao músculo estimulado (AMIRIDIS et al, 1985; MINETTO et al, 2018; STUTZIG et al, 2012).

Esse mecanismo de feedback sensorial despertado pela estimulação elétrica pode influenciar até centros supraespinhais, como demonstrado por alguns estudos (CHARLTON et al, 2003; LIU et al, 2017), os quais encontraram um aumento da atividade do córtex motor após aplicação da estimulação elétrica muscular.

Após estudos avaliando o efeito fisiológico da estimulação elétrica na ativação de neurônios sensoriais e motores, os pesquisadores começaram a estudar se essa ativação poderia ter efeitos clínicos e ser utilizada como uma possível forma de reabilitação.

Para isso, os protocolos de tratamento são divididos de acordo com o limiar de estimulação pretendido: Estimulação Elétrica Neuromuscular (NMES), quando o limiar passaria do limiar motor, provocando a contração muscular; e Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS), que o limiar de estimulação fica abaixo do limiar motor, causando um estímulo apenas a nível sensorial (ENOKA et al, 2020).

A intensidade da corrente aplicada no protocolo TENS fica ao redor do limiar motor, porém não causa contração muscular, sendo capaz de evocar potenciais de ação nos neurônios sensoriais e musculares. A frequência utilizada varia de 1 a 150Hz, cujo principal objetivo na reabilitação seria aumentar o feedback sensorial durante uma função (BISIO et al, 2015; CUYPERS et al, 2010; KOUZAKI et al, 2010; WALKER et al, 2014) e modificar as vias e redes neurais que são requisitadas durante atividades planejadas (SCHMIDT-WILCKE et al, 2018).

Estudos realizados com participantes pós AVE isquêmico (KATTENSTROTH et al, 2018) e esclerose múltipla (ALMUKLASS et al, 2017), que são doenças que afetam a condução nervosa, demonstraram melhora na função neurosensorial e motora. Há, ainda, pesquisas demonstrando eficácia no manejo da dor (NETO et al, 2017; RESENDE et al, 2018), espasticidade (ESTES et al, 2017; SLOVAK et al, 2016) e na incontinência urinária (TUBARO et al, 2015; BERGHMANS et al, 2013; TRACEY et al, 2016).

Segundo Enoka et al (2020), os desfechos avaliados até o momento parecem não se modificar com o protocolo TENS escolhido para o tratamento, uma vez que os estudos divergem entre si em relação à frequência (10-50Hz), duração de pulso (0,05-1,0 ms) e intensidade da corrente. Contudo, outros fatores podem influenciar, como aplicação contínua ou pulsada, aplicação durante a função ou em uma única sessão de tratamento que dura de 15 minutos a 2h, ou em várias sessões de tratamento semanais. Por isso, são necessários mais estudos para melhor caracterizar a influência da estimulação elétrica nas vias espinais e corticais e seu efeito clínico.

Por outro lado, a intensidade da corrente elétrica aplicada nos protocolos de NMES fica acima do limiar motor, provocando, então, a contração muscular. A NMES é usada para reabilitação de força e ganho de massa muscular após lesão ou período de inutilização (COOTE et al, 2015; DI FILIPPO et al, 1985; DIRKS et al, 2014; MADDOCKS et al, 2016) mas também em indivíduos saudáveis, para aumentar o sinal de ativação do sistema nervoso (TRUONG et al, 2017; GONDIN et al, 2011).

Há estudos avaliando a aplicação da NMES em conjunto com a ativação voluntária muscular, como por exemplo, no estudo de (WEISSENFELS et al., 2018) que avaliou a aplicação da NMES (80Hz, 0,35ms, 6-s on, 4-s off) durante 20 minutos, em participantes com dor lombar, enquanto era realizado movimentos voluntários mínimos e demonstrou melhora da dor após 4 semanas de intervenção.

Uma revisão sistemática (BERGHMANS et al, 2013) que avaliou 6 estudos randomizados concluiu que há evidência que respalda o uso da NMES para o tratamento da incontinência urinária em homens, porém o efeito parece durar em torno de 6 meses.

Assim como o TENS, há muito o que se estudar em relação à aplicação da NMES, pois os protocolos de intervenção, tempo de duração do tratamento e resposta variam muito, assim como há uma complexa interferência em relação aos grupos musculares, uma vez que o tamanho e profundidade dos músculos respondem de forma diferente à captação do sinal elétrico (ENOKA et al, 2020).

2.3.1 Estimulação Elétrica no tratamento da Disfunção Erétil

Com o objetivo de aprimorar o tratamento da DE, nos anos 90 foram publicados vários estudos sobre um possível efeito do tratamento com a eletroestimulação. Desde então, os estudos têm relatado que a eletroestimulação tem efeito na melhora da função erétil e qualidade de vida de homens com DE (KAMPEN et al., 2003; DEROUET et al., 1998; STIEF et al., 1996).

Um dos mecanismos pelo qual a eletroestimulação parece agir é na liberação de óxido nítrico e formação de GMPc na região peniana. Ignarro et al. (1990) realizaram um estudo com músculo liso isolado do corpo cavernoso de coelhos, no qual o tecido era mantido em uma solução de Krebs e submetido a uma pré-carga padronizada em 2g. Com os tecidos nesse preparo, era realizado o estímulo elétrico, utilizando frequência de 4 à 16Hz e avaliava-se a resposta de relaxamento de cada frequência utilizada, assim como, posteriormente, as amostras eram coletadas para avaliação dos níveis de GMPc por radioimunoensaio. A estimulação elétrica induziu o relaxamento muscular em todas as frequências, provavelmente pela liberação de ON e posterior ação de GMPc, uma vez que quando administrado um inibidor de de GMPc (azul de metileno) ou um sequestrador de ON, a oxihemoglobina, que inibe a ação biológica do ON, a resposta de relaxamento foi inibida. Além disso, os níveis de GMPc aumentaram após estímulo de 16Hz. Essa resposta foi diminuída pela administração de NG-nitro-L-arginina, que inibe a conversão de L-arginina em ON, complementando o achado de que o estímulo elétrico causa um relaxamento muscular via liberação de ON no corpo cavernoso.

Além disso, foi demonstrado aumento da pressão intracavernosa em ratos após estímulo direto do nervo pélvico e peniano, com uma frequência de 30Hz, o que não ocorreu quando estimulado o nervo hipogástrico, demonstrando que o

relaxamento muscular do corpo cavernoso está relacionado com a estimulação de inervação parassimpática (STEERS et al., 1988).

Corroborando com esses achados, estudos que utilizaram neuromodulação em região sacral, que é o centro de onde se origina o nervo pélvico, responsável pela inervação do corpo cavernoso, também têm descrito efeitos positivos na função erétil e sexual de homens com DE de causa neurogênica ou idiopática (LOMBARDI et al., 2011; LOMBARDI et al., 2008). Um estudo (LOMBARDI et al., 2011) retrospectivo realizado com homens com lesão medular incompleta que passaram por implantação de neuromodulador em região sacral avaliou a função erétil antes da cirurgia, durante um período de 28 dias sem interferência medicamentosa, pois os homens realizaram 14 dias de washout de todos os medicamentos para a disfunção erétil, e após a implantação do eletrodo em região de S3. Dos voluntários avaliados com função erétil (n=6) todos melhoraram a função erétil, passando de média de 14 para 22 pontos no questionário e interromperam o uso de medicação oral para tratamento da DE. Esses resultados se mantiveram até um acompanhamento de 32 meses.

A estimulação elétrica parece influenciar, também, o mecanismo de veno-occlusão. Yang e Bradley (2000) demonstraram que a estimulação elétrica com frequência de 1Hz aplicada superficialmente na base do pênis, glândula, uretra anterior, atingindo o nervo dorsal, e em região perineal, atingindo o nervo perineal, estimula a contração do músculo bulbocavernoso em homens sem disfunção erétil, avaliado por meio da eletromiografia. O sinal de contração muscular foi bloqueado quando o nervo perineal foi anestesiado, demonstrando que a contração avaliada era decorrente do estímulo dessa região. Além disso, estudo realizado por Shafik et al. (2008) também demonstrou aumento na pressão intracavernosa durante estimulação elétrica no nervo perineal com eletrodo superficial na região do períneo com 18V, porém em homens com DE neurogênica. Da mesma forma, quando foi realizado o bloqueio do nervo com lidocaína, não houve resposta de aumento na pressão intracavernosa após estimulação elétrica.

Um estudo randomizado (Carboni et al. 2018) encontrou aumento significativo na função erétil de homens após tratamento com eletroestimulação superficial em região de base do pênis com frequência de 50Hz e largura de pulso de 500 μ s por 15 minutos durante 4 semanas.

Alguns estudos têm associado a eletroestimulação com treinamento dos músculos do assoalho pélvico, como por exemplo o de Kampen et al. (2003) realizado em homens, que encontrou melhora da função erétil em 24% dos sujeitos e retorno da função erétil considerada normal pelo sujeito em 47%, avaliada por questionário não padronizado, após tratamento utilizando eletroestimulação anal com frequência de 50Hz durante 15 minutos, associado a treinamento de fortalecimento dos músculos do assoalho pélvico no consultório (com uso de biofeedback) e com exercícios domiciliares.

Porém, Shendy et al. (2015) encontraram melhor resposta da função erétil em homens com lesão medular incompleta acima de T12 no grupo que utilizou apenas a eletroestimulação superficial em região de S3 (50Hz/250 μ s) por 6 semanas comparado com o grupo que realizou apenas o treinamento dos músculos de assoalho pélvico com biofeedback eletromiográfico.

Ainda não há um consenso sobre a eficácia da eletroestimulação no tratamento da DE, nem se o melhor resultado de tratamento se dá com a estimulação isolada ou associada com outras técnicas terapêuticas.

3. JUSTIFICATIVA

A DE já é considerada um problema de saúde global e o DM é um dos principais fatores de risco associados com o seu desenvolvimento. O tratamento para DE mais utilizado atualmente é o medicamentoso, cujo foco é a disfunção endotelial. Contudo, algumas populações parecem ser menos responsivas a esse tratamento, como a população diabética, provavelmente pela associação da doença com a neuropatia.

Assim, há uma lacuna importante que pouco se aborda nos estudos sobre a influência da disfunção autonômica na fisiopatologia da DE associada ao DM e possíveis diferenças dessa associação entre os tipos de DM.

Além disso, estudos já demonstraram limitação do uso dos medicamentos na presença de outras condições, como a hipertensão, e interação com outros medicamentos, como os antidepressivos. Outras opções de tratamento não cirúrgico (injeção intrapeniana e intra-uretral) são invasivas e cursam com alto índice de desistência, pois há dificuldade na reprodução pelo paciente sem auxílio profissional e, até mesmo, o desenvolvimento de fibrose peniana e dor. Nesse sentido, a eletroterapia tem sido estudada e poderia ser uma opção viável para o tratamento da DE, mas não se sabe, ainda, a evidência de sua eficácia para a indicação desse recurso na prática clínica.

Por isso, a presente tese possui dois capítulos com os objetivos principais de: i) investigar a associação da modulação autonômica com a função erétil em pacientes diabéticos e ii) analisar as evidências científicas sobre a eficácia da estimulação elétrica no tratamento da DE de causas diversas.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESES

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação da modulação autonômica com a função erétil em um estudo observacional transversal em pacientes com diabetes mellitus e avaliar a evidência sobre a eficácia da estimulação elétrica no tratamento da disfunção erétil por meio de uma revisão sistemática.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de neuropatia autonômica cardíaca e disfunção erétil em voluntários com diabetes mellitus atendidos em um hospital de referência em Curitiba

- Analisar a associação da modulação autonômica cardíaca na função erétil em voluntários com diabetes mellitus atendidos em um hospital de referência em Curitiba

- Investigar a evidência sobre a eficácia do estímulo elétrico no tratamento da disfunção erétil por meio de uma revisão sistemática

4.3 HIPÓTESES

- Há associação entre a disfunção autonômica e a disfunção erétil em indivíduos com diabetes mellitus

- A eletroestimulação é eficaz na melhora da função erétil em pacientes com diagnóstico prévio de disfunção erétil.

A tese está organizada em dois capítulos. No Capítulo 1 será abordado a associação entre a modulação autonômica e a função erétil em sujeitos com diabetes mellitus do tipo 1 e 2. No Capítulo 2 será apresentado a revisão sistemática sobre a evidência científica da eficácia da estimulação elétrica no tratamento da disfunção erétil.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS – CAPÍTULO 1

Os materiais e métodos a seguir foram utilizados para a coleta de dados das análises do capítulo 1 referentes à associação da modulação autonômica e disfunção erétil e função sexual em homens com Diabetes Mellitus, segundo o modelo STROBE (MALTA et al., 2010).

5.1.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal.

5.1.2 Contexto

Os voluntários deste estudo foram indivíduos que estavam em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Paraná (SEMPR-UFPR). Os sujeitos foram convidados a participar do estudo no dia da consulta médica no SEMPR-UFPR. Os participantes foram diagnosticados com Diabetes pelos médicos endocrinologistas do SEMPR-UFPR, seguindo os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes.

O DM1 conta com sintoma de deficiência grave de insulina devido a destruição das células β , associada à autoimunidade. A apresentação clínica é abrupta, com propensão à cetose e cetoacidose. O diagnóstico diferencial entre DM1 e DM2 deve ser considerado apenas em bases clínicas. Exames complementares específicos só devem ser solicitados em casos de apresentações atípicas (RODACKI et al., 2022).

Para critério de diagnóstico de diabetes do tipo 2, no indivíduo assintomático, é recomendado utilizar como critério de diagnóstico de DM a glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, a glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl ou a HbA1c maior ou igual a 6,5%. É necessário que dois exames estejam alterados.

Se somente um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação (RODACKI et al., 2022; ADA, 2022). Os participantes com DM do tipo 2 foram analisados no período de outubro de 2016 a setembro de 2017, e os com DM

do tipo 1, no período de maio de 2018 a outubro de 2019. Portanto, nessa amostra não houve influência da COVID-19 e sua morbidade, uma vez que os dados foram coletados anteriormente à pandemia.

Os sujeitos que se voluntariaram para realização da pesquisa foram informados sobre os objetivos e testes realizados, sendo incluídos no estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), (APÊNDICE A), conforme estabelecido pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFPR. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Paraná, sob parecer nº 1.759.971 e nº 3.750.727 (ANEXO 1).

5.1.3 Participantes

Foram avaliados 70 homens, sendo 26 com diagnóstico de DM do tipo 1 e 44 DM do tipo 2.

Foram incluídos indivíduos, independente do tempo de diagnóstico inicial e do tipo de tratamento para DM utilizado, que não apresentavam: amputação; úlcera ativa em região de tornozelo e pé ou qualquer outra afecção que impossibilite a aferição da pressão arterial, como fístula, linfedema ou revascularização em membro inferior ou superior devido à avaliação de Doença Arterial Periférica. O critério de exclusão foi o requerimento de saída do estudo pelo voluntário, o que não ocorreu neste estudo.

5.1.4 Variáveis e Ferramentas de Avaliação

Os dados antropométricos foram coletados a partir do prontuário do sujeito e os desfechos avaliados foram: modulação autonômica cardíaca, doença arterial periférica e função erétil.

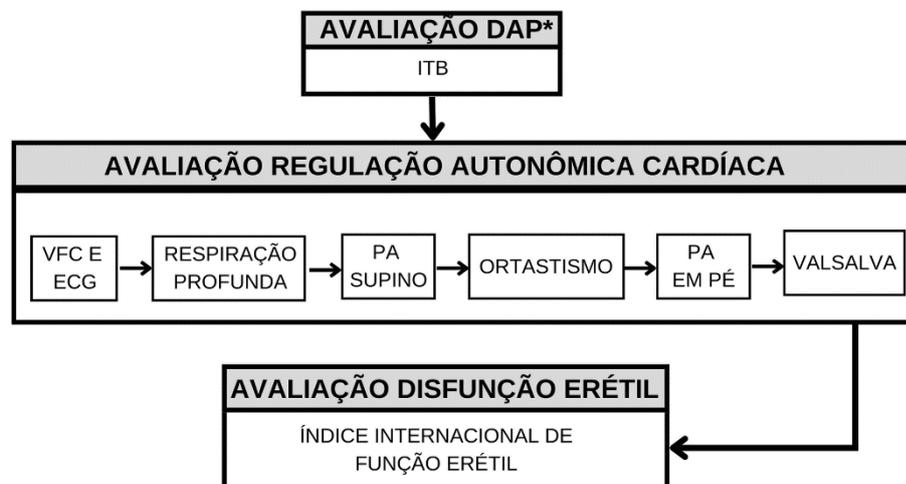
O participante era abordado na sala de espera das consultas, e havendo concordância com a participação no estudo era solicitado que repousasse na posição supina enquanto era coletado os dados pessoais e do prontuário. As avaliações foram padronizadas entre o período das 13h às 17h, para os pacientes com DM2 ou das 8h às 12h, para os pacientes com DM1, levando em consideração a rotina de atendimento no setor.

Após um período inicial de 5 minutos de repouso, os eletrodos eram posicionados no paciente, e iniciava-se o exame de Eletrocardiograma (ECG) basal de 12 derivações e a coleta da VFC, durante 11 minutos.

Então, iniciava-se os testes de Ewing e a avaliação da Hipotensão Ortostática. Primeiramente era realizado o teste de Respiração Profunda, após era medido a Pressão Arterial (PA) em supino. Posteriormente, realizava-se o teste do Ortostatismo, e logo após media-se a PA na posição em pé. O paciente retornava para a posição supina, e era realizado o Teste de Valsalva. Por fim, era entregue os questionários para os pacientes, e caso houvesse necessidade, o questionário era aplicado por entrevista por um dos avaliadores.

A figura 1 ilustra a sequência padronizada dos testes, que foi seguida em todas as avaliações.

FIGURA 1 - SEQUÊNCIA PADRONIZADA DE APLICAÇÃO DOS TESTES E QUESTIONÁRIO



FONTE: A autora

NOTA: DAP- Doença arterial periférica; ITB- Índice Tornozelo-braquial; VFC- Variabilidade da Frequência Cardíaca; ECG – Eletrocardiograma; PA- Pressão Arterial. *Analisado apenas em sujeitos com Diabetes Mellitus do tipo 2

5.1.4.1 Avaliação Antropométrica e Dados Clínicos

Os dados pessoais, antropométricos e valores de pressão arterial foram coletados a partir do exame de triagem pela equipe de enfermagem feito no serviço no mesmo dia da consulta. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi classificado e medido de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) (ABESO, 2009). O IMC foi medido pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m^2) e classificado de acordo com o resultado (representado por kg/m^2) em: abaixo do peso ($<18,5$) normal (18,5-24,99), sobrepeso ou pré-obesidade (25-29,99), obesidade grau I (30-34,99), obesidade grau II (35-39,99), obesidade grau III (≥ 40).

5.1.4.2 Avaliação da Modulação Autonômica Cardíaca

Foram realizados os testes de Ewing, descritos a seguir, e o teste de Hipotensão Ortostática, os quais analisam a atuação do sistema nervoso autônomo sobre a frequência cardíaca frente a estímulos externos, como respiração controlada, ortostatismo e manobra de Valsalva. Como complemento, também foi utilizado a análise da VFC.

Foram realizados os testes de Ewing, que são os testes preconizados para diagnóstico de NAC (BOULTON et al, 2005). Foram utilizados três testes: Respiração Profunda, Ortostatismo e Valsalva. Além destes, foi avaliada a Hipotensão Ortostática. Primeiramente, na posição supina, era realizado o teste de respiração profunda e logo após mensurada a PA. Na sequência, o paciente realizava o teste de ortostatismo, e a PA era mensurada na posição ortostática. O paciente retornava para a posição supina, e era realizado, por fim, o teste de Valsalva.

Os dados dos testes foram previamente coletados com o frequencímetro (HRV3D, Mega eletronic, Kupio, Finlândia) e com o aparelho de ECG (ECGPC) e após, a análise dos dados foi realizada pelo software Kubius HRV (versão 2.0 MATLAB, MathWorks Inc., Kuopio, Finland).

Para o teste de Respiração Profunda, o paciente permanecia em supino e durante um minuto realizava 6 respirações profundas, com duração de 5 segundos em cada inspiração e cada expiração. O avaliador controlava o tempo de cada ciclo respiratório com o auxílio de um cronômetro, realizando comando verbal durante os 5 segundos de inspiração, com a frase “puxa o ar”, e durante os 5 segundos de expiração com a frase “solta o ar” (EWING et al,1985).

No software do próprio aparelho HRV3D eram verificados o maior e o menor intervalo durante todo o teste, analisando assim a razão E:I, a qual é a razão entre o intervalo R-R mais longo e o mais curto. Esse índice possui valores de normalidade conforme a idade, variando de 1,17, para indivíduos com idade entre 20 e 24, e 1,02 para sujeitos de 70 a 75 anos. Os valores normais estão listados na tabela 1.

Para o teste de Ortostatismo, o paciente era solicitado a mudar da posição de decúbito dorsal para o ortostatismo, permanecendo nesta posição por um minuto. O tempo era controlado pelo avaliador e quando o paciente realizava a mudança de posição, era feita uma marcação no exame de ECG.

O frequencímetro utilizado possuía também um acelerômetro. Assim, para a análise dos dados no software, sabia-se exatamente o momento em que o paciente realizou a mudança de decúbito. Normalmente, há um súbito aumento da frequência cardíaca, seguida de diminuição. Para a obtenção do índice 30:15, era verificado o menor intervalo, que ocorre no 15º batimento, e o maior, que ocorre no 30º batimento. Assim, o índice 30:15 foi expresso pela razão do maior intervalo pelo menor (30:15), sendo que é considerado normal valores acima de 1,03 (Tabela 1).

Há uma restrição para a realização da manobra de Valsalva em pacientes com retinopatia. Por isso, era verificado no prontuário se havia o diagnóstico desta comorbidade e, caso não houvesse essa informação, era confirmado com o paciente a ausência desta disfunção antes da explicação do teste.

Para o teste de Valsalva, o paciente assoprava em um bocal conectado à um sistema fechado e com a presença de um manômetro, até atingir a pressão de 40 mmHg, mantendo essa pressão durante 15 segundos. Logo após, era solicitado para que o voluntário soltasse a pressão e mantivesse respiração normal por 45 segundos. O tempo era controlado pelo avaliador por um cronômetro (EWING e CLARKE, 1982). No software, o início da manobra era possível ser analisado pelo acelerômetro e no momento em que o paciente iniciava a manobra era realizado

uma marcação no exame de ECG. Quantificou-se então a razão do intervalo R-R mais longo, logo após a manobra até o fim de um minuto, e o intervalo R-R mais curto, durante os 15 segundos da manobra. O índice de Valsalva é considerado normal para valores acima de 1,2 (Tabela 1).

A PA foi mensurada concomitantemente a realização do teste de Ortostatismo. Primeiramente, na posição supina e após o 2º minuto de ortostatismo (BOULTON et al., 2005). Foi utilizado o esfigmomanômetro (Welch Allyn) e estetoscópio (Premium) tendo como referência a artéria braquial do membro superior esquerdo. Foi calculada a diferença das duas medidas de PA, estabelecendo-se, assim, a variação da PA com a mudança de postura (EWING e CLARKE et.al., 1982). Foi considerado um teste anormal, caso houvesse queda da PA sistólica maior que 30mmHg; um teste limítrofe, caso a queda da PA sistólica permanecesse entre 11 e 29 mmHg; e um teste normal, para quedas menores que 10 mmHg (Tabela 1).

Já a VFC foi analisada a partir dos dados de um frequencímetro portátil (HRV3D, Mega eletronic, Kupio, Finlândia), com frequência de aquisição adotada de 1000Hz, a partir da derivação D2, com eletrodos posicionados no quinto espaço intercostal esquerdo e próximo à região subclavicular direita, como instruídos pelo fabricante do aparelho.

A fim de excluir qualquer patologia que impedisse a correta interpretação dos dados de VFC, foi realizado o exame de ECG, por meio do aparelho portátil ECGPC – TEB, em 12 derivações (D1, D2, D3, aVF, aVR, aVL, V1, V2, V3, V4, V5, V6) durante o repouso. Antes do início do exame de ECG, da coleta dos dados de VFC em repouso e dos Testes de Ewing, o paciente permanecia em repouso durante 5 minutos, e em seguida a VFC era coletada durante 11 minutos.

Após a coleta com o frequencímetro, os dados eram transferidos para posterior análise no software Kubius HRV (versão 2.0 MATLAB, MathWorks Inc., Kuopio, Finland), no qual foi selecionado um período 10 minutos e realizada a análise da VFC nos domínios de tempo e frequência.

Para o domínio tempo foram calculados: a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes (RMSSD), o que demonstra a atuação do sistema nervoso parassimpático e o desvio padrão de

todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (SDNN), o que demonstra a variabilidade global da frequência cardíaca (TASK FORCE, 1996).

Para a análise no domínio da frequência, foi utilizada a transformada rápida de Fourier. Neste domínio, foram utilizadas as bandas de alta frequência (High Frequency - HF), com intervalo de 0,15 a 0,4 Hz, e baixa frequência (Low Frequency - LF), correspondendo frequência de 0,04 a 0,15 Hz, assim como a razão LF/HF. Foram utilizados os dados de LF e HF representados em ms^2 e nas unidades normalizadas (nu) (TASK FORCE, 1996).

5.1.4.3 Avaliação da Doença Arterial Periférica

O método utilizado para a diagnóstico de DAP foi o Índice Tornozelo-braquial (ITB), que é preconizado pela ACC/AHA (Rooke et al., 2011). Após repouso de 10 minutos a pressão arterial foi aferida duas vezes na posição supina, em membro superior e em tornozelo, utilizando esfigmomanômetro da marca WelchAllyn/Tycos®, modelo Durashock DS44, produzido na Alemanha com manguito adequado, com auxílio de Doppler portátil da marca Microem®, modelo DV-10, de 10MHz.

Foi considerado para critério de cálculo a maior medida de pressão sistólica, entre as duas medidas, obtida no segmento. Caso houvesse diferença maior que 10% entre as duas medidas, uma terceira aferição foi realizada.

Foi utilizado como referência a artéria braquial no membro superior e tibial posterior e pediosa, em membro inferior. Em membros inferiores, foi escolhido o maior valor de pressão obtido, independente da artéria (tibial posterior ou pediosa) (Norgren et al., 2007; ROOKE et.al., 2011).

O ITB foi calculado através da divisão entre medida da maior pressão sistólica aferida no tornozelo e a maior pressão sistólica aferida no membro superior (NORGREN et.al., 2007; ROOKE et.al.,2011). De acordo com AHA/ACC (Gerhard-herman et al., 2017), valores de ITB abaixo de 0,9 são compatíveis com o diagnóstico de DAP; valores entre 1 e 1,4 são considerados normais; contudo, valores entre 0,91 e 0,99 são atualmente considerados limítrofes; e valores acima de 1,4 indicam artéria não-compressível, requerendo avaliações adicionais por outras técnicas para identificação ou exclusão de DAP.

Essa análise foi realizada apenas nos sujeitos com DM2, por estar em idade em que há indicação de triagem pelo teste e pelo teste estar previsto no projeto aprovado pelo CEP. Sujeitos com DM1 foram recrutados em projeto aprovado por outro parecer do comitê de ética que não previa análise de DAP.

5.1.4.4 Avaliação da Função Erétil

O IIFE (ANEXO 2) é um questionário indicado pela AUA e validado na língua portuguesa do Brasil (Gonzáles et al., 2013) composto de 15 questões agrupadas em cinco domínios: função erétil, orgasmo, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação geral. Cada questão tem valor que varia de 1 a 5, e a soma das respostas gera escore final para cada domínio, com valores baixos indicando qualidade da vida sexual ruim (Gonzáles et al., 2013). Os intervalos da pontuação permitem classificar a gravidade da DE em cinco grupos: Sem DE (26-30), DE leve (22-25), DE leve a moderada (17-21), DE moderada (11-16) e DE grave (6-10) (Cappelleri et al., 1999).

5.1.5 Viés

Para conforto dos voluntários, todas as etapas das avaliações eram realizadas em consultório privativo, onde permanecia apenas o pesquisador e o voluntário. Todos os testes eram previamente explicados para os participantes, e o participante poderia solicitar a não realização de quaisquer dos testes a qualquer momento.

A fim de evitar possíveis interferências e desconforto por parte dos voluntários ao responder o questionário, essa etapa sempre foi realizada em um local com privacidade e dava-se a prioridade para que o voluntário fizesse a autoaplicação do questionário, ficando um pesquisador próximo ao local para sanar eventuais dúvidas. Quando havia solicitação do participante, o pesquisador aplicava o questionário integralmente.

Não foi possível realizar o washout de medicamentos que poderiam interferir nas avaliações, como betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio, uma vez que há risco para os voluntários. A amostra foi coletada por conveniência, e

devido a rotina de atendimento no setor, precisamos organizar dois períodos diferentes, de 13h às 17h, para os pacientes com DM2 e das 8h às 12h, para os pacientes com DM1.

5.1.6 Tamanho do Estudo

Os indivíduos foram recrutados dentro de um estudo maior, cujo objetivo era avaliar a prevalência de doença arterial periférica em diabéticos, no qual foram avaliados 198 participantes, sendo 150 com diagnóstico de DM do tipo 2 e 48 DM do tipo 1. A amostra de participantes com DM2 foi composta por 44 homens (29,3%) e 106 mulheres (70,6%) e os sujeitos com DM1 foram 26 homens (54,1%) e 22 mulheres (45,8%). Para a tese, apenas as análises dos dados dos participantes do sexo masculino serão demonstradas.

5.1.7 Análise Estatística

Os dados finais foram tabulados e foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os resultados apresentados representam média±desvio padrão da média para os dados paramétricos e mediana (intervalo interquartil) para os dados não paramétricos. A significância da diferença entre os grupos com DM1 e DM2 e com e sem DE foi medida pelo teste de análise Teste-t, para dados paramétricos, e teste de Mann-Whitney, para os dados não paramétricos. Para comparação de dados expressos em porcentagem foi utilizado o teste qui-quadrado. Para a análise de correlação foi utilizado o teste de correlação de Pearson, para dados paramétricos, e de Spearman, para dados não paramétricos. Para essas análises foi utilizado o software SPSS.

Por fim, foi realizada análise de regressão linear generalizada, utilizando o software R, com os dados de função erétil (contínuo quando usado o score do domínio “Função Erétil” do questionário e dicotômico quando classificado como presença e ausência de DE) índices da variabilidade da frequência cardíaca, índices dos testes de Ewing, NAC e ITB. Foram gerados modelos ajustados para idade e

tempo de duração do DM. O valor de $p < 0,05$ foi aplicado como critério de significância.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS - CAPÍTULO 2

O protocolo da revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO, número CRD42021220170 e pode ser acessado pelo [link](#). Demais detalhes sobre a metodologia utilizada são encontrados no capítulo 2 desta tese, que está apresentado no formato de artigo científico.

Os desfechos principais avaliados foram: i) Função Erétil avaliada por questionários validados; ii) Função Erétil avaliada por equipamentos clínicos como o ultrassom ou tumescência peniana noturna; iii) Efeitos adversos. Como desfechos secundários foram avaliados: i) Função Sexual avaliada por questionários validados; ii) Qualidade de vida avaliada por questionários validados.

Foram incluídos estudos que compararam a estimulação elétrica com grupo sem nenhuma intervenção ou outro tipo de intervenção, caso a estimulação elétrica fosse a única diferença entre eles. Também foram incluídos estudos que compararam diferentes tipos de estimulação elétrica.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados: Medline, CINAHL, Embase e Web of Science.

Como ferramenta para avaliação do risco de viés foi utilizado o Risk-of-bias assessment tool (ROB) da Cochrane, que avalia 6 domínios: geração de sequência de randomização, sigilo de alocação, mascaramento de participantes e pesquisadores, mascaramento dos avaliadores dos desfechos, dados incompletos dos desfechos, relato seletivo dos desfechos e outras formas de viés.

Para avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) usando o software GRADEpro GDT (gradepro.org).

6. CAPÍTULO 1 - ASSOCIAÇÃO ENTRE MODULAÇÃO AUTÔNOMICA E FUNÇÃO ERÉTIL EM HOMENS COM DIABETES MELLITUS

6.1 RESULTADOS

A média de idade entre sujeitos com DM1 foi de $31,07 \pm 8,32$ anos com tempo médio de diagnóstico de $14,69 \pm 8,80$ anos. Já os sujeitos com DM2 apresentaram média de idade de $63,00 \pm 7,07$ anos com diagnóstico de diabetes há cerca de $15,26 \pm 6,85$ anos. Os sujeitos com DM2 apresentaram maior média de idade, IMC, tempo de tratamento e proporção de diagnóstico de DE comparados aos sujeitos com DM1. Já os participantes com DM1 demonstraram pior controle glicêmico e maior proporção de diagnóstico de NAC. Os dados clínicos dos participantes e comparação entre a amostra de sujeitos com DM1 e DM2 estão demonstrados na tabela 2.

Dentre os voluntários com DM1, 23 responderam o domínio função erétil do questionário e puderam, portanto, ser avaliados quanto a presença de DE. Dentre estes, a prevalência de DE foi de 34,8% (n=8), sendo classificada como DE leve em 50% dos casos (n=4), leve a moderada em 25% (n=2) e grave nos demais 25% (n=2).

Já na amostra de sujeitos com DM2, 40 responderam o domínio função erétil. A prevalência de DE foi de 70% (n=28), sendo que destes, 10,7% foram classificados com DE leve (n=3), 32,1% leve para moderada (n=9), 25% moderada (n=7) e 32,1% como DE grave (n=9). A proporção de DE nos sujeitos com DM2 foi significativamente maior, quando comparado com DM1 (Tabela 2).

Quando comparado a função erétil entre os tipos de DM, os sujeitos com DM2 apresentaram pior função erétil ($p=0,001$), mas não houve diferença entre os outros domínios do questionário. Os dados da função erétil e sexual dos participantes com DM1 e DM2 estão demonstrados no APÊNDICE B.

Além disso, a presença de NAC entre os participantes da amostra também foi avaliada. Entre sujeitos com DM1, 25 foram avaliados para a presença de NAC, uma vez que 1 participante não completou pelo menos 2 testes de Ewing, impossibilitando o diagnóstico e, portanto, excluído da análise estatística. Dentre os sujeitos analisados, 48% (n=12) apresentaram algum grau de NAC (Tabela 2).

Entre os participantes com DM2, a presença de NAC foi avaliada em 34 voluntários, uma vez que 10 não completaram pelo menos dois testes de Ewing, por presença de retinopatia ou impossibilidade de análise dos dados por questões técnicas do aparelho utilizado, e por isso, não foram incluídos na análise estatística. A prevalência de NAC nessa amostra foi de 14,7% (n=5) (Tabela 2). A proporção de NAC nos sujeitos com DM1 foi significativamente maior do que nos sujeitos com DM2 (Tabela 2).

TABELA 2- DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

Dados	n	DM1 (n=26)	n	DM2 (n=44)	p
Idade	26	31,07±8,32	44	63,00±7,07	<0,001
IMC	26	22,53±2,26	43	29,39±4,49	<0,001
Tempo de DM	26	14,69±8,80	42	15,26±6,85	0,766
HbA1c	24	9,20 (8,03-10,30)	43	7,60 (6,60-8,90)	0,002
NAC	25	48%	34	14,70%	0,005
DE	23	34,80%	40	70%	0,007

FONTE: A autora.

NOTA: Dados apresentados como média ± desvio padrão para distribuição paramétricas e como mediana (interquartil), para distribuição não-paramétricas. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-t e entre dados não-paramétricos o teste de Mann-Whitney. Para comparação entre proporções foi utilizado o teste chi-quadrado. IMC – índice de Massa Corporal; DM – Diabetes Mellitus; HbA1c – Hemoglobina Glicada; NAC – Neuropatia Autonômica Cardíaca, DE – Disfunção Erétil.

Dentre os participantes com DM1 que apresentavam DE e que puderam ser analisados para NAC (n=7), 57,1% apresentaram tanto NAC quanto DE (n=4). Quando comparado, a prevalência de NAC não diferiu entre os que apresentavam DE comparado aos que não apresentavam (Tabela 3).

TABELA 3 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

Dados	n	Com DE (n=8)	n	Sem DE (n=15)	p
Idade	08	31,75±8,61	15	31,33±8,96	0,91
IMC	08	22,74±2,74	15	22,59±2,84	0,9
Tempo de DM	08	14,00±7,70	15	16,73±9,42	0,49
HbA1c	07	9,30 (7,00-10,30)	14	9,05 (8,33-10,08)	0,85
Função Erétil	08	20,5 (10,00-24,50)	15	29,00 (29,00-30,00)	<0,001
NAC	07	57,10%	15	40%	0,45

FONTE: A autora.

NOTA: Dados apresentados como média \pm desvio padrão para distribuição paramétricas e como mediana (intervalo interquartil), para distribuição não-paramétricas. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-t e entre dados não paramétricos, Mann-Whitney; para comparação entre proporções foi utilizado o teste chi-quadrado. IMC – índice de Massa Corporal; DM – Diabetes Mellitus; HbA1c – Hemoglobina Glicada; NAC – Neuropatia Autonômica Cardíaca.

Já, dentre os participantes com DM2 que apresentaram DE e que puderam ser analisados para NAC (n=19), 15,8% (n=3) apresentaram tanto NAC quanto DE. Quando comparado, a prevalência de NAC não diferiu entre os que apresentavam DE comparado aos que não apresentavam (Tabela 4).

Também avaliamos a presença de DAP em 43 sujeitos com DM2 (1 voluntário não pode aguardar a realização do teste no momento da consulta). A prevalência de DAP nessa amostra foi de 9,3% (n=4). Dentre os sujeitos com DE (n=28), a DAP foi avaliada em 27 participantes, sendo que destes, 7,4% (n=2) apresentaram DAP (Tabela 4).

Foi realizado também uma análise dos dados clínicos entre os grupos de sujeitos com e sem DE. Contudo, não foi observada diferenças significativas, tanto na amostra de sujeitos com DM1 (Tabela 3) quanto com DM2 (Tabela 4), exceto pelo domínio Função Erétil, que foi significativamente menor no grupo com DE, como esperado.

TABELA 4 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

Dados	n	Com DE (n=28)	n	Sem DE (n=12)	p
Idade	28	64,10±6,74	12	60,08±8,34	0,116
IMC	28	28,95±4,33	12	30,31±5,24	0,398
Tempo de DM	28	16,03±6,84	12	12,33±6,09	0,116
HbA1c	27	7,60 (6,60-9,20)	12	7,60 (6,40-8,50)	0,391
Colesterol Total	23	136,00 (119,00-171,00)	11	131,00 (122,00-150,00)	0,942
HDL	25	38,00 (31,50-46,00)	12	36,00 (32,50-43,75)	0,737
LDL	25	74,00 (65,50-101,00)	11	72,00 (58,00-84,00)	0,588
Triglicerídeos	25	122,00 (80,00-166,50)	12	110,50 (86,00-170,25)	0,936
Creatinina	18	1,20 (0,90-1,30)	09	1,10 (0,90-1,30)	0,596
Função Erétil	28	13,00 (6,00-18,75)	12	29,00 (27,25-29,75)	<0,001
NAC	19	15,80%	12	8,30%	0,546
DAP	27	7,40%	12	8,30%	0,92

FONTE: A autora.

NOTA: Dados apresentados como Média±Desvio Padrão para distribuição paramétricas e como mediana (intervalo interquartil), para distribuição não-paramétricas. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-T e entre dados não paramétricos, Mann-Whitney; para comparação entre proporções foi utilizado chi-quadrado. IMC – índice de Massa Corporal; DM – Diabetes Mellitus; HbA1c – Hemoglobina Glicada; NAC – Neuropatia Autonômica Cardíaca; DAP -Doença Arterial Periférica.

Para comparar as variáveis de controle autonômico cardíaco, os voluntários também foram divididos segundo a presença ou ausência de DE. Dentre os sujeitos com DM1 que responderam o domínio função erétil do questionário (n=23) foram coletados dados para análise da VFC em 21 participantes, pois 2 participantes não puderam esperar para realizar os testes no dia da consulta. Dentre estes, 7 apresentavam DE. Dos testes de Ewing, foram analisados os dados do teste de respiração profunda e hipotensão ortostática de 22 participantes, ortostatismo de todos os sujeitos e teste de Valsava de 18 sujeitos. Os dados da análise da VFC e testes de Ewing nos sujeitos com DM1 estão apresentados na tabela 5.

Dentre os índices de VFC analisados em sujeitos com DM1, a variabilidade global representada pelo SDNN foi menor no grupo com DE, assim como os índices LF, tanto em dados mensurados em ms quanto os dados normalizados (LFnu) que representam a atuação de ambos os ramos autonômicos e o HF (nu), que representa a atuação do ramo parassimpático. O índice LF/HF, que representa o balanço simpato-vagal, também foi menor no grupo com DE. Por fim, dentre os testes de Ewing, o teste de Valsalva foi significativamente menor no grupo com DE.

TABELA 5 – ANÁLISE DA REGULAÇÃO AUTONÔMICA DE SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 COM E SEM DISFUNÇÃO ERÉTIL ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

Dados	n	Com DE (n=8)	n	Sem DE (n=15)	p
SDNN	07	29,84 (8,18-35,00)	14	43,05 (26,77-52,17)	0,031
RMSSD	07	24,56±13,72	14	37,44±22,32	0,18
Lfms	07	208,47 (31,89-595,67)	14	927,22 (430,39-1220,67)	0,016
Lfnu	07	52,28±11,89	14	65,76±10,20	0,014
HFms	07	388,43 (18,59-502,60)	14	409,61(149,48-970,62)	0,287
Hfnu	07	47,56±11,93	14	34,18±10,19	0,015
LF/HF	07	1,19±0,44	14	2,15±0,85	0,012
Índice E:I	08	1,53 (1,31-1,61)	14	1,54 (1,36-1,64)	0,764
Delta HO	08	-1,00 (-10,00 - 5,00)	14	2,00 (-2,00 - 6,00)	0,428
Índice 30:15	08	1,07 (0,88-1,27)	15	1,06 (0,93-1,18)	0,92
Valsalva	05	1,34 (1,26-1,60)	13	1,54 (1,50-1,73)	0,046

FONTE: A autora.

NOTA: Dados apresentados em média±desvio padrão para dados paramétricos e em mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-T e entre dados não paramétricos, Mann-Whitney. SDNN – Desvio padrão da média dos intervalos r-r normalizados; RMSSD– Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos r-r; LF– Low frequency; H – High frequency; HO– hipotensão ortostática.

Dentre os participantes com DM2 que responderam o domínio função erétil do questionário (n= 40), foram coletados dados para a avaliação da VFC em 24 participantes, pois foram excluídos da análise os sujeitos que utilizavam medicamentos que poderiam interferir na regulação autonômica como bloqueadores de canais de cálcio ou betabloqueadores. Dentre estes, foram usadas 20 análises do teste de ortostatismo e do teste de respiração, os outros foram excluídos por problemas técnicos durante a coleta ou análise dos dados. O teste de valsava foi realizado em 9 voluntários, pois os demais não realizaram o teste devido à presença ou suspeita de retinopatia. Os dados da análise de VFC e testes de Ewing dos participantes com DM2 estão demonstrados na tabela 6, porém não houve dados estatisticamente significativos.

TABELA 6 – ANÁLISE DA REGULAÇÃO AUTÔNOMICA EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 2 COM E SEM DISFUNÇÃO ERÉTIL ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

Dados	n	Com DE (n=15)	n	Sem DE (n=9)	p
SDNN	15	17,86 (11,68-33,40)	09	23,9(16,77-33,20)	0,347
RMSSD	15	9,92 (5,59-21,63)	09	13,96 (11,14-17,39)	0,29
Lfms	15	63,73 (21,65-415,75)	09	185,47 (56,70-303,60)	0,194
Lfnu	15	65,85±16,66	09	63,75±18,83	0,779
HFms	15	17,42 (8,97-232,73)	09	58,75 (40,06-100,59)	0,138
Hfnu	15	32,07±16,31	09	36,13±18,78	0,582
LF/HF	15	2,18 (1,13-3,54)	09	1,65 (0,88-4,96)	0,815
Índice E:I	11	1,18 (1,10-1,42)	09	1,44 (1,24-1,56)	0,717
Delta HO	11	0,64±9,11	09	2,44±5,45	0,6
Índice 30:15	11	1,18 (1,10-1,42)	09	1,44 (1,24-1,56)	0,201
Valsalva	11	1,51 (1,17-1,66)	06	1,56 (1,47-1,66)	0,381

FONTE: A autora.

NOTA: Dados apresentados em média±desvio padrão para dados paramétricos e em mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-t e entre dados não paramétricos, Mann-Whitney. SDNN – Desvio padrão da média dos intervalos R-R normalizados; RMSSD– Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R; LF– Low frequency; H – High frequency; HO– hipotensão ortostática.

Foi realizado, também, a análise de correlação entre os dados clínicos e função erétil dos participantes (Tabela 7). Para os voluntários com DM1, não houve relação significativa entre idade, IMC, tempo de diagnóstico de DM ou estado glicêmico (HbA1c) com a função erétil. Já para os participantes com DM2, houve correlação significativa e inversa entre idade e tempo de diagnóstico de DM.

TABELA 7 – ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICOS E FUNÇÃO ERÉTIL EM SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

Dados	n	DM1		DM2		
		r/ p	p	n	r/ p	p
Idade	23	r= 0,095	0,665	40	r= -0,381	0,015
IMC	23	r= -0,065	0,767	40	r= 0,168	0,299
Tempo de DM	23	r= -0,373	0,079	39	r= -0,349	0,029
HbA1c	21	p= 0,087	0,708	39	p= -0,252	0,122

FONTE: A autora

NOTA: Foi calculado o Coeficiente de Pearson (r) para dados paramétricos e o Coeficiente de Spearman (p) para dados não paramétricos. IMC- Índice de Massa Corporal; DM- Diabetes Mellitus; HbA1c – Hemoglobina Glicada.

A análise de correlação também foi feita entre a função erétil e os índices de VFC e testes de Ewing. Como podemos observar na tabela 8, houve uma correlação

positiva e significativa entre os índices SDNN, LF(ms) e HF (ms), em ambos os tipos de DM, demonstrando que quanto maior a variabilidade da frequência cardíaca global, ativação tanto do ramo simpático quanto parassimpático, melhor será a função erétil.

TABELA 8– ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE REGULAÇÃO AUTONÔMICA E FUNÇÃO ERÉTIL EM HOMENS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

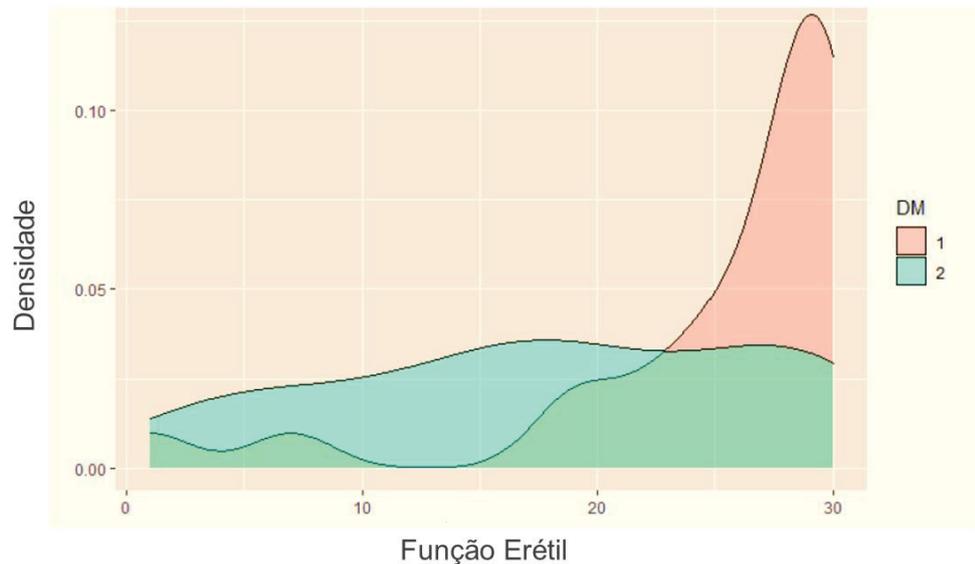
Dados	DM1 (n=23)			DM2 (n=24)		
	n	r/ ρ	p	n	r/ ρ	p
SDNN	21	$\rho = 0,480$	0,028	24	$\rho = 0,414$	0,044
RMSSD	21	$r=0,413$	0,063	24	$\rho = 0,387$	0,062
Lfnu	21	$r=0,244$	0,286	24	$r = -0,196$	0,36
LFms	21	$\rho = 0,510$	0,018	24	$\rho = 0,437$	0,033
Hfnu	21	$r=-0,243$	0,288	24	$r = 0,185$	0,386
HFms	21	$\rho = 0,435$	0,049	24	$\rho = 0,495$	0,014
LF/HF	21	$r=0,285$	0,21	24	$\rho = -0,172$	0,423
E:I	22	$\rho = 0,283$	0,202	19	$\rho = 0,072$	0,763
30-15	22	$\rho = -0,041$	0,857	20	$\rho = 0,072$	0,763
Valsalva	18	$\rho = 0,410$	0,091	09	$\rho = 0,498$	0,173

FONTE: A autora.

NOTA: Foi calculado o Coeficiente de Pearson (r) para dados paramétricos e o Coeficiente de Spearman (ρ) para dados não paramétricos. SDNN – Desvio padrão da média dos intervalos R-R normalizados; RMSSD– Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R; LF– Low frequency; H – High frequency; HO– hipotensão ortostática.

Para confirmar as análises previamente realizadas e investigar a interação das variáveis na predição da disfunção erétil, nós utilizamos um modelo linear generalizado para avaliação estatística. Como observado anteriormente, o DM2 apresenta maior associação com a DE comparado ao DM1 tanto quando DE é considerado como variável categórica ($\beta=1,47$, $SE=0,55$, $p= 0,008$) ou quando a disfunção erétil é representada como variável contínua utilizando os valores do domínio função erétil do questionário ($\beta=-7,12$, $SE=2,23$, $p=0,002$). O efeito do DM2 permanece ($\beta=1,46$, $SE=0,56$, $p=0,009$), mesmo quando inserimos no modelo a variável tempo de diagnóstico ($\beta=0,021$, $SE=0,036$, $p=0,549$). A representação visual da distribuição dos valores de função erétil nos tipos de DM está representada na figura 2.

FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE FUNÇÃO ERÉTIL ENTRE SUJEITOS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-PR



FONTE: A autora. DM- Diabetes Mellitus

A idade também apresenta um efeito sobre a DE, tanto quando consideramos DE como variável categórica ($\beta=0,047$, $SE=0,016$, $p=0,004$) ou variável contínua ($\beta=-0,225$, $SE=0,061$, $p<0,001$). Porém, não encontramos uma influência na DE, nem como variável categórica, quando inserimos nesse modelo a interação entre as variáveis idade ($\beta=0,04$, $SE=0,03$, $p=0,215$) e DM2 ($\beta=0,136$, $SE=1,194$, $p=0,908$) nem na função erétil, como variável contínua (DM2: $\beta=-0,129$, $SE=4,843$, $p=0,979$; Idade: $\beta=-0,222$, $SE=0,137$, $p=0,110$).

Contudo, analisando apenas o grupo com DM2, a idade possui um efeito sobre a DE quando demonstrada como variável contínua ($\beta=-0,458$, $SE=0,185$, $p=0,017$), assim como o tempo de diagnóstico de DM ($\beta=-0,486$, $SE=0,200$, $p=0,020$).

Tanto a presença de NAC ($\beta=0,102$, $SE=0,642$, $p=0,873$) quanto de DAP ($\beta=-1,257$, $SE=2,144$, $p=0,558$) não estavam associadas à DE em nossa amostra.

Em uma análise com todos os sujeitos, incluindo os dois tipos de DM, a variável SDNN, que representa a variabilidade global da frequência cardíaca, apresentou associação com a presença de DE tanto como variável categórica ($\beta=-0,038$, $SE=0,019$, $p=0,041$) quanto como variável contínua ($\beta=0,175$, $SE=0,061$, $p=0,006$), demonstrando que uma menor variabilidade global da frequência cardíaca está associada a presença de DE e pior função erétil.

Essa influência do SDNN se manteve quando analisamos apenas os sujeitos com DM1 e a função erétil ($\beta=0,143$, $SE=0,055$, $p=0,0174$). Nesse grupo, encontramos também que tanto o LF (nu) ($\beta=-0,122$, $SE=0,061$, $p=0,046$) quanto o HF ($\beta=0,121$, $SE=0,061$, $p=0,0473$) influenciam a DE, demonstrando que uma menor ativação de ambos os ramos autonômicos se associa com a presença de DE. O que consiste com os dados apresentados anteriormente.

Para os sujeitos com DM2 não foram encontradas análises significativas entre a regulação autonômica e DE.

6.2 DISCUSSÃO

Em nossa amostra de voluntários diabéticos encontramos alta prevalência de DE, com maior proporção dessa disfunção e pior função erétil nos sujeitos com DM2. Alterações na modulação autonômica se relacionaram com a disfunção erétil em ambos os tipos de DM, contudo, nossos achados sugerem que há uma maior influência do componente neuropático na etiologia da DE no DM1, uma vez que há associação entre a função erétil e índices da VFC global e de atividade dos ramos autonômicos, tanto nas análises de correlação simples, quanto na regressão linear generalizada. Além disso, a proporção de diagnóstico de NAC foi maior em sujeitos com DM1 quando comparado com DM2.

Essa alta prevalência de DE encontrada em nosso estudo é compatível com a prevalência encontrada por outros autores. Uma ampla revisão sistemática descreveu prevalência de 57,7% de DE na amostra total de diabéticos, 37,5% em homens com DM1 e 66,3% com DM2 (Kouidrat et al., 2017), prevalência similar ao encontrado no presente estudo.

A DM é um fator de risco para o desenvolvimento de DE. É estimado que a DE aparece cerca de 10 a 15 anos antes em homens com diabetes comparado aos não-diabéticos (Thorve et al., 2011). Foi demonstrado em outros estudos que homens com DM tem de 1.83 (Johannes et al., 2000) a 3.5 vezes mais chances de desenvolver DE (Kouidrat et al, 2017).

A prevalência de DE no presente estudo foi significativamente maior nos sujeitos com DM2, comparado com DM1. Esse aparente efeito do tipo de DM no desenvolvimento da DE também foi demonstrado pela análise linear generalizada,

com resultado significativo para a DM2. Contudo, não há estudos que comparem o acometimento da função erétil entre os tipos de DM, o que foi um achado inédito da nossa pesquisa e, de fato, importante, pois nos faz refletir que talvez a etiologia da DE seja diferente para os tipos de DM. Em nosso estudo, nos sujeitos com DM2, a idade e tempo de DM também apresentaram uma influência na função erétil, o que já foi encontrado em pesquisas anteriores (Ponholzer et al., 2005; Kouidrat et al., 2017). Recentemente, Fan e Hui (2021) demonstraram que a cada mês acrescentado no tempo de duração da DM, o risco para desenvolver DE aumenta em 0,9%.

Uma das principais causas do desenvolvimento de DE em homens com DM é o acometimento neuronal, principalmente do sistema nervoso autônomo, induzindo a desregulação do ajuste autonômico responsável pela função erétil.

O presente estudo encontrou relação entre a regulação autonômica e a função erétil, sugerindo que homens com DE, independentemente do tipo de DM, possuem pior capacidade de ajuste autonômico, principalmente da regulação global da frequência cardíaca (SDNN).

Já, na comparação entre os tipos de DM, encontramos uma correlação significativa entre função erétil e SDNN, LF e HF, sugerindo um comprometimento global, mas também evidência de comprometimento específico parassimpático (HF), tanto nos homens com DM1 quanto com DM2. Contudo, essa relação parece ser mais evidente nos sujeitos com DM1, uma vez que na análise de regressão generalizada, essas associações se mantiveram apenas na presença de DM1.

Além disso, encontramos diferença de média entre os índices de regulação autonômica quando comparamos sujeitos com e sem DE apenas entre os homens com DM1. Neste grupo, homens com DE apresentaram menores valores para a LF, menor balanço simpato-vagal e menor índice de Valsalva.

Adicionalmente, a proporção de prevalência de NAC foi maior no grupo com DM1 e dentre os sujeitos que foram diagnosticados com DE, 57,1% também apresentaram NAC, ao passo que essa associação foi de apenas 15,8% nos voluntários com DM2.

Essa análise de comparação entre os tipos de DM e função erétil não havia sido explorada em pesquisas anteriores, com poucos estudos avaliando esses fatores.

Estudos em animais, tanto em modelos de ratos com DM1 ou com DM2, encontraram que há prejuízo principalmente da vasodilatação mediada por ativação parassimpática (Chitale e Luttrell, 2008; Nangle et al., 2003) e diminuição da expressão de nNOS (Cellek et al., 2003; Jesmin et al., 2003; Cellek et al., 1999). Mas em modelos de animais para DM2, mesmo que haja diminuição de nNOS, parece não afetar a funcionalidade erétil de modo relevante, como encontrado no DM1 (Chitale et al., 2009; Vernet et al., 1995).

A disfunção neural também foi demonstrada em homens com DM1 e DE, uma vez que apresentaram menores valores para a VFC em repouso e anormalidades nos testes de Microscopia Confocal Corneal, quando comparados com sujeitos diabéticos sem DE (Azmi et al., 2017). Os testes de microscopia confocal corneal apresentam alta sensibilidade e especificidade para detectar alterações neurológicas de fibras de menor calibre e do sistema nervoso autonômico em população com diabetes (Tavakoli et al., 2015) e também se correlaciona com a VFC em sujeitos com DM (Sivaskandarajah et al. (2013).

Além disso, um amplo estudo acompanhou 1441 homens com DM1 ao longo de 17 anos, com várias etapas de avaliações para NAC e DE nesse período, e demonstrou que possivelmente as alterações da regulação autonômica cardíaca se iniciaram antes mesmo dos sintomas da DE (Pop-Busui et al., 2015).

Esse mesmo estudo (Pop-Busui et al., 2015) demonstrou, ainda, um aumento de chance de desenvolvimento de DE, não de forma isolada, mas associado à outras disfunções do trato urinário inferior, de acordo com uma diminuição de valor do índice de Valsalva e intervalo R-R do eletrocardiograma, que demonstraria uma variabilidade global da frequência cardíaca. A cada diminuição de $\frac{1}{2}$ unidade de medida do índice de Valsalva, o OR foi de 2.11 e a cada redução de 5 unidades no intervalo R-R, o OR foi de 1.12. Já para o desenvolvimento de DE de forma isolada, a relação foi encontrada com o índice de Valsalva, demonstrando OR de 1.43 a cada diminuição de medida do índice. Ou seja, uma diminuição na capacidade de regulação e adaptação do sistema autonômico, aumenta o risco de desenvolver DE na população com DM1.

Contudo, essa associação para os homens com DM2 ainda é controversa e pouco estudada. Debono et al. (2007) avaliaram uma amostra pequena de homens com DM2 e DE e não encontraram associação significativa entre os testes de Ewing

e a função erétil dos participantes, o que corrobora com os dados do presente estudo.

Não há estudos que efetivamente compararam a relação entre regulação autonômica e função erétil entre os tipos de diabetes, mas nossos achados sugerem que a etiologia da DE no DM1 parece estar mais fortemente associada à disfunção autonômica do que no DM2.

Obviamente, não podemos descartar a contribuição etiológica de outros fatores para o desenvolvimento da DE na presença de DM, uma vez que, como vimos, é muito complexa e multifatorial. Já se tem discutido que nessa população o desenvolvimento de DE parece estar muito relacionado com fatores mistos, ou seja, neurogênicos e vasculogênicos. Em um estudo, 23% dos homens que haviam recebido diagnóstico de DE de causa vasculogênica também apresentaram alterações de condução nervosa em região peniana e alterações no teste de tumescência noturna, indicando uma associação entre a neuropatia e vasculopatia (Vardi et al., 1996).

Em relação ao acometimento vascular na fisiopatologia da DE, nosso estudo teve limitações, principalmente relacionada à avaliação vascular, que foi realizada apenas com sujeitos com DM2 e a nível macro vascular, por meio da avaliação do ITB para diagnóstico de DAP.

A prevalência dessa doença entre os sujeitos com DE foi baixa e não encontramos associação significativa com a função erétil. Essa correlação não era de fato esperada, uma vez que a DAP acomete o sistema vascular em um nível macro sistêmico, diferentemente do mecanismo de disfunção vascular encontrada na DE, que altera também a microcirculação. Assim, não podemos excluir a presença de disfunção vascular como um componente da etiologia da DE no DM, nem diferenciar o impacto desta disfunção no desenvolvimento de DE entre DM1 e DM2.

Alguns estudos demonstram que a deficiência de eNOS e aumento de marcadores de stress oxidativo parecem acometer primeiramente regiões menores, como a região peniana, antes mesmo de causar prejuízos à nível macrovascular (Musicki et al., 2016). Corroborando com esses achados, em um estudo a DE foi encontrada em sujeitos que tiveram episódios de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico cerca de 3 a 7 anos antes desses episódios (Jackson et

al., 2010), e a DE é, também, já considerada um preditor independente de eventos cardiovasculares em homens com DM2 (Gazzaruso et al., 2008); Ma et al., 2008).

O presente estudo possui algumas limitações que provavelmente impactaram os resultados, principalmente relacionado ao baixo número de participantes especificamente para as análises da função autonômica. Alguns testes não puderam ser realizados em todos os voluntários por apresentarem contraindicações e, posteriormente, para a análise estatística, precisamos excluir sujeitos que tomavam medicamentos que poderiam interferir na regulação da frequência cardíaca, o que, no centro onde foi realizada a pesquisa, era relativamente comum, uma vez que é um centro especializado e referência em tratamentos endocrinológicos e recebe pacientes com doenças crônicas graves e muitas vezes em descontrole. Além disso, não estava previsto o wash-out desses medicamentos, por ser um risco para os participantes.

Seria importante a realização de estudos com uma maior amostra e que também avalie a função vascular em sujeitos com DM e DE, permitindo a comparação e a exploração de outros fatores relacionados a etiologia da DE, o que, dentre outros benefícios, auxiliaria no desenvolvimento de pesquisas para tratamentos mais efetivos para essa disfunção, uma vez que a população diabética, principalmente com neuropatia, é menos responsiva ao uso de inibidores da PDE-5, que é o tratamento mais utilizado atualmente (Kamenov, 2015; Redrow et al., 2014; Tejada, 2004).

6.3 CONCLUSÃO DO CAPÍTULO 1

Nosso trabalho analisou a associação da regulação autonômica cardíaca e função erétil em indivíduos diabéticos, e foi o primeiro estudo a comparar essa associação entre os tipos de DM.

Homens com DM apresentam alteração da regulação autonômica cardíaca. Essa alteração parece influenciar a função erétil, principalmente no homem com DM1, sugerindo que a etiologia da DE possa ser diferente entre os tipos de DM. Como complemento, a prevalência de NAC foi maior na amostra de homens com DM1. Essa relação precisa ser, portanto, mais bem explorada para melhor entendimento dos mecanismos causadores da DE nessa população e possíveis tratamentos que sejam eficazes.

Além disso, a prevalência de DE foi alta em ambos os tipos de DM, principalmente no DM2, o que aparenta ser um grave problema de saúde pública, embasando a importância de se inserir medidas assistenciais para o controle das doenças crônicas não transmissíveis e para a investigação e acompanhamento da saúde sexual nessa população pelos profissionais de saúde de contato primário e secundário.

7. CAPÍTULO 2 - EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Apresento o artigo intitulado “The effectiveness of Electrical Stimulation in the Treatment of Erectile Dysfunction – A systematic Review” que foi resultado do desenvolvimento desse capítulo da tese.

1. INTRODUCTION

Erectile dysfunction (ED) is the recurrent inability to achieve or maintain an erection sufficient for sexual intercourse.¹ Results from the largest European multicenter population-based study showed ED prevalence around 30%, ranging from 6% for age groups of 40-49 years to 64% for ≥ 70 years, and is strongly related to age, health status, and emotional function.² This condition affects more than 30 million men in the USA and around 150 million worldwide.³ ED affects the quality of life and psychological health; most patients have symptoms of depression and anxiety, either related to sexual intercourse or with a relationship with their partner.² ED is considered a major health problem due to its increased number of cases and its association with cardiovascular disease.^{4,5}

According to its etiology, ED can be classified as organic (i.e. vasculogenic, neurogenic, anatomical, hormonal), psychogenic, or mixed organic and psychogenic.⁶ The vasculogenic ED is the most prevalent. Some factors, such as smoking, diabetes, and hypertension may lead to endothelial injury, causing macroangiopathy or microangiopathy, which may decrease blood flow in cavernous tissue or cause the failure of the veno-occlusive mechanism.^{4,6} Neurogenic ED is associated with neurologic disorders, such as Multiple Sclerosis, Parkinson’s disease, stroke, Alzheimer’s disease, spinal cord injury,^{7,8} and cavernous nerve injury.⁹ ED is classified as psychogenic when it is caused predominantly or exclusively by psychologic or interpersonal factors,¹⁰ divided into two types: generalized, caused by lack of arousability or disorders of sexual intimacy; and situational, related to partner, performance, or distress.⁶ Most ED cases are actually of mixed etiology and it is associated with depressive symptoms and pessimistic attitudes.¹¹

Currently, the first line of treatment for ED is based on medication, such as phosphodiesterase type 5 enzyme (PDE-5) inhibitors, which increase cGMP

availability, leading to an increase in blood flow and erection hardness.^{12,13} However, PDE-5 inhibitors can interact with anti-depressants, anti-fungal, anti-hypertensive, and HIV drugs^{4,12}, and should be used with caution in men with mild to moderate hepatic or renal impairment or spinal cord injury. Moreover, it may not be the most effective treatment for ED when caused by diseases such as diabetes mellitus.¹⁴ For those men whose oral medication is not indicated, there are other options, such as intraurethral or intracavernous vasodilator injection. The intracavernous injection is effective, including in men with diabetes or cardiovascular disease;¹⁵ however, common side effects are pain, penile fibrosis, penile deformities, and priapism, causing a high treatment dropout rate.¹⁶ On the other hand, intraurethral medication leads to less complication, minimal discomfort and it is an easier technique to apply at home, but it is less effective than intracavernous injection.¹⁷

Since the 90s, electrostimulation in the penile region has been suggested as a method to treat ED, potentially improving erectile function and quality of life.^{18,19,20} Electrostimulation seems to increase intracavernous pressure,^{21,22,23} even in neurogenic ED,²⁴ and to elicit reflex contraction of muscles around the penis²⁵ contributing to the veno-occlusive mechanism of erection, which can be associated with erectile and ejaculatory function. Sacral root neuromodulation has also been associated with positive effects on sexual function in patients with ED due to neurogenic and idiopathic causes.^{26,27}

The search for non-invasive and non-pharmacological treatments for ED is intense; however, evidence of their effectiveness in guiding decision making in healthcare has not been established. Therefore, this systematic review aims to summarize the current evidence on the effectiveness of electrical stimulation for the treatment of erectile dysfunction to guide clinical decisions and future research design.

2. METHODS

2.1 Protocol e Registration

This systematic review was conducted following the review protocol registered in PROSPERO (number CRD42021220170). We used the Preferred

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 statement for guidance.²⁸

2.2 Eligibility Criteria

This review included randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the effects of electrical stimulation in the treatment of ED. We included studies that compared electrical stimulation (ES) with no intervention (or sham intervention) or another type of intervention if the (ES) was the only systematic difference between groups. We also consider comparing different types of electrical stimulation. We considered studies that evaluated either superficial or deep stimulation (e.g., implantable electrodes).

We considered studies that included participants over 18 years old with organic, psychogenic, or mixed erectile dysfunction in any setting (hospital, clinic, outpatient clinic, or long-stay institution) diagnosed by any methodology described by the authors, as long as it is a recognized valid diagnostic criterion, as recommended by the European Association of Urology⁶ and American Urological Society.¹²

2.3 Types of outcomes measures

The primary outcomes evaluated in this review were: i) Erectile Function Indexes evaluated using validated questionnaires, such as the International Index of Erectile Function (IIEF) or the short version of this questionnaire (IIEF-5), the Erection Hardness Score (EHS), and the Sexual Health Inventory for Men; ii) Erectile Function evaluated using penile duplex ultrasound or nocturnal penile tumescence; and iii) adverse events as assessed by trialists.

The secondary outcomes were: i) sexual function evaluated by validated questionnaires, such as IIEF, and ii) quality of life evaluated by validated questionnaires, such as SF-36, SF-12, and SF-6.

2.4 Data sources and search method

We searched the following electronic databases to identify relevant clinical trial reports: Medline, CINAHL, Embase, and Web of Science. The search for unpublished studies included the EThOS - Beta - Electronic Thesis Online. The trial registers searched included the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinical Trial Records Platform (ClinicalTrials.gov), and the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>). We did not apply any restrictions on the language or publication status. We considered studies from database inception until December 9, 2021. We also searched for other sources, such as references listed in trial publications as well as relevant systematic reviews and meta-analyses. The search strategy is provided in the appendix (Apêndice C).

2.5 Study selection and data extraction

Following the search, all identified citations were collated and uploaded to the online review selection platform Rayyan QCRI (<http://rayyan.qcri.org>) and duplicates were removed. Two independent reviewers screened the titles and abstracts (GB and DA, respectively). The full versions of the studies that fulfilled the inclusion criteria were analyzed, and their details were imported into Covidence (www.covidence.org). Two review authors (GB and DA) independently checked the full papers for eligibility and all disagreements were resolved by discussion with another review author (FD). Full-text studies that did not meet the inclusion criteria were excluded, and the reasons for exclusion were provided.

Data were extracted from the included studies by two independent reviewers (GB and DA) using the Covidence-Standardized Data Extraction Tool (www.covidence.org). The extracted data included specific details about the interventions, populations, study methods, and outcomes that were important to the review questions, as shown in appendix section (Apêndice D).

2.6 Assessment of risk of bias in included studies

We used Cochrane's risk-of-bias assessment tool (ROB), which addresses the following six domains: sequence generation, allocation concealment, blinding of

participants and personnel, blinding of outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other issues. We classified the trials in each domain as having a high, low, or unclear risk of bias. A trial was considered to be at a high risk of bias if any of the following three key criteria were not met: adequate sequence generation, adequate allocation concealment, and blinding of the outcome assessors. The methodological quality of the trials was independently assessed by two reviewers (GC and DA), and any disagreement was discussed with a third reviewer (FD) until a consensus was reached.

2.7 Measures of treatment effect, assessment of heterogeneity, and data synthesis

We present a narrative overview of all included RCTs, with results grouped according to the comparator intervention. Continuous outcomes (such as the IIEF score) were expressed as mean differences (MD) and overall effect size (with 95% CI calculated). We planned to estimate dichotomous outcomes (e.g., number of individuals with adverse events) as risk ratios (RR) and use participants rather than events for assessment of the adverse event to avoid unit of analysis issues. However, no dichotomous outcomes were presented in the trials analyzed in this review.

In cases of missing or incomplete data, the authors were contacted to provide data. If we were unable to find the trial protocol, only data presented by the authors of the article were analyzed. For studies that presented SEM (standard errors of the mean), we calculated the standard deviation (SD) using $SD = SEM \times \sqrt{n}$.

We investigated clinical and methodological heterogeneity (that is where trials appear similar in terms of the level of participants, intervention type and duration, and outcome type) and planned to investigate statistical heterogeneity using a standard χ^2 test (significance level of 0.1) and quantifying heterogeneity by using the I^2 statistic (I^2 values $\leq 40\%$ indicate a low level of heterogeneity and $\geq 75\%$ represent very high heterogeneity).²⁹ We planned to undertake to the pool when studies appear appropriately similar in terms of participants, intervention, and outcome type. However, we were unable to combine studies in the present review,

which is also why it was not possible to undertake a subgroup or sensitivity analysis (planned to be analyzed for each comparison that has a meta-analysis according to the overall risk of bias).

2.8 Assessment of the certainty of the evidence

We used the GRADE system approach (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) to assess the quality of evidence,³⁰ using the GRADEpro GDT software (gradepr.org). The review authors (GB and HR) graded the quality of the evidence for all available outcomes using four levels of quality: high, moderate, low, and very low³¹ considering the risk of bias (methodological quality), directness of evidence, heterogeneity, precision of effect estimates, and risk of publication bias.³¹ We downgraded one level if the information came from studies with unclear risk of bias and plausible bias was likely to seriously alter the results, and downgraded once or twice when studies were classified at high risk of bias for one or more domains.³¹ We followed the methods described in Guyatt (2011),³² when downgrading for imprecision: either considering both the optimal information size (OIS) and the 95% CI of each meta-analysis if they were estimable; or considering the sample size, the number of events, and other electiveness indicators if the calculation of OIS and undertaking a meta-analysis were not applicable. We downgraded twice for imprecision when there were very few events and CIs around effects included both appreciable benefit and appreciable harm, and for continuous outcomes, using minimal important difference (MID) as the threshold or when the lower confidence limit crossed the effect size of 0.5, in either direction.

3 RESULTS

3.1 Results of the search and include studies

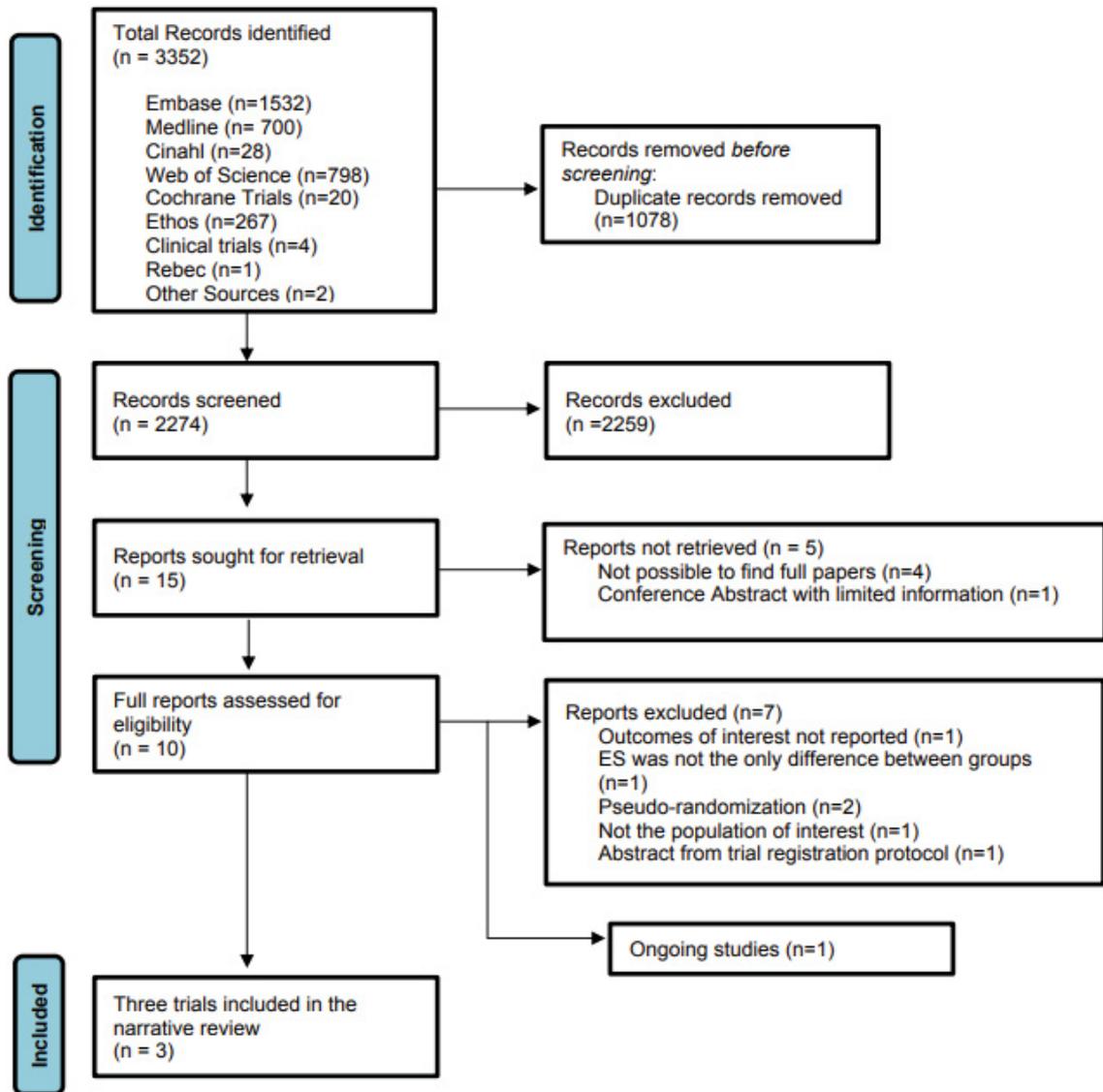
The combined searches identified 3352 potentially relevant records. There were 1078 duplicates, therefore, we assessed the titles and abstracts from 2274 records. Fifteen reports were screened for retrieval. Of these, five reports were not retrieved because it was not possible to find the full paper of four studies,^{33,34,35,36}

which were all in the Russian language and there was limited information in the abstract, and one report was a conference abstract with limited information.³⁷ From the 10 full reports assessed, we excluded seven of them for the following reasons: one report was an ongoing trial;³⁸ one study did not analyze erectile function;³⁹ in one study⁴⁰, electrical stimulation was not the only systematic difference between groups; two trials were considered to use improper randomization or pseudo-randomization,^{41,42} one study did not randomize patients based on the diagnosis of erectile dysfunction (including volunteers with and without ED but did not provide separate data for them),⁴³ and one report was the abstract from a clinical trial registry from a trial that was completed and the data⁴⁴ published (we included the full paper).

Laurienzo et al. (2018)⁴³ assessed patients who presented urinary incontinence after radical prostatectomy. The authors assessed the effects of electrical stimulation in association with pelvic floor muscle exercises, primarily on urinary incontinence. They assessed erectile function using IIEF-5; however, they did not report data for the subgroup of patients with erectile dysfunction. Potturi et al. (2020)⁴² recruited post-stroke volunteers and reported the effects of electrical stimulation plus pelvic floor muscle exercise compared to pelvic floor muscle exercise alone on erectile function assessed using the IIEF questionnaire. Based on published data and responses from the author, we concluded that ED was not a criterion for inclusion (before randomization), and the methods described do not guarantee true randomization (there is contradictory information on the randomized sample in this publication⁴² and overlap of groups compared to another publication from the authors, under the same protocol register, reporting different randomization and intervention⁴⁵).

Afterward, a total of 3 trials^{46,47,48} were included in this review. Figure 3 shows the process of report selection, summarized following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines.

FIGURE 3 - PRISMA DIAGRAM (PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS)



3.2 Study Characteristics

We summarized details of included studies and description of interventions in appendix section (Apêndice D).

Study design and settings

Three RCTs met our inclusion criteria. One of the included studies was conducted in Brazil,⁴⁶ one in Nigeria⁴⁷ and the other in Egypt.⁴⁸ All of which were published in English. All studies used parallel-group designs.⁴⁶⁻⁴⁸ Two studies recruited participants from two different outpatient center^{47,48} and one study recruited participants from a single outpatient center.⁴⁶

Participants

Three studies randomized 82 men, aged 22 to 64 years, diagnosed with ED. Overall mean age presented in Carboni et al. (2018)⁴⁶ was 58.5±5.8 years and ranged from 28.1 to 39.8 years in groups participating in the other studies. The sample sizes ranged from 22 to 30 participants. Only one study described sample size calculation, but it was assessed as incorrect because they used a 3.3 effect size, calculated based on data from Carboni et al. (2018)⁴⁶; however, SEM was erroneously used as SD for effect size calculation. This underestimates sample size. The other two studies did not include any sample size calculations.

The diagnostic criteria for ED were based on the IIEF-5 score in two studies^{46,47} and, in one study, participants were diagnosed by clinical examination performed by a urologist and a neurologist.⁴⁸

One study⁴⁷ mentioned 2 weeks of washout for oral medication but did not report the medications. Another study⁴⁶ mentioned a 4-week washout of PDE-5 inhibitor drugs and also reported that patients were asked not to use any other commercially available drug or non-drug treatment for ED during the study period. None of the studies described a method for monitoring medication use.

The efficacy of electrical stimulation was assessed in neurogenic ED after spinal cord injury in one trial,⁴⁸ in vasculogenic or mixed ED in another trial,⁴⁶ and in volunteers with neurogenic, vasculogenic, psychogenic ED, or dysfunction due to electric shock in one trial.⁴⁷

Interventions and comparators

All the studies used transcutaneous electrical stimulation. Electrodes were positioned either on the penile regions,⁴⁶ on a combination of penile and sacral areas,⁴⁷ or only over the sacral area.⁴⁸ The parameters for ES are described in Table A. Treatment and follow-up ranged from 4 weeks to 6 weeks,^{47,48} consisting of two sessions a day with either 15⁴⁶ or 30 min duration.^{47,48} Electrical stimulation was compared to placebo,⁴⁶ aerobic exercises,⁴⁷ or pelvic floor muscle exercise training with biofeedback.⁴⁸

Outcomes

The three included trials assessed ED using the International Index of Erectile Function 5-item version (IIEF-5) questionnaire, one study also used the Erection Hardness Score (EHS) questionnaire.⁴⁶ One study assessed the quality of life using the WHOQOL-BREF questionnaire.⁴⁶ No studies evaluated adverse events or sexual function.

3.3 Risk of Bias of included studies

A summary of the risk of bias for the included studies is shown in Figure 4.

Randomization method and allocation concealment

Two studies^{46,47} were rated as having a low risk of bias for random sequence generation and concealment of the allocation sequence, and one trial was rated as unclear⁴⁹ for both domains because it did not provide information. Carboni et al. (2018)⁴⁶ generated random numbers using the RANDOM subroutine of the PEPI

software suite and allocation was concealed by Manila envelopes. Rislanu et al. (2020)⁴⁷ reported the use of SAS 9.4 statistical software to generate the randomization sequence and used a sealed envelope to conceal the allocation.

Blinding

Blinding of participants and personnel

Carboni et al. (2018)⁴⁶ reported the blinding of participants (using a sham electrical stimulation unit), but the personnel were not blinded. Rislanu et al. (2020)⁴⁷ reported that there was no blinding of the participants or personnel. Therefore, both studies were rated as having a high risk of bias in the domain. Shendy et al. (2015)⁴⁸ did not report blinding of participants and personnel, and were rated as having an unclear risk of bias for this domain.

Blinding of outcome assessment

We assessed a low risk of bias for outcome assessment in the studies by Carboni et al. (2018)⁴⁶ and Rislanu et al. (2020)⁴⁷ because the outcome assessor was blinded in both cases. The risk of bias was unclear for Shendy et al. (2015)⁴⁸ because they did not provide any information.

Incomplete outcome data

Two trials were assessed as having an unclear risk of bias because, in one trial, the authors did not describe the number of recruited participants and reasons for exclusion⁴⁸ and in another trial⁴⁷, even though there was a report of no exclusion after randomization, the number of participants was not presented for each analysis and we could not determine if there were dropouts. We rated one study as having a high risk of bias⁴⁶ because the authors reported no dropouts, but the number of participants was not described for each analysis. In the case of the EHS questionnaire outcome, there were incomplete data reported with no explanation (data from 8 out of 22 subjects were presented).

Selective Reporting

We assessed the trial of Rislanu et al. (2020)⁴⁷ as having a high risk of bias because there was an inconsistency in the text and figure regarding exclusion criteria and because the exercise intensity reported in the trial is different from that established in the trial registration protocol, having a wide range of exercise intensities for prescription, which can compromise the study results. The other trials were judged to have a low risk of bias, even though we were unable to find the trial protocol for Shendy et al. (2015).⁴⁸

Other potential sources of bias

We rated two study^{46,47} as having a low risk of bias. One study was rated as having an unclear risk⁴⁸ because there was no identification of the trial protocol registration or description of the approval number for the ethics committee, and there was an imbalance in cystometry between groups at baseline.

FIGURE 4 – RISK OF BIAS

Shendy 2015	Rislanu 2020	Carboni 2018	
?	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	+	+	Allocation concealment (selection bias)
?	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
?	?	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	-	+	Selective reporting (reporting bias)
?	+	+	Other bias

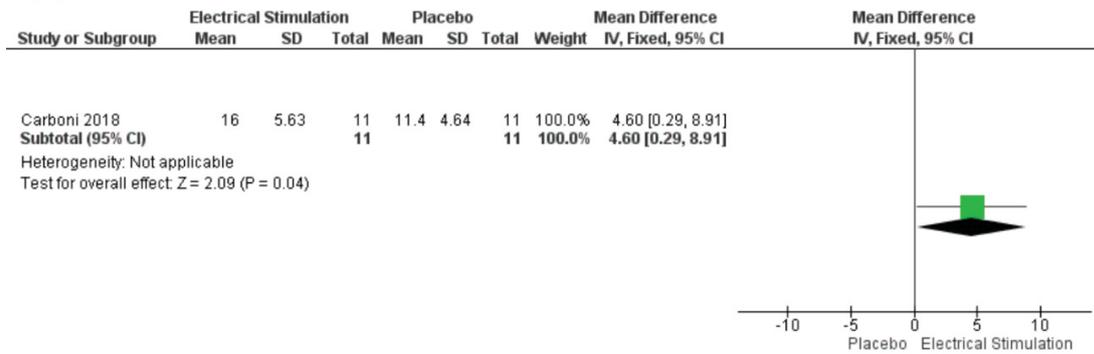
3.4 Effects of intervention

Electrical Stimulation versus Placebo

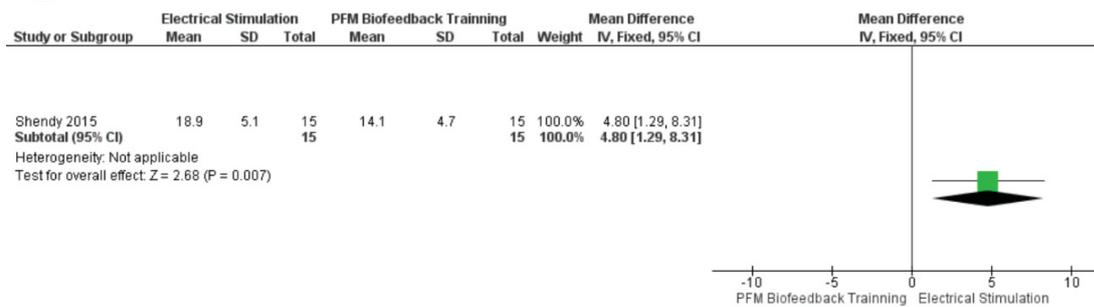
The effects of intervention are summarized in Figure 5.

FIGURE 5 – EFFECTS OF ELECTRICAL STIMULATION COMPARED WITH PLACEBO, PELVIC FLOOR MUSCLE TRAINING PLUS BIOFEEDBACK, AND AEROBIC EXERCISE FOR THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

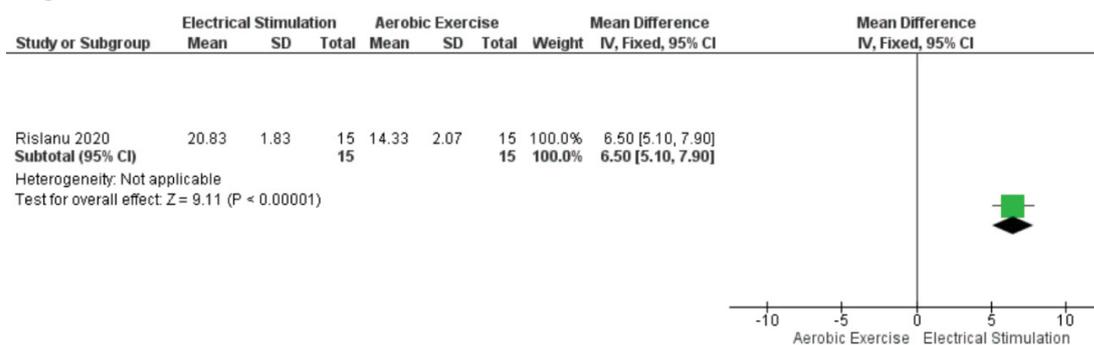
A



B



C



Note: SD-Standard Deviation; PFM-Pelvic Floor Muscle.

Only one study evaluated the effect of transcutaneous electrical stimulation (described as functional electrical stimulation) compared to placebo treatment

(equipment with lights on, but with no power).⁴⁶ It is uncertain whether there is a difference in erectile function between electrical stimulation and placebo because the certainty of the evidence is very low (MD for IIEF-5 = 4.60, 95% CI 0.28 to 8.92, 22 participants; MD for EHS = 1.00, 95% CI 0.32 to 1.68, 8 participants). The certainty of the evidence was downgraded twice for risk of bias and twice for imprecision (Figure 6). The minimal clinical difference for IIEF-5 equal to 4 was adopted because it has been previously described.^{49,50} The authors also evaluated quality of life using the WHOQOL-BREF questionnaire, which analyzes four domains: physical health, psychological, social relationships, and environment. It is uncertain whether there is a difference in the quality of life between electrical stimulation and placebo because the certainty of the evidence is very low for the physical health domain (MD 17.7, 95% CI 8.67 to 26.73), psychological domain (MD 16.9, 95% CI 10.0 to 23.8), social relationships domain (MD 23.20, 95% CI 11.4 to 35.0), and environment domain (MD -0.90, 95% CI -9.36 to 7.56). The certainty of evidence was downgraded for the reasons stated above (Figure 6).

FIGURE 6 – SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1 - Electrical stimulation compared with placebo for the treatment of erectile dysfunction

Electrical Stimulation compared to Placebo for Erectile Dysfunction

Patient or population: Erectile Dysfunction
Setting: Physical Therapy Clinic
Intervention: Electrical Stimulation
Comparison: Placebo

Outcomes	Ns of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Electrical Stimulation
Erectile Function assessed with: IIEF-5 Scale from: 0 to 26 follow-up: mean 4 weeks	22 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-	The mean erectile Function was 11.4	mean 4.6 higher (0.28 higher to 8.92 higher)
Quality of life - Physical Health Domain assessed with: WHOQOL-BREF Scale from: 0 to 25 follow-up: mean 4 weeks	22 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-	The mean quality of life - Physical Health Domain was 50	mean 17.7 higher (8.67 higher to 26.73 higher)
Quality of Life- Psychological Domain assessed with: WHOQOL-BREF follow-up: mean 4 weeks	22 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-	The mean quality of Life- Psychological Domain was 50.4	mean 16.9 higher (10 higher to 23.8 higher)
Quality of life - Social Relationships assessed with: (WHOQOL-BREF) Scale from: 0 to 100 follow-up: mean 4 weeks	22 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-	The mean quality of life - Social Relationships was 43.6	mean 23.2 higher (11.4 higher to 35 higher)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Downgraded twice due to high risk of bias on blinding of participants and personnel and incomplete outcome data.
b. Downgraded twice due to small sample size.

Summary of findings 2 - Electrical Stimulation compared with Pelvic Floor Muscle Training with Biofeedback for the treatment of erectile dysfunction

Electrical Stimulation compared to Pelvic Floor Muscle Training with Biofeedback for Erectile Dysfunction

Patient or population: Erectile Dysfunction
Setting: Hospital
Intervention: Electrical Stimulation
Comparison: Pelvic Floor Muscle Training with Biofeedback

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Pelvic Floor Muscle Training with Biofeedback	Risk difference with Electrical Stimulation
Erectile Function (EF) assessed with: IIEF-5 Scale from: 5 to 25 follow-up: mean 6 weeks	30 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-	The mean erectile Function was 14.1	mean 4.8 higher (1.29 higher to 8.31 higher)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Downgraded once due to risk of bias.

b. Downgraded twice for imprecision due to small sample size.

Summary of findings 3 - Electrical Stimulation compared with Aerobic Exercise for the treatment of erectile dysfunction

Electrical Stimulation compared to Aerobic Exercise for Erectile Dysfunction

Patient or population: Erectile Dysfunction
Setting: Hospital
Intervention: Electrical Stimulation
Comparison: Aerobic Exercise

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Aerobic Exercise	Risk difference with Electrical Stimulation
Erectile Function assessed with: IIEF-5 Scale from: 0 to 26 follow-up: mean 6 weeks	30 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-	The mean erectile Function was 14.33	MD 6.5 higher (5.1 higher to 7.9 higher)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Downgraded once due to risk of bias.

b. Downgraded twice for imprecision due to small sample size.

Electrical Stimulation versus Pelvic Floor Muscle Training with Biofeedback

Shendy et al. (2015)⁴⁸ evaluated the efficacy of transcutaneous electrical stimulation compared with pelvic floor muscle training (PFMT) combined with biofeedback (both groups also performed home-based pelvic floor muscle training)

after traumatic partial spinal cord injury above level T12 within 6-18 months after injury. It is uncertain whether there is a difference in erectile function (IEEF-5) between electrical stimulation and PFMT with biofeedback, because the certainty of the evidence was very low (MD 4.80, 95% CI 1.29 to 8.31, 30 participants). Certainty of evidence was downgraded once for the risk of bias and twice for imprecision (Figure 6).

Electrical Stimulation versus Aerobic Exercise

Rislanu et al. (2020)⁴⁷ compared the efficacy of electrical stimulation with aerobic exercise. It is uncertain whether there is a difference in erectile function between electrical stimulation and aerobic exercise because the certainty of the evidence is very low (MD 6.50, 5% CI 5.10 to 7.90, 30 participants). Certainty of evidence was downgraded twice for the risk of bias and once for imprecision (Figure 6).

4 DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first systematic review of the efficacy of electrical stimulation in the treatment of erectile dysfunction. The primary outcomes assessed were erectile function and adverse effects, while the secondary outcomes were sexual function and quality of life. In this review, we report evidence from three randomized controlled trials, which involved 82 men with erectile dysfunction, on the effects of transcutaneous electrical stimulation as a treatment for ED compared to pelvic floor exercise with placebo,⁴⁶ pelvic floor muscle training with biofeedback⁴⁸, and aerobic exercise.⁴⁷ No trials reported adverse events or sexual function. Although all trials individually found the superiority of the intervention on erectile dysfunction measured using the IEEF-5 score, there is limited evidence with very low certainty to suggest an effect of electrical stimulation on erectile function and to recommend its clinical use.

The included studies applied different methods of intervention using different types of protocol treatments, varying the population, electrical stimulation parameters, region of stimulation, and total time of treatment. Furthermore, the comparators differed among trials. Thus, we were unable to compare a pool of

studies or conduct a meta-analysis. Likewise, we were unable to perform subgroup or sensitivity analyses because of data scarcity. Only one study has compared electrical stimulation with placebo. Future studies focusing on this comparison or using electrical stimulation as the only systematic difference between groups would allow pooling of data and meta-analysis.

Using GRADE, we assessed the certainty of the evidence, which was very low for all outcomes in all the comparisons. Therefore, this systematic review was limited by the quality of the existing evidence. Some points must be considered when analyzing the results of this review: the small number of included studies, small sample size, and methodological aspects that increased the risk of bias.

All studies were classified as having an unclear or high risk of bias for the blinding of personnel and participants. For some interventions, it is difficult to blind the participants; however, blinding of personnel may be achieved and should be sought. Blinding of outcome assessors is essential when objective measurements of erectile function are used or when the questionnaires are applied by an interviewer.

Although all studies assessed erectile function using IIEF-5, the ED diagnostic for inclusion in the studies was not homogeneous. This may interfere with the inclusion of participants and comparisons between studies. None of the studies used direct measures of penile blood flow, such as penile duplex ultrasonography. In addition, future studies should ensure that participants are monitored for the use of ED drugs that can interfere with the course of treatment with electrical stimulation and impact the results of the research.

5 CONCLUSION

There is inconclusive evidence of the effectiveness of electrical stimulation in the treatment of erectile dysfunction. Future studies should consider using all steps from the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and consider key points, such as appropriate sample size with the power to detect expected differences, details of randomization and allocation methods, consider a double-blind study design, and monitor ED medication use during trials.

6 REFERENCES

1. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* 2016;13:135–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>
2. Corona G, Lee DM, Forti G et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men - results from the European Male Ageing Study. *J Sex Med.* 2010;7:1362–80. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x>
3. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2000;12:S6–11. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900567>
4. Nehra A, Jackson G, Miner M et al. The Princeton III Consensus Recommendations and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87:766–78. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.015>
5. Jackson G, Boon N, Eardley I et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: Evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:848–57. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02410.x>
6. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. Accessed 5 February 2022. <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>; 2016
7. Fenstermaker M, Dupree JM, Hadj-Moussa M et al. Management of Erectile Dysfunction and Infertility in the Male Spinal Cord Injury Patient. *Curr Urol Rep.* 2018; 7:47. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0806-z>
8. Bronner G, Aharon-Peretz J, Hassin-Baer S. Sexuality in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other dementias. *Handb Clin Neurol* 2015; 130:297–323. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63247-0.00017-1>
9. Iacono F, Giannella R, Somma P et al. Histological Alterations in Cavernous Tissue after Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 2005;173:1673–6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000154356.76027.4f>
10. Rosen RC. Psychogenic Erectile Classification and Management. *Urol. Clin. North Am.* 2001;28:269–78. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70137-3](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70137-3).
11. Feldman HA, Irwin G, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J. Urol.* 1994; 54–61. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009>
12. Burnett AL, Nehra A, Breau RH et al. Erectile Dysfunction - AUA Guideline. *Am Urol Assoc Guidel. J. Urol.* 2018;3:633-641. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>
13. Wallis RM. The pharmacology of sildenafil, a novel and selective inhibitor of phosphodiesterase (PDE) type 5. *Folia Pharmacol Jpn.* 1999;114(SUPPL. 1):22P-26P. https://doi.org/10.1254/fpj.114.supplement_22
14. Dhir RR, Lin H, Canfield SE et al. Combination therapy for erectile dysfunction:

- an update review. *Asian J Androl*, 2011;13:382–90. <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2011.2>
15. Coombs PG, Heck M, Guhring P et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJUJ*, 2012; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11080.x>
 16. Belew D, Klaassen Z, Lewis RW. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction : A Review. *Sex Med Rev*. 2015;3:11–23. <https://doi.org/10.1002/smrj.35>
 17. Shokeir AA, Alserafi MA, Agani HM et al. Intracavernosal versus intraurethral alprostadil: a prospective randomized study. *BJUJ*. 1999;83:812–5. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00021.x>.
 18. Van Kampen M, De Weerd W, Claes H et al. Treatment of erectile dysfunction by perineal exercise, electromyographic biofeedback, and electrical stimulation. *Phys Ther*, 2003;83:536–43. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.6.536>
 19. Derouet H, Nolden W, Jost WH et al. Treatment of erectile dysfunction by an external ischiocavernosus muscle stimulator. *Eur Urol*. 1998;34:355–9. <https://doi.org/10.1159/000019755>
 20. Stief C, Weller E, Noack T et al. Functional electromyostimulation of the penile corpus cavernosum (FEMCC). Initial results of a new therapeutic option of erectile dysfunction. *Urol A*, 1996;35:321–5.
 21. Hurt KJ, Sezen SF, Lagoda GF et al. Cyclic AMP-dependent phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012;109:16624–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1213790109>
 22. Ignarro LJ, Bush PA, Buga M et al. Nitric Oxide and Cyclic Gmp Formation Upon Electrical Field Stimulation Cause Relaxation of Corpus Cavernosum Smooth Muscle. *Biochem Commun*. 1990;170:843–50. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)92168-y](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)92168-y).
 23. Steers WD, Mallory B, Groat CDE. Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. *Am J Physiol*. 1988;254. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1988.254.6.R989>
 24. Shafik A, Shafik AA, Shafik IA et al. Percutaneous perineal electrostimulation induces erection: Clinical significance in patients with spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med*. 2008;31:40–3. <https://doi.org/10.1080/10790268.2008.11753979>
 25. Yang CC, Bradley WE. Reflex innervation of the bulbocavernosus muscle. *BJU Int*. 2000;85:857–63. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00560.x>
 26. Lombardi G, Nelli F, Mencarini M et al. Clinical concomitant benefits on pelvic floor dysfunctions after sacral neuromodulation in patients with incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49:629–36. <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.176>
 27. Lombardi G, Mondaini N, Giubilei G et al. Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction and impact on erectile function. *J Sex Med*, 2008;5:2135–40. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00948.x>
 28. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews Systematic reviews and

- Meta-Analyses. *BMJ*. 2021; 372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
29. Deeks J, Higgins J, Altman D. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins, J.P; Thomas, J.; Chandler, J; Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA , eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 (updated February 2021)*; www.training.cochrane.org/handbook, 2021.
 30. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. *The GRADE Working Group*; <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>, 2013.
 31. Schünemann HJ, Higgins JP, Vist GE et al. Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 60 (updated July 2019)*. www.training.cochrane.org/handbook, 2019.
 32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: rating the quality of evidence -study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64:407–15.
 33. Agasarov LG, Gyrskoï RA. Combination of clinical homeopathy and dynamic neurostimulation for the restoration of male sexual function. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2010;29–31. ISSN: 0042-8787
 34. Karpukhin IV, Bobkova AS, Krasnikov VE et al. The use of sinusoidal modulated currents in treating patients with the neuroreceptor form of impotence. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 1991, 33–5. ISSN: 0042-8787
 35. Guskov AR, Vasiliev AI. An electrostimulator to restore sexual function in chronic prostatitis patients. *Med Prog Technol*. 1992;18:43–6. ISSN: 0047-6552
 36. Kushniruk IUI, Skripal' IA. Rectal electrostimulation of the prostate in complex treatment of coitus disturbances in men. *Rektalnaia elektrostimulatsiia prostaty v kopleksnom lechenii kopuliatsonnykh rasstroistv u muzhchin*. 1977:62–4. ISSN: 0042-1154
 37. Bispo AP, Nascimento S, Soler R. Effects of functional electrostimulation on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: A randomized sham-controlled study. *J Urol*. 2019;201:e487. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0000555914.00803.ac>
 38. Bispo APS. Clinical Trial: Identifier RBR-683dtp Evaluation of the effect of Electrical Stimulation on erectile dysfunction after Prostate Cancer surgery. Rio de Janeiro (RJ): *Instituto de Informação Científica e Tecnológica em Saúde Brazil*; Accessed 12 December 2021. <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-683dtp>; 2017
 39. Redshaw JD, Lenherr SM, Elliott SP et al. Protocol for a randomized clinical trial investigating early sacral nerve stimulation as an adjunct to standard neurogenic bladder management following acute spinal cord injury. *BMC Urol*. 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0383-y>
 40. Wu L, Cui C, Han J. Effect of 2/100 Hz transcutaneous electrical nerve stimulation on sexual dysfunction and serum sex hormone of heroin addicts. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2000;20:15–8. ISSN: 1003-5370

41. Phillips A. Clinical Trial: Identifier NCT03924388 Spinal Cord Stimulation and Autonomic Response in People With SCI. Bethesda (MD): *National Library of Medicine (US)*; Accessed 10 December 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924388>; 2019.
42. Potturi G, Vajrala KR, Agarwal A. Effect of Functional Electrical Stimulation on Erectile Dysfunction in Post – Stroke Survivors- A Randomized Clinical Control Trail. *Arch Physiother Rehabil.* 2020;3:9–17. <https://doi.org/10.26502/fapr009>
43. Laurienzo CE, Magnabosco WJ, Jabur F et al. Pelvic floor muscle training and electrical stimulation as rehabilitation after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* 2018;30:825–31. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.825>
44. Carboni C. Clinical Trial: Identifier NCT02284659 Effect of Functional Electrical Stimulation on Erectile Dysfunction. *Federal University of Health Science of Porto Alegre*; Accessed 10 December 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02284659>; 2014.
45. Vajrala K, Potturi G, Agarwal A. Role of Physiotherapy in Improving Physical and Psychological Dimensions of Sexual Health in Post-Stroke Survivors- A Randomized Control Trail. *Adv Clin Med Res.* 2020;1:1–13. <https://www.genesispub.org/resource/images/articles/pdf62.pdf>
46. Carboni C, Fornari A, Bragante KC et al. An initial study on the effect of functional electrical stimulation in erectile dysfunction : a randomized controlled trial. *Int J Impot Res*, 2018;97–101. <http://dx.doi.org/10.1038/s41443-018-0024-8>
47. Rislanu A, Auwal H, Musa D et al. Comparative Effectiveness of Electrical Stimulation and Aerobic Exercise in the Management of Erectile Dysfunction : A Randomized Clinical Trial. *Ethiop J Heal.* 2020;30:961–70. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v30i6.14>
48. Shendy WS, El Semaary MM, Battecha KH et al. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation versus biofeedback training on bladder and erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*, 2015;52:194–200. <https://doi.org/10.4103/1110-1083.162044>
49. Rosen RC, Allen KR, Ni X et al. Minimal Clinically Important Differences in the Erectile Function Domain of the International Index of Erectile Function Scale. *Eur Urol.* 2011;60:1010–6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.053>
50. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg J et al. Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy : A Randomised Placebo-controlled Study (REACTT). *Eur Urol.* 2014;65:587–96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.051>.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA TESE

Nosso trabalho foi o primeiro estudo a analisar a associação da regulação autonômica cardíaca e função erétil em indivíduos diabéticos e comparar essa associação entre os tipos de DM.

Os resultados demonstram que alterações da modulação autonômica cardíaca em indivíduos diabéticos impactam de modo negativo a função erétil, principalmente no DM1. Essa amostra apresentou, ainda, maior prevalência de NAC, quando comparado com indivíduos com DM2.

Como nosso estudo apresentou limitações quanto ao número de participantes e o tipo de estudo observacional não é o desenho mais indicado para análise de associações, essa relação precisa ser mais bem explorada para maior entendimento dos mecanismos causadores da DE nessa população e possíveis tratamentos que sejam eficazes.

Além disso, esse foi o primeiro estudo a desenvolver uma revisão sistemática sobre a eficácia da estimulação elétrica no tratamento da DE. Concluímos que é incerta a evidência sobre a eficácia do uso de eletroestimulação para o tratamento da DE comparada ao placebo, exercício aeróbico e treinamento dos músculos do assoalho pélvico, uma vez que a, além da escassez de estudos, a certeza da evidência sobre o efeito da eletroestimulação no tratamento da DE foi considerada como muito baixa.

Para ensaios clínicos futuros, é indicado utilizar cálculo amostral prévio e métodos eficazes para a randomização e alocação, além de considerar o desenvolvimento de estudo controlado duplo-cego. É importante, ainda, se atentar a alguns pontos como realizar o wash-out de medicamentos para tratar a DE e o acompanhamento para garantir o não uso desses medicamentos durante o tempo de estudo, além de investigar outros desfechos, como a qualidade de vida, possíveis efeitos colaterais da eletroestimulação e avaliar a função erétil por meio de outros recursos, como o ultrassom doppler, se possível.

REFERÊNCIAS

ABDO, C. Elaboração e validação do quociente sexual - versão masculina: uma escala para avaliar a função sexual do homem. **Rev Bras Med**, v. 63, p. 42–6, 2006.

ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010**. 3ed ed. Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2009.

ADA, C. D. A. P. P. A. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 45, p. S17–S38, 2022.

ADAMS, G.; RT, H.; D, W.; GA., D. Mapping of electrical muscle stimulation using MRI. **J Appl Physiol**, v. 74, p. 532–537, 1993.

AKINGBA, A. G.; BURNETT, A. L. Endothelial Nitric Oxide Synthase Protein Expression , Localization , and Activity in the Penis of the Alloxan-Induced Diabetic Rat. , v. 5, n. 4, 2001.

ALICI, B.; GU, M. K.; FACULTY, C. M. Apoptosis in the erectile tissues of diabetic and healthy rats. , p. 326–329, 2000.

ANDERSEN, S. T.; WITTE, D. R.; FLEISCHER, J.; ANDERSEN, H. Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes : ADDITION-Denmark. **Diabetes Care**, p. 1–9, 2018.

ANDREEV-ANDRIEVSKIY, A.; LAGEREVA, E.; POPOVA, A. Reflex erection in the rat: Reciprocal interplay between hemodynamic and somatic events. **BMC Urology**, v. 18, n. 1, 2018. A. Andreev-Andrievskiy, Lomonosov Moscow State University, Biology Faculty, 1-12 Leninskie gory, Moscow, Russian Federation. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622020499&from=export>>. .

ANGULO, J.; GONZÁLEZ-CORROCHANO, R.; CUEVAS, P.; et al. Diabetes exacerbates the functional deficiency of NO/cGMP pathway associated with erectile

dysfunction in human corpus cavernosum and penile arteries. **Journal of Sexual Medicine**, v. 7, n. 2 PART 1, p. 758–768, 2010. J. Angulo, Departamento de Investigación, Hospital Ramon y Cajal, Ctra de Clomenar Viejo, km 9.100, 28034-Madrid, Spain. Disponible en: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L358212864&from=export>>. .

AZADZOI, K. M.; GOLDSTEIN, I. Erectile Dysfunction due to atherosclerotic vascular disease - The development of an animal model. **The Journal of urology**, v. 147, p. 1675–1681, 1992.

AZMI, S.; FERDOUSI, M.; ALAM, U.; et al. Small-fibre neuropathy in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction: a cross-sectional study. , p. 1094–1101, 2017. *Diabetologia*.

BACON, C. O. G. B.; HU, F. B.; GIOVANNUCCI, E.; GLASSER, D. B.; MITTLEMAN, M. A. Association of Type and Duration of Diabetes With Erectile Dysfunction in a. **Diabetes Care**, v. 25, n. 8, p. 1458–1463, 2002.

BAUMERT, MATHIAS; LAMBERT, G. W.; DAWOOD, TYE; et al. Short-term heart rate variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. , 2009.

BELANGER, M.; RB, S.; GD, W.; T, G.; B, L. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? **Arch Phys Med Rehabil**, v. 81, p. 1090–1098, 2000.

BELEW, D.; KLAASSEN, Z.; LEWIS, R. W. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction : A Review. **Sex Med Rev**, v. 3, p. 11–23, 2015.

BENICHO, T.; PEREIRA, B.; MERMILLOD, M. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One.**, v. 13, n. 4, p.

1–19, 2018.

BERARDIS, G. DE; FRANCIOSI, M.; MAURIZIO BELFIGLIO, B. D. N. Erectile Dysfunction and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 25, n. 2, p. 284–290, 2002.

BICKEL, C. S.; GREGORY, C. M.; DEAN, J. C. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation : a critical appraisal. , p. 2399–2407, 2011.

BITRAN, D.; THOMPSON, J. T.; HULL, E. M. S.; D., B. Quinelorane (LY163502), a D2 Dopamine Receptor Agonist , Facilitates Seminal Emission , but Inhibits Penile Erection in the Rat. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, v. 34, n. 5, p. 453–458, 1989.

BIVALACQUA, T. J.; CHAMPION, H. C.; USTA, M. F.; et al. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 24, p. 9121–9126, 2004. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0400520101>>. .

BIVALACQUA, T. J.; USTA, M. F.; KENDIRCI, M.; et al. Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of in vivo extracellular superoxide dismutase gene therapy. **The journal of sexual medicine**, v. 2, n. 2, p. 187–188, 2005. Netherlands. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med6&NEWS=N&AN=16422885>>. .

BOULTON, A. J. M.; VINIK, A. I.; AREZZO, J. C.; et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, 2005.

BRONNER, G.; AHARON-PERETZ, J.; HASSIN-BAER, S. **Sexuality in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other dementias**. 1st ed.

Elsevier B.V., 2015.

BUCKMIRE, A.; TJ, A.; JP, R.; AJ, F. Mitigation of excessive fatigue associated with functional electrical stimulation. **J Neural Eng**, v. 15, 2018.

BURNETT, A. L.; NEHRA, A.; BREAU, R. H.; et al. Erectile Dysfunction - AUA Guideline. **American Urological Association Guideline**, , n. April, p. 1–36, 2018.

BÜYÜKAFŞAR, K.; ÜN, I. Effects of the Rho-kinase inhibitors, Y-27632 and fasudil, on the corpus cavernosum from diabetic mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 472, n. 3, p. 235–238, 2003. K. Büyükaşar, Department of Pharmacology, Mersin University, Campus Yenişehir, 33169, Mersin, Turkey. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L37271921&from=export>>. .

CAPPELLERI, J. C.; ROSEN, R. C.; SMITH, M. D.; MISHRA, A.; OSTERLOH, I. A. N. H. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the international index of erectile function. **Adult Urology**, v. 4295, n. 99, 1999.

CARBONI, C.; FORNARI, A.; BRAGANTE, K. C.; et al. An initial study on the effect of functional electrical stimulation in erectile dysfunction: a randomized controlled trial. **International Journal of Impotence Research**, v. 30, n. 3, p. 97–101, 2018. C.

Carboni, Department of Health Science and Rehabilitation, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre–UFCSPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623297514&from=export>>. .

CARTLEDGE, J. J.; EARDLEY, I.; MORRISON, J. F. B. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. **BJU INTERNATIONAL**, v. 87, n. 4, p. 402–407, 2001.

CELLEK, S.; FOXWELL, N. A.; MONCADA, S. Two Phases of Nitrenergic Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. , v. 52, n. September, 2003.

CELLEK, S.; RODRIGO, J.; LOBOS, E.; et al. Selective nitrenergic neurodegeneration in diabetes mellitus- a nitric oxide-dependent phenomenon. **British Journal of Pharmacology**, v. 128, p. 1804–1812, 1999.

CHA, S.-A.; YUN, J.-S.; LIM, T.-S.; et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. **Plos One**, v. 11, n. 10, p. e0164807, 2016. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0164807>>. .

CHITALEY, K. Type 1 and Type 2 diabetic-erectile dysfunction: same diagnosis (ICD-9), different disease?. **The journal of sexual medicine**, v. 6 Suppl 3, p. 262–268, 2009. Netherlands. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=19267848>>. .

CHITALEY, K.; LUTTRELL, I. Strain differences in susceptibility to in vivo erectile dysfunction following 6 weeks of induced hyperglycemia in the mouse. **Journal of Sexual Medicine**, v. 5, n. 5, p. 1149–1155, 2008. K. Chitale, Department of Urology, University of Washington, Box 359668, Seattle, WA, United States. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L351606702&from=export>>. .

CHITALEY, K.; WEBB, R. C.; MILLS, T. M. RhoA a Rho-kinase : a novel player in the regulation of penile erection. **International Journal of Impotence Research**, v. 13, p. 67–72, 2001.

COOMBS, P. G.; HECK, M.; GUHRING, P.; NARUS, J.; MULHALL, J. P. BJUI A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. , 2012.

CORONA, G.; LEE, D. M.; FORTI, G.; et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men - results from the European Male Ageing Study. **J Sex Med**, v. 7, p. 1362–1380, 2010.

CYGANKIEWICZ, I.; ZAREBA, W. **Heart rate variability**. 1st ed. Elsevier B.V., 2013.

DEAN, R. C.; LUE, T. F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. **Urologic Clinics of North America**, v. 32, n. 4, p. 379–395, 2005.

DEBONO, M.; CACHIA, E.; CASSAR, A.; et al. Is erectile dysfunction a sentinel symptom for cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes? , p. 1–6, 2007.

DELITTO, A.; ROSE, S.; JM, M.; RC, L.; JA, T. Electrical stimulation versus voluntary exercise in strengthening thigh musculature after anterior cruciate ligament surgery. **Phys Ther**, v. 68, p. 660–663, 1988.

DEROUET, H.; NOLDEN, W.; JOST, W. H.; et al. Treatment of erectile dysfunction by an external ischiocavernosus muscle stimulator. **European Urology**, v. 34, n. 4, p. 355–359, 1998. H. Derouet, Department Urology Pediatric Urology, University of Saarland, D-66421 Homburg-Saar, Germany. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L28461344&from=export>>. .

DHIR, R. R.; LIN, H.; CANFIELD, S. E.; WANG, R. Combination therapy for erectile dysfunction: an update review. **Asian Journal of Andrology**, v. 13, n. 3, p. 382–390, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/aja.2011.2>>. .

DIMITROPOULOS, G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World J Diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17, 2014. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v5/i1/17.htm>>. .

ELHANBLY, S.; ELKHOLY, A. Nocturnal Penile Erections : The Role of RigiScan in the Diagnosis. **J Sex Med.**, v. 9, n. 12, p. 3219–3226, 2012.

ENOKA, R. M.; AMIRIDIS, I. G.; DUCHATEAU, J. Electrical Stimulation of Muscle : Electrophysiology and Rehabilitation. , , n. 68, p. 40–56, 2022.

ESCRIG, A.; MARIN, R.; ABREU, P.; GONZALEZ-MORA, J. L.; MAS, M. Changes in mating behavior, erectile function, and nitric oxide levels in penile corpora cavernosa in streptozotocin-diabetic rats. **Biology of reproduction**, v. 66, n. 1, p. 185–9, 2002.

EWING, D. J.; CLARKE, B. F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 285, n. 6346, p. 916–8, 1982. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1500018&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

EWING, D. J.; MARTYN, C. N.; YOUNG, R. J.; CLARKE, B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491–498, 1985.

FAN, J.; HUI, J. Erectile Dysfunction in Type-2 Diabetes Mellitus Patients : Predictors of Early Detection and Treatment. , 2021.

FEDELE, D.; COSCELLI, C.; FAUSTO SANTEUSANIO, A. B. E rectile Dysfunction in Diabetic Subjects in Italy. **Diabetes Care**, v. 21, n. 11, p. 1973–1977, 1998.

FELDMAN, H. A.; IRWIN, G.; HATZICHRISTOU, D. G.; KRANE, R. J.; MCKINLAY, J. B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massasuchetts male aging study. , 1994.

FENSTERMAKER, M.; DUPREE, J. M.; HADJ-MOUSSA, M.; OHL, D. A. Management of Erectile Dysfunction and Infertility in the Male Spinal Cord Injury Patient. **Current Urology Reports**, v. 19, n. 7, 2018. Current Urology Reports.

FRIEBE, A.; KOESLING, D. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. **Circ. Res.**, v. 93, n. 2, p. 96–105, 2003.

FUENTES, J. P.; OLIVO, S. A.; MAGEE, D. J.; GROSS, D. P. Effectiveness of Interferential Current Therapy in the Management of Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. , v. 90, n. 9, p. 1219–1238, 2010.

FURCHGOTT, R. F. ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 1980.

GAZZARUSO, C.; GIORDANETTI, S.; DE AMICI, E.; et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. **Circulation**, v. 110, n. 1, p. 22–26, 2004.

GAZZARUSO, C.; SOLERTE, S.; PUJIA, A. Erectile Dysfunction as a Predictor of Cardiovascular Events and Death in Diabetic Patients With Angiographically Proven Asymptomatic Coronary Artery Disease. A Potential Protective Role for Statins and 5-Phosphodiesterase Inhibitors. **J Am Coll Cardiol**, v. 51, p. 2040–2044, 2008.

GERHARD-HERMAN, M. D.; CORRIERE, M. A.; DRACHMAN, D. E.; et al. 2016 AHA / ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Writing. **Circulation**, v. 135, n. 12, p. e686–e725, 2017.

GIULIANO, F. Neurophysiology of Erection and Ejaculation. , v. 8, n. suppl 4, p. 310–315, 2011.

GIULIANO, F. A.; LERICHE, A.; JAUDINOT, E. O.; GENDRE, A. A. S. DE. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension , or both. **Urology**, v. 64, p. 1196–1201, 2004.

GOLDSTEIN, A.; MEEHAN, J.; ZAKHARY, R.; BUCKLEY, P.; ROGERS, F. New observations on microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. **Urol**, v. 20, n. 3, p. 259–266, 1982.

GOLDSTEIN, I.; GOREN, A.; MPH, V. W. L.; MPH, W. Y. T.; HASSAN, T. A. Epidemiology Update of Erectile Dysfunction in Eight Countries with High Burden. **Sexual Medicine Review**, 2019. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.06.008>>. .

GONZÁLES, A. I.; STIES, S. W.; WITTKOPF, P. G.; et al. Validation of the International Index of Erectile Function (IIFE) for Use in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 176–182, 2013. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130141>>. .

GROVER, S. A.; LOWENSTEYN, I.; KAOUACHE, M.; et al. The Prevalence of Erectile Dysfunction in the Primary Care Setting. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 2, p. 213–219, 2006.

HADAD, R.; STRØJER, B.; PHILIP, L.; et al. time heart rate variability identifies high-risk people among people with uncomplicated type 2 diabetes mellitus. , , n. March, p. 1–12, 2021.

HATZIMOURATIDIS, K.; GIULIANO, F.; MONCADA, I.; et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction , Premature Ejaculation , Penile Curvature and Priapism. , 2016.

HATZIMOURATIDIS, K.; HATZICHRISTOU, D. How to Treat Erectile Dysfunction in Men with Diabetes: from Pathophysiology to Treatment. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 11, 2014.

HECHT, M. J.; NEUNDÖRFER, B.; KIESEWETTER, F.; HILZ, M. J. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. **Neurological research**, v. 23, n. 6, p. 651–4, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547937>>. .

HENNEMAN, E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. **Science**, v. 126, p. 1345–1347, 1957.

HENNEMAN, E.; G, S.; DO, C. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. **J Neurophysiol**, v. 28, p. 560–580, 1965.

HEYDRICK, S. Cellular Signal Transduction and Nitric Oxide. In: J. LOSCALZO; J. A. VITA (Eds.); **Nitric Oxide and the Cardiovascular System**. p.33–49, 2000. Totowa, New Jersey: Humana Press.

HEYTERS, M.; A, C.; J, D.; K., H. Twitch analysis as an approach to motor unit activation during electrical stimulation. **Can J Appl Physiol**, v. 19, p. 451–461, 1994.

HIDALGO-TAMOLA, J.; CHITALEY, K. Type 2 Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction. **J Sex Med**, v. 6, p. 916–926, 2009.

HODGES, L. D.; KIRBY, M.; SOLANKI, J.; O'DONNELL, J.; BRODIE, D. A. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. **International Journal of Clinical Practice**, v. 61, n. 12, p. 2019–2025, 2007.

HOLMES, G. M.; CHAPPLE, W. D.; LEIPHEIMER, R. E.; SACHS, B. D. Electromyographic Analysis of Male Rat Perineal Muscles During Copulation and Reflexive Erections. **Physiology & Behavior**, v. 49, n. 51, p. 1235–1246, 1991.

HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; JIRKOVSKA, A.; LACIGOVA, S.; NOLAN, J. Modified orthostatic load for spectral analysis of short-term heart rate variability improves the sensitivity of autonomic dysfunction assessment. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 24, n. 1, p. 48–54, 2010. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.10.003>>. .

HSIEH, T.-C.; EDWARDS, N. C.; BHATTACHARYYA, S. K.; NITSCHELM, K. D.; BURNETT, A. L. The Epidemic of COVID-19-Related Erectile Dysfunction: A Scoping Review and Health Care Perspective. **Sex Med Rev**, p. 1–25, 2021.

HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. The cytokine storm and COVID - 19. **Medical Virology**, v. 93, p. 250–56, 2021.

HULTMAN, E.; H, S.; I, J.-E.; J, K. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. **Pflugers Arch**, v. 398, p. 139–141, 1983.

HURT, K. J.; MUSICKI, B.; PALESE, M. A.; 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, 2002. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=122648&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. .

IACONO, F.; GIANNELLA, R.; SOMMA, P.; MANNO, G. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. , v. 173, n. May, p. 1673–1676, 2005.

IGNARRO, L. J.; BUSH, P. A.; BUGA, M.; 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.

JACKSON, G.; BOON, N.; EARDLEY, I.; et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: Evidence-based guidance and consensus. **International Journal of Clinical Practice**, v. 64, n. 7, p. 848–857, 2010.

JESMIN, S.; SAKUMA, I.; NONOMURA, K.; HATTORI, Y.; KITABATAKE, A. Diminished penile expression of vascular endothelial growth factor and its receptors at the insulin-resistant stage of a type II diabetic rat model: a possible cause for erectile dysfunction in diabetes. , 2003.

JOHANNES, C. B.; ARAUJO, A. B.; FELDMAN, H. A.; et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the massachusetts male aging study. , v. 163, n. February, p. 460–463, 2000.

JÚNIOR, E. D. M.; BESTANE, W. J.; BARTOLO, E. B.; FITTIPALDI, J. A. S. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos , southeastern Brazil. **São Paulo Med**, v. 659, n. 2, p. 49–54, 2002.

KALTER-LEIBOVICI; WAINSTEIN, J.; ZIV, A.; HARMAN-BOHEM, I. Clinical, Socioeconomic, and Lifestyle Parameters Associated With Erectile Dysfunction Among Diabetic Men. **Diabetes Care**, v. 28, n. 7, p. 1739–1744, 2005.

KAMENOV, Z. A. A Comprehensive Review of Erectile Dysfunction in Men with Diabetes. , p. 141–158, 2015.

KAMPEN, M. VAN; WEERDT, W. DE; CLAES, H.; et al. Treatment of Erectile Dysfunction by Perineal Exercise, Electromyographic Biofeedback and Electrical Stimulation. , v. 83, n. 6, p. 536–543, 2003.

KINGWELL, B. A.; THOMPSON, J. M.; KAYE, D. M.; et al. Heart Rate Spectral Analysis , Cardiac Norepinephrine Spillover , and Muscle Sympathetic Nerve Activity During Human Sympathetic Nervous Activation and Failure. **Circulation**, v. 90, p. 234–241, 1994.

KNAFLITZ, M.; R, M.; CJ, D. L. Inference of motor unit recruitment order in voluntary and electrically elicited contractions. **J Appl Physiol**, v. 68, p. 1657–1667, 1990.

KOMALAVILAS, P.; LINCOLN, T. M. Phosphorylation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Cyclic GMP-dependent protein kinase mediates cAMP and cGMP dependent phosphorylation in the intact rat aorta. **J. Biol. Chem**, v. 271, n. 36, p. 21933–21938, 1996.

KOUIDRAT, Y.; PIZZOL, D.; COSCO, T.; et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 9, p. 1185–1192, 2017.

KRESCH, E.; ACHUA, J.; SALTZMAN, R.; et al. COVID-19 Endothelial Dysfunction

Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. , v. 39, n. 3, p. 466–469, 2021.

KUDAT, H.; AKKAYA, V.; SOZEN, A.; et al. Heart Rate Variability in Diabetes Patients. **Journal of International Medical Research**, v. 34, n. 3, p. 291–296, 2006. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000603400308>>. .

LEWIS, R. W.; FUGL-MEYER, K. S.; CORONA, G.; et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. **Journal of Sexual Medicine**, v. 7, n. 4 PART 2, p. 1598–1607, 2010.

LINCOLN, T. M.; DEY, N.; SELLAH, H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression. **J. Appl. Physiol**, v. 91, n. 3, p. 1421–1430, 2001.

LOMBARDI, G.; MONDAINI, N.; GIUBILEI, G.; et al. Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction and impact on erectile function. **The journal of sexual medicine**, v. 5, n. 9, p. 2135–2140, 2008. Netherlands. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=18637993>>. .

LOMBARDI, G.; NELLI, F.; MENCARINI, M.; POPOLO, G. DEL. Clinical concomitant benefits on pelvic floor dysfunctions after sacral neuromodulation in patients with incomplete spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 49, n. 5, p. 629–636, 2011. Nature Publishing Group. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.176>>. .

MA, R. C.; SO, W.; MCB, H. B.; et al. Erectile Dysfunction Predicts Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. **JAC**, v. 51, n. 21, p. 2045–2050, 2008. American College of Cardiology Foundation. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.051>>. .

MALAVIGE, L. S.; JAYARATNE, S. D.; KATHRIARACHCHI, S. T.; et al. Erectile Dysfunction Among Men with Diabetes is Strongly Associated with Premature

Ejaculation and Reduced Libido. **J Sex Med**, v. 5, p. 2125–2134, 2008.

MALAVIGE, L. S.; LEVY, J. C. Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus. , p. 1232–1247, 2009.

MALTA, M.; CARDOSO, L. O.; BASTOS, F. I.; MAGNANINI, M. M. F.; SILVA, C. M. F. P. DA. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010.

MASER, R.; MITCHELL, B.; VINIK, A.; FREEMAN, R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1895–901, 2003.

MCCABE, M. P.; SHARLIP, I. D.; ATALLA, E.; et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 2, p. 135–143, 2016. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>>. .

MCKINLAY, J. B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. **International Journal of Impotence Research**, v. 12, p. S6–S11, 2000.

MELLER, S. M.; STILP, E.; WALKER, C. N.; MENA-HURTADO, C. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. **J Invasive Cardiol**, v. 25, n. 6, p. 313–319, 2013.

MENON, A. S.; DIXIT, A.; GARG, M. K.; GIRISH, R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at High Risk for Foot Ulcers. , p. 2–5, 2017.

MERRILL, D. Review of electrical stimulation in cerebral palsy and recommendations for future directions. **Dev Med Child Neurol**, v. 51, p. 154–165, 2009.

MESIN, L.; E, M.; R, M.; C, O. Investigation of motor unit recruitment during stimulated contractions of tibialis anterior muscle. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 20, p. 580–589, 2010.

MING, X.; VISWAMBHARAN, H.; BARANDIER, C.; et al. Rho GTPase / Rho Kinase Negatively Regulates Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation through the Inhibition of Protein Kinase B / Akt in Human Endothelial Cells. , v. 22, n. 24, p. 8467–8477, 2002.

MOAK, J. P.; GOLDSTEIN, D. S.; ELDADAH, B. A.; et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function , not cardiac sympathetic innervation. , 2007.

MONTORSI, P.; MONTORSI, F.; SCHULMAN, C. C. European Urology Is Erectile Dysfunction the “ Tip of the Iceberg ” of a Systemic Vascular Disorder ? , v. 44, p. 352–354, 2003.

MULHALL, J. P.; GOLDSTEIN, I.; BUSHMAKIN, A. G.; CAPPELLERI, J. C.; HVIDSTEN, K. Validation of the Erection Hardness Score. **J Sex**, v. 4, p. 1626–1634, 2007.

MUSICKI, B.; HANNAN, J. L.; LAGODA, G.; BIVALACQUA, T. J.; BURNETT, A. L. Mechanistic link between erectile dysfunction and systemic endothelial dysfunction in type 2 diabetic rats. **Andrology**, v. 4, n. 5, p. 977–983, 2016. B. Musicki, Department of Urology, The Johns Hopkins School of Medicine, The James Buchanan Brady Urological Institute, Baltimore, MD, United States. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611710609&from=export>>. .

MUSICKI, B.; KRAMER, M. F.; BECKER, R. E.; BURNETT, A. L. Inactivation of phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (Ser-1177) by O-GlcNAc in diabetes-associated erectile dysfunction. **Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america**, v. 102, n. 33, p. 11870–11875, 2005.

MYKLETUN, A.; DAHL, A. L. V. A.; LEARY, M. P. O.; FOSSÅ, S. D. Assessment of male sexual function by the Brief Sexual. , 2005.

NANGLE, M. R.; COTTER, M. A.; CAMERON, N. E. Protein kinase C h inhibition and aorta and corpus cavernosum function in streptozotocin-diabetic mice. , v. 475, p. 99–106, 2003.

NEHRA, A.; JACKSON, G.; MINER, M.; et al. The Princeton III Consensus Recommendations and Cardiovascular Disease. , v. 87, n. August, p. 766–778, 2012.

NOR, J. E.; CHRISTENSEN, J.; MOONEY, D. J.; POLVERINI, P. J. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) -Mediated Angiogenesis Is Associated with Enhanced Endothelial Cell Survival and Induction of Bcl-2 Expression. **American Journal of Pathology**, v. 154, n. 2, p. 375–384, 1999.

NORGREN, L.; HIATT, W. R.; DORMANDY, J. A.; et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). **International Angiology**, v. 26, n. 2, p. 82–157, 2007.

OKUMA, Y.; AJ, B.; M, H.; KM, C.; DF, C. Electrical stimulation site influences the spatial distribution of motor units recruited in tibialis anterior. **Clin Neurophysiol**, v. 124, p. 2257–2263, 2013.

PALMER, R. M. .; FERRIGE, A. G. .; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, n. 6122, p. 524–526, 1987.

PAPAPETROPOULOS, A.; GARCÍA-CARDEÑA, G.; MADRI, J. A.; SESSA, W. C. Nitric Oxide Production Contributes to the Angiogenic Properties of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Endothelial Cells. **J. Clin. Invest**, v. 100, p. 3131–3139, 1997.

PARK, J. K.; LEE, S. O.; KIM, Y. G.; et al. Role of rho-kinase activity in angiotensin II-induced contraction of rabbit clitoral cavernosum smooth muscle. , p. 472–477, 2002.

POLONSKY, T. S.; TAILLON, L. A.; SHETH, H.; et al. The association between erectile dysfunction and peripheral arterial disease as determined by screening ankle-brachial index testing. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 2, p. 440–444, 2009.

PONHOLZER, A.; TEMML, C.; MOCK, K.; et al. European Urology Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in 2869 Men Using a Validated Questionnaire. , v. 47, p. 80–86, 2005.

POP-BUSUI, R.; HOTALING, J.; BRAFFETT, B. H.; et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy , Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Type 1 Diabetes : Findings from the DCCT / EDIC. **Journal of Urology**, v. 193, n. 6, p. 2045–2051, 2015. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.12.097>>. .

PRIETO, D. Physiological regulation of penile arteries and veins. **International Journal of Impotence Research**, v. 20, n. 1, p. 17–29, 2008.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN. Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol**, v. 84, n. 1, p. 1–14, 2002.

RAND, M. J.; LI, C. G. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. **Annu. Rev. Physiol**, v. 57, p. 659–682, 1995.

REDROW, G. P.; THOMPSON, C. M.; WANG, R. Treatment strategies for diabetic patients suffering from erectile dysfunction : an update. , p. 1–10, 2014.

REHMAN, J.; CHENVEN, E.; BRINK, P.; et al. Diminished neurogenic but not pharmacological erections in the 2- to 3- month experimentally diabetic F-344 rat.

American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, v. 272, n. 4 41-4, p. H1960–H1971, 1997. G.J. Christ, Urology Research Laboratory, Forchheimer Bldg., Albert Einstein College of Medicine, 1300 Morris Park Ave., Bronx, NY 10461, United States. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L27197902&from=export>>. .

RODACKI, M.; M, T.; M, G.; R, M.; M, B. Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.

ROLIM, L. C. DE S. P.; SÁ, J. R. DE; CHACRA, A. R.; DIB, S. A. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 4, p. 24–32, 2008.

ROMEO, J. H.; SEFTEL, A. D.; MADHUN, Z. T.; ARON, D. C. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. **The Journal of urology**, v. 163, n. 3, p. 788–791, 2000. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=10687978>>. .

ROOKE, T. W.; HIRSCH, A. T.; MISRA, S.; et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 124, n. 18, p. 2020–2045, 2011. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0b013e31822e80c3>>. .

ROSEN, R. C. PSYCHOGENIC ERECTILE Classification and Management. , v. 28, n. 2, p. 269–278, 2001.

ROSEN, R. C.; CAPPELLERI, J. C.; SMITH, M. D.; LIPSKY, J.; PEÑA, B. M. 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. 6, p. 319–326, 2000.
Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.ijir.3900472>> .

ROSEN, R. C.; RILEY, A.; WAGNER, G.; et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. **Urology**, v. 49, n. 6, p. 822–830, 1997.

SAIRAM, K.; E. KULINSKAYA, G. B.; BOUSTEAD, D. C.; HANBURY; MCNICHOLAS, T. A. Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction. **BJU International**, v. 88, p. 68–71, 2001.

SANSONE, A.; MOLLAIOLI, D.; CIOCCA, G.; et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID - 19 outbreak. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 2, p. 223–231, 2020. Springer International Publishing. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01350-1>> .

SANSONE, A.; MOLLAIOLI, D.; CIOCCA, G.; et al. “ Mask up to keep it up ”: Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID- -. **Andrology**, p. 1–7, 2021.

SASAKI, H.; YAMASAKI, H.; OGAWA, K. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics. , v. 70, p. 81–89, 2005.

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

SAUL, J. P.; ARAI, Y.; BERGER, R. D.; et al. Assessment of Autonomic Regulation in Chronic Congestive Heart Failure by Heart Rate Spectral Analysis. **AM J Cardiol**, v. 61, p. 1292–1299, 1988.

SCHÖNAUER, U.; THOMAS, A.; MORBACH, S.; NIEBAUER, J. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 5, p. 336–344,

2008.

SEFTEL, A. D.; NOSRATOLA; VAZIRI, D.; et al. ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN HUMAN PENIS : **Urology**, v. 4295, n. 97, p. 1016–1026, 1997.

SHAFIK, A.; SHAFIK, A. A.; SHAFIK, I. A.; SIBAI, O. E. Percutaneous perineal electrostimulation induces erection: Clinical significance in patients with spinal cord injury and erectile dysfunction. **Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 31, n. 1, p. 40–43, 2008. A. Shafik, 2 Talaat Harb Street, Cairo 11121, Egypt. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L351838094&from=export>>. .

SHENDY, W.; SEMARY, M. M.; BATTECHA, K. H.; et al. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation versus biofeedback training on bladder and erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. **The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 52, n. 3, p. 194–200, 2015.

SHOKEIR, A. A.; ALSERAFI, M. A.; AGANI, H. M.; et al. Intracavernosal versus intraurethral alprostadil : a prospective randomized study. **BJU**, v. 83, p. 812–815, 1999.

SIKKA, S.; HELLSTROM, W.; BROCK, G.; MORALES, A. Standardization of Vascular Assessment of Erectile Dysfunction. **J Sex Med.**, v. 10, n. 1, p. 120–129, 2013.

SINGH, R.; BARDEN, A.; MORI, T.; BEILIN, L. Advanced glycation end-products : a review. , 2001.

SIVASKANDARAJAH, G. A.; HALPERN, E. M.; LOVBLOM, L. E.; WEISMAN, A. Structure-Function Relationship Between Corneal Nerves and Conventional Small-Fiber Tests in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 36, n. 15, p. 2748–2755, 2013.

SLEIGHT, P.; TERESA, M.; ROVERE, L. A.; et al. Physiology and pathophysiology of

heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain ? , v. 103409, 1995.

SNYDER-MACKLER, L.; A, D.; SL, B.; SW, S. Strength of the quadriceps femoris muscle and functional recovery after reconstruction of the anterior cruciate ligament. A prospective, randomized clinical trial of electrical stimulation. **J Bone Jt Surg Am**, v. 77, p. 1166–1173, 1995.

STEERS, W. D.; MALLORY, B.; GROAT, C. D. E. Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. **Am. J. Physiol.**, v. 254, 1988.

STIEF, C.; WELLER, E.; NOACK, T.; et al. Functional electromyostimulation of the penile corpus cavernosum (FEMCC). Initial results of a new therapeutic option of erectile dysfunction. **UROLOGE A**, v. 35, n. 4, p. 321–325, 1996. Germany. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=8928362>. .

TAGUCHI, K.; UEDA, M.; KUBO, T. Effects of cAMP and cGMP on L-type calcium channel currents in rat mesenteric artery cells. **Jpn. J. Pharmacol**, v. 72, n. 2, p. 179–186, 1997.

TAHRANI, A. A.; ALTAF, Q. A.; PIYA, M. K.; BARNETT, A. H. Peripheral and Autonomic Neuropathy in South Asians and White Caucasians with Type 2 Diabetes Mellitus : Possible Explanations for Epidemiological Differences. , v. 2017, 2017.

TASK FORCE, OF THE E. S. OF C. THE N. A. S. OF P. E. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1996.

TAVAKOLI, M.; BEGUM, P.; JOHN MCLAUGHLIN; MALIK, R. A. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. **Muscle Nerve**, v. 52, n. 3, p. 363–370, 2015.

TEJADA, S. DE. Therapeutic strategies for optimizing PDE-5 inhibitor therapy in patients with erectile dysfunction considered difficult or challenging to treat. **International Journal of Impotence Research**, v. 16, p. 40–42, 2004.

THOMPSON, I. M.; TANGEN, C. M.; GOODMAN, P. J.; et al. Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Diseases. **JAMA**, v. 294, n. 23, p. 2996–3002, 2005.

THORVE, V. S.; KSHIRSAGAR, A. D.; VYAWAHARE, N. S.; et al. Diabetes-induced erectile dysfunction : epidemiology , pathophysiology and management. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 25, n. 2, p. 129–136, 2011. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2010.03.003>> . .

UEHATA, M.; ISHIZAKI, T.; SATOH, H. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. **Nature**, v. 389, n. 990–993, 1997.

USTA, M. F.; BIVALACQUA, T. J.; YANG, D. A. E. Y. U. L.; et al. The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin diabetic rats. , v. 170, n. October, p. 1437–1442, 2003.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D. DE; GODOY, M. F. DE. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt> . .

VANDERTHOMMEN, M.; JC, D.; L, D.; et al. Spatial distribution of blood flow in electrically stimulated human muscle: a positron emission tomography study. **Muscle Nerve**, v. 23, p. 482–489, 2000.

VARDI, Y.; SPRECHER, E.; KANTER, Y.; et al. Polyneuropathy in impotence. **Int J**

Impot Res, v. 8, n. 2, p. 65–68, 1996.

VERNET, D.; CAI, L.; GARBAN, H.; BABBITT, M. L. Reduction of Penile Nitric Oxide Synthase in Diabetic BB/WORdP (Type I) and BBZ/WORdP (Type II) Rats with Erectile Dysfunction. **Endocrinology**, v. 136, n. 12, p. 5709–5117, 1995.

VIRAG, R.; BOUILLY, P.; FRYDMAN, D. Is impotence an arterial disorder? A Study of Arterial Risk Factors in 440 Impotent Men. **The Lancet**, v. 1, n. 8422, p. 181–184, 1985.

VLACHOPOULOS, C.; JACKSON, G.; STEFANADIS, C.; MONTORSI, P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. **European Heart Journal**, v. 34, n. 27, p. 2034–2046, 2013.

WALLIS, R. M. The pharmacology of sildenafil, a novel and selective inhibitor of phosphodiesterase (PDE) type 5. **Folia Pharmacologica Japonica**, v. 114, n. SUPPL. 1, p. 22P-26P, 1999. R.M. Wallis, Pfizer Central Research, Sandwich, Kent, United Kingdom. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L29540400&from=export>>. .

WANG, H.; ETO, M.; STEERS, W. D.; et al. RhoA-mediated Ca²⁺ Sensitization in Erectile Function *. , v. 277, n. 34, p. 30614–30621, 2002.

WEISSENFELS, A.; M, T.; S, W.; et al. Effects of whole-body electromyostimulation on chronic nonspecific low back pain in adults: a randomized controlled study. **J Pain Res**, v. 11, p. 1949–1957, 2018.

WINDER, K.; LINKER, R. A.; SEIFERT, F.; et al. Insular multiple sclerosis lesions are associated with erectile dysfunction. **Journal of Neurology**, v. 265, n. 4, p. 783–792, 2018. Springer Berlin Heidelberg. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00415-018-8763-5>>. .

WINDER, K.; SEIFERT, F.; KÖHRMANN, M.; et al. Lesion mapping of stroke-related erectile dysfunction. **Brain**, v. 140, n. 6, p. 1706–1717, 2017.

XHYHERI, B.; MANFRINI, O.; MAZZOLINI, M.; PIZZI, C.; BUGIARDINI, R. Heart Rate Variability Today. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, n. 3, p. 321–331, 2012. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2012.09.001>>. .

YANG, C. C.; BRADLEY, W. E. Reflex innervation of the bulbocavernosus muscle. **BJU International**, v. 85, p. 857–863, 2000.

YUE, J. K. S.; GAO, W. X. H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID - 19 patients. **Journal of Endocrinological Investigation**, , n. 0123456789, 2021. Springer International Publishing. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40618-021-01717-y>>. .

APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (1.759.971)

Nós, Fernando Augusto Lavezzo Dias, professor da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Gislaine Bonete da Cruz, Cibele Teresinha Dias Ribeiro, Carlos Henrique Pereira, alunos de pós-graduação da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rosângela Roginski Réa e Vicente Florentino Castaldo Andrade, médicos do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-UFPR), estamos convidando o(a) Senhor(a), paciente do SEMPR-UFPR, a participar de um estudo intitulado “Prevalência de Doença Arterial Periférica, Neuropatia e fatores de risco associados à Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina em pacientes com *Diabetes Mellitus*”.

Este estudo é importante para analisarmos o quanto o paciente diabético sofre por doenças que afetam o coração, os vasos sanguíneos e a sensibilidade. Há muitos pacientes que sofrem com alterações da ereção, no homem, e da sexualidade, na mulher, por isso iremos avaliar esses fatores também. Além disso, buscamos analisar se há uma relação entre essas doenças, para que os profissionais da saúde possam identificar e encaminhar os pacientes o quanto antes para o tratamento necessário, para evitar que se agravem, pois a maioria delas está relacionada com doenças cardiovasculares, como o infarto e o AVC (derrame), que são os principais fatores que levam o paciente diabético à morte.

- a) O objetivo desta pesquisa é avaliar a prevalência, ou seja, a quantidade de pessoas que possuem Doença Arterial Periférica (diminuição do fluxo de sangue na região das pernas), Neuropatia Periférica (diminuição da sensibilidade nos pés) e Neuropatia Autonômica Cardíaca (alteração na frequência dos batimentos cardíacos), assim como fatores de risco associados com a Disfunção Sexual e Disfunção Erétil em pacientes diabéticos atendidos no SEMPR-UFPR.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar um exame para verificar presença ou não de doença vascular em membro inferior, que será feito medindo-se a pressão arterial do braço e das pernas e depois calculado o índice tornozelo-braquial (ITB). Também iremos realizar um eletrocardiograma rápido, com um aparelho portátil, para verificarmos a frequência cardíaca e a sua variação durante a respiração, após levantar da maca e enquanto assopra um aparelho modificado para esse teste. Durante o eletrocardiograma será medida a pressão arterial duas vezes, enquanto estiver deitado e após se levantar. Precisar ser realizado exame de sensibilidade nos pés, para que verifiquemos o quanto de sensação ao toque o(a) senhor(a) sente. Para isso, iremos encostar um fio de nylon (como se fosse um fio de pesca) nos pés, que tem uma pressão específica, podendo assim dizer-nos se há sensibilidade ou não. Além disso, será necessário o preenchimento do questionário de claudicação (dor que aparece durante a caminhada e melhora ao repouso) e sobre disfunção sexual em mulheres e disfunção erétil em homens. É um questionário auto-aplicável, com perguntas e algumas opções de resposta para cada pergunta. O(A) senhor(a) responderá esses questionários em uma sala isolada, com total privacidade, de forma anônima, ou seja, o nome do (a) senhor (a) não aparecerá em lugar algum, sendo a identificação feita apenas por um código numérico.

Caso seja necessário ajuda, estará disponível um pesquisador do mesmo sexo que o senhor(a) para auxiliá-lo na leitura do questionário.

- c) Para tanto você deverá comparecer no SEMPR-UFPR, Avenida Agostinho Leão Junior, 285 - Alto da Glória. CEP 80030-110, Curitiba-PR, para a consulta médica já agendada, e após o seu atendimento responderá os questionários e realizará os testes propostos para o estudo o que levará aproximadamente 40 minutos.
- d) É possível que você experimente algum constrangimento, principalmente relacionado aos questionários sobre disfunção sexual em mulheres e disfunção erétil em homens, porém os outros testes realizados (ITB, sensibilidade e eletrocardiograma) apresentam baixo risco de desconforto e não são invasivos.
- e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser o constrangimento ao responder o questionário sobre disfunção sexual feminina e disfunção erétil.
- f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são relacionar algumas doenças que atingem o paciente diabético, devido às alterações nos vasos sanguíneos e nos nervos, para que o profissional da saúde possa encaminhar o mais rápido possível para o tratamento e evitar que a doença se agrave e que se desenvolvam doenças com risco de morte, como o AVC (derrame) e o infarto. Além disso, pouco se sabe sobre a prevalência dessas doenças, ou seja, a quantidade de pessoas que possuem essas doenças, principalmente no Brasil. Com esse estudo pretende-se avaliar o número de pessoas que possuem essas doenças no SEMPR-UFPR, que é um serviço de referência em Curitiba. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.
- g) Os pesquisadores Gislaine Bonete da Cruz, Fernando Augusto Lavezzo Dias, Cibele Dias e Carlos Henrique Pereira, responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Universidade Federal do Paraná, Centro Politécnico (Av. Cel. Francisco H. dos Santos, 210 - Jardim das Américas, Curitiba – PR, CEP 81531-970, Bloco de Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia, Laboratório de Fisiologia e Fisiopatologia Cardiovascular, Sala 119), pelo Telefone (41) 33611714 (Secretaria do Departamento de Fisiologia) ou pelo e-mail gislaine.fisiosm@gmail.com, ou ainda pelo telefone (41) 96953974 (Gislaine) no horário das 8:00 as 17:00h para esclarecer eventuais dúvidas que o(a) senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Além disso, Rosângela Roginski Réa e Vicente Florentino Castaldo Andrade, médicos e também responsáveis pela pesquisa poderão ser localizados no SEMPR-UFPR (Avenida Agostinho Leão Junior, 285 - Alto da Glória. CEP 80030-110, Curitiba-PR), no horário das 8:00 às 17:00h ou pelo e-mail rosangelarea@uol.com.br, ou pelo telefone (41) 2141-1730.
- h) A sua participação neste estudo é voluntária e se o (a) Senhor (a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento ou poderá não realizar todos os testes, caso seja de sua vontade, e solicitar que lhe devolvam

este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

- i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, como o professor orientador da pesquisa e o médico que realiza o acompanhamento do senhor (a). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade**
- j) O material obtido, como questionários, dados do prontuário (exames laboratoriais, como Glicemia em jejum, Hemoglobina Glicada, Colesterol Total, HDL, LDL, Creatinina, Uréia, marcadores de função hormonal, como TSH e T4 Livre, outros marcadores da função endócrina disponíveis, ocorrência de infarto, AVC (derrame), Insuficiência Cardíaca e outras doenças e ocorrências registradas e, por fim, medicamentos que estão em uso pelo paciente) e ficha de avaliação será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado após término do estudo, dentro de 5 anos.
- k) As despesas necessárias para a realização da pesquisa, como os aparelhos para realização dos testes e impressão de fichas de avaliação e questionários não são de sua responsabilidade e o senhor (a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação
- l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código numérico.
- m) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim
Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ___ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

[Assinatura
do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (3750727)

Nós, Bianca Schulham e Silva e Rosângela R. Rea, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando (o Senhor, a Senhora) (descrever as características do participante de pesquisa) a participar de um estudo intitulado “Pupíloметрия na avaliação da neuropatia diabética”. Esse estudo é importante para que tenhamos mais uma ferramenta diagnóstica nessa complicação frequente da doença. O objetivo desta pesquisa é avaliar através de métodos bem estabelecidos a neuropatia diabética e tentar correlacionar com a avaliação da resposta da pupila a luz. a)

Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar um eletrocardiograma rápido, com um aparelho portátil, para verificarmos a frequência cardíaca e a sua variação durante a respiração, após levantar da maca e enquanto assopra um aparelho modificado para esse teste.

Durante o eletrocardiograma será medida a pressão arterial duas vezes, enquanto estiver deitado e após se levantar. Precisar ser realizado exame de sensibilidade nos pés, para que verifiquemos o quanto de sensação ao toque o(a) senhor(a) sente. Para isso, iremos encostar um fio de nylon (como se fosse um fio de pesca) nos pés, que tem uma pressão específica, podendo assim dizer-nos se há sensibilidade ou não. Além disso, será necessário o preenchimento do questionário de claudicação (dor que aparece durante a caminhada e melhora ao repouso) e sobre disfunção sexual em mulheres e disfunção erétil em homens. É um questionário autoaplicável, com perguntas e algumas opções de resposta para cada pergunta. O(A) senhor(a) responderá esses questionários em uma sala isolada, com total privacidade, de forma anônima, ou seja, o nome do (a) senhor (a) não aparecerá em lugar algum, sendo a identificação feita apenas por um código numérico.

Caso seja necessário ajuda, estará disponível um pesquisador do mesmo sexo que o senhor(a) para auxiliá-lo na leitura do questionário.

b) Para tanto (o Senhor, a Senhora) será convidado a participar da pesquisa no dia de sua consulta médica no SEMPR – HC UFPR R. Agostinho Leão Junior, 285 e se submeter a avaliação clínica fisioterápica associada a eletrocardiograma, preenchimento de questionário que (o Senhor, a Senhora) mesmo preencherá e ter sua pupila avaliada por dispositivo, o que levará aproximadamente 60 minutos.

c) É possível que você experimente algum constrangimento, principalmente relacionado aos questionários sobre disfunção sexual em mulheres e disfunção erétil em homens, porém os outros testes realizados (sensibilidade e eletrocardiograma) apresentam baixo risco de desconforto e não são invasivos.

d) É possível que (o Senhor, a Senhora) experimente algum desconforto, principalmente relacionado à flash de luz na avaliação da pupila. Os benefícios esperados com essa pesquisa são: encontrar medida objetiva e rápida de avaliar a

doença dos nervos decorrente do diabetes, embora nem sempre (o Senhor, a Senhora) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo.

Os pesquisadores Bianca Schulham e Silva e Rosângela R. Rea, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que (o Senhor, a Senhora) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo a por e-mail rosangelarea@uol.com, telefone (41) 2141-1733 em horário comercial (8h-16h).

Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone 41 999736442.

Se (o Senhor, a Senhora) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira.

O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se (o Senhor, a Senhora) não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

O seu atendimento de rotina está garantido e não será interrompido caso o (o Senhor, a Senhora) opte por não participar.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas médicos, fisioterapeuta. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

O material obtido pelo questionário, avaliação fisioterápica e de pupilas será utilizado unicamente para esta pesquisa e será destruído ou descartado ao término do estudo, dentro de 1 ano.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa materiais de escritório, aparelho para avaliação de pupilas não são de sua responsabilidade, bem como qualquer outro custo envolvido na pesquisa e (o Senhor, a Senhora) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição.

Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

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

APÊNDICE B – PERFIL DE FUNÇÃO ERÉTIL E SEXUAL DE SUJEITOS COM DIABETES DO TIPO 1 E 2 ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR

	n	DM1	n	DM2	p
Função Erétil	23/26	29,00 (23,00-29,00)	40/44	18,00 (11,25-27,00)	0,001
Função Orgástica	22/26	9,00 (6,75-10,00)	33/44	10,00 (5,50-10,00)	0,387
Desejo Sexual	22/26	8,50 (7,00-9,00)	33/44	8,00 (6,00-8,50)	0,057
Satisfação Sexual	22/26	9,50 (9,00-11,25)	33/44	9,00 (5,50-12,00)	0,522
Satisfação Geral	22/26	9,00 (6,00-10,00)	33/44	7,00 (4,50-10,00)	0,157

FONTE: A autora.

NOTA: Dados apresentados como mediana (interquartil). Para comparação entre dados foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

APÊNDICE C – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

MEDLINE

1. electrical stimulation.mp. or Electric Stimulation/
2. exp Electric Stimulation Therapy/
3. exp Electric Stimulation Therapy/ or electrical stimulation treatment.mp.
4. superficial electrical stimulation.mp.
5. deep electrical stimulation.mp.
6. exp Electric Stimulation Therapy/ or functional electrical stimulation.mp.
7. regenerative electrical stimulation.mp.
8. sacral neuromodulation.mp.
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. exp Erectile Dysfunction/ or Sexual Dysfunction, Physiological/ or sexual dysfunction.mp.
11. *Erectile Dysfunction/ or organic erectile dysfunction.mp.
12. Erectile Dysfunction/ or neurogenic erectile dysfunction.mp.
13. erection function.mp.
14. male sexual dysfunction.mp.
15. male sexual impotence.mp. or Erectile Dysfunction/
16. exp Penile Erection/ph [Physiology]
17. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18. 9 and 17

CINAHL

S11 (S6 OR S7 OR S8 OR S9) AND (SA1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5)
 S10 S6 OR S7 OR S8 OR S9
 S9 sexual impotence
 S8 (sexual dysfunction or sexual difficulty or sexual problems) OR sexual dysfunction in men OR sexual disorders
 S7 erectile dysfunction in men OR erectile disorder OR erectile dysfunction treatment
 S6 (erectile dysfunction or impotence or sexual dysfunction) OR erectile disorder OR (erectile dysfunction or impotence)
 S5 regenerative electrical stimulation OR sacral neuromodulation
 S4 functional electrical stimulation
 S3 superficial electrical stimulation OR deep electrical stimulation
 S2 electric stimulation therapy
 S1 electrical stimulation OR electric stimulation OR electric stimulation therapy

EMBASE

#18 #16AND #17
 #17 #9OR #10OR #11OR #12OR #13OR #14OR #15
 #16 #1OR #2OR #3OR #4OR #5OR #6OR #7OR #8
 #15 'penis erection'
 #14 'male sexual dysfunction 'OR 'impotence'
 #13 erectionAND function

#12 organic AND erectile AND dysfunction
 #11 neurogenic AND erectile AND dysfunction
 #10 'sexual dysfunction'
 #9 'erectile dysfunction'
 #8 'sacral nerve stimulation'
 #7 regenerative AND electrical AND stimulation
 #6 functional AND electrical AND stimulation
 #5 deep AND electrical AND stimulation
 #4 superficial AND electrical AND stimulation
 #3 electrical AND stimulation AND treatment
 #2 'electrotherapy'
 #1 ('electrical stimulation'/exp OR 'electrical stimulation') AND [embase]/lim

WEB OF SCIENCE

19 #18 AND #9
 # 18 #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10
 # 17 TS='Penile Erection'
 # 16 TS='male sexual impotence'
 # 15 TS='male sexual dysfunction'
 # 14 TS='erection function'
 # 13 TS='neurogenic erectile dysfunction'
 # 12 TS='organic erectile dysfunction'
 # 11 TS='Sexual Dysfunction'
 # 10 TS='Erectile Dysfunction'
 # 9 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
 # 8 TS='sacral neuromodulation'
 # 7 TS='regenerative electrical stimulation'
 # 6 TS='functional electrical stimulation'
 # 5 TS='deep electrical stimulation'
 # 4 TS='superficial electrical stimulation'
 # 3 TS='electrical stimulation treatment'
 # 2 TS='Electric Stimulation Therapy'
 # 1 TS='electrical stimulation'

APÊNDICE D - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Study	Carboni et al. 2018	Rislanu et al. 2020	Shendy et al. 2015
Country	Brazil	Nigeria	Egypt
Participants	22	30	30
Age (years)	Overall: 58.5±5.3	Intervention: 39.83±7.65; Aerobic Exercise: 38.5±5	Intervention: 28.1±5.4; PFBFB: 28.3±5.1
ED etiology	Vasculogenic or mixed	Neurogenic, Vasculogenic, Psychogenic and ED due to Electric Shock	Neurogenic
Inclusion criteria	Age 40 to 65 years, with known Erectile Dysfunction (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 not taking any ED medication	Participants who have stable medical conditions and diagnosed with ED due to neurogenic causes, venous occlusion or arterial insufficiency, psychogenic causes, or electric shock	Age between 20 and 35 years with precipitancy overactive bladder and erectile dysfunction due to partial spinal cord lesion
Exclusion criteria	Neurogenic ED (due to spinal cord injury, Parkinson's disease, Multiple Sclerosis, prostatectomy); hypogonadism (total testosterone < 300 ng/dl); decompensated diabetes mellitus (fasting blood glucose > 200 mg/dl and/or glycated hemoglobin > 8%); decompensated systemic arterial hypertension (SBP > 160 and/or DBP > 100); morbid obesity; diagnosis of coronary heart disease and/or cerebrovascular disease; and inability to understand the study objectives/technique or to provide informed consent	Participants without stable medical conditions and diagnosed with ED due to hormonal causes; Diabetes and renal diseases; priapism; cardiac pacemaker; history of psychiatry or psychological disorders; penile skin lesion/ulcers; or uncontrolled high blood pressure	Patients with spinal cord injury (SCI) below T12, with a history of bladder and erectile dysfunction before the SCI; those with severe psychological disorder; pre-existing lung diseases; cardiac diseases; major neurological; or musculoskeletal or metabolic disorders

Intervention (n)	Transcutaneous electrical stimulation (FES) (11)	Transcutaneous electrical stimulation (15)	Transcutaneous electrical stimulation + Home-based PFM exercise (15)
Comparator (n)	Placebo (11): FES machine - the red light functioning but there was no power	Aerobic Exercise (15): "based on the guidelines by the American College of Sports in terms of improving peak VO ₂ (55% - 90% of maximal heart rate VO ₂ or 40%-85% of heart rate reserve; 3 - 5 days, 20 - 30 minutes per session"	PFM exercise with Biofeedback + Home-based PFM exercise (15): Participants performed short (a second) and long (6-10 s) contractions of target muscles with visual and sonorous biofeedback device
Local of stimulation	Two surface electrodes placed on penile region (one at base of the penis and 2 cm below the first one)	Two electrodes placed on penis and sacral area. The active electrode was circularly placed on the penis and the inactive electrode at the central-sacral region of the spine.	Two surface electrodes placed on the skin above S3
Parameters	50Hz/500µs Intensity set lower the motor threshold	5Hz/150µs, contraction time of 3 seconds 30 minutes	50Hz/250µs 30 minutes
Duration of Intervention	15 minutes 4 weeks (2 sessions per week)	6 weeks (2 sessions per week)	6 weeks (2 sessions per week)
Follow-up	Same as intervention	Same as intervention	Same as intervention
Outcomes of the review	Erectile Function evaluated by IIEF-5 and EHS Quality of life evaluated by WHOQOL-BREF	Erectile Function evaluated by IIEF-5	Erectile Function evaluated by IIEF-5
Other outcomes measured			Cystometric and electromyography

ANEXO 1 – PARECERES DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PARECER N° 1759971

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de Doença Arterial Periférica, Neuropatia e fatores de risco associados à Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina em pacientes com Diabetes Mellitus

Pesquisador: Fernando Augusto Lavezzo Dias

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59003716.6.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Fisiologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.759.971

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proveniente do Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Fernando Augusto Lavezzo Dias, com a colaboração de Gislaíne Bonete da Cruz, Cibele Teresinha Dias Ribeiro e Carlos Henrique Pereira. Participam ainda Profa. Dra. Rosângela Roginski Réa e Dr. Vicente Florentino Castaldo Andrade, médicos do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de Doença Arterial Periférica, Neuropatia Periférica e Autonômica Cardíaca, e fatores de risco associados com a Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil em pacientes diabéticos atendidos no Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-UFPR).

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

- Estimar a prevalência de doença arterial obstrutiva periférica em pacientes diabéticos em Curitiba e Região Metropolitana, atendidos em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR);
- Estimar a prevalência de disfunção autonômica e sensitiva periférica em pacientes diabéticos em Curitiba e Região Metropolitana, atendidos em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR);
- Estimar a Prevalência de Disfunção sexual em pacientes diabéticos homens e mulheres em Curitiba e Região Metropolitana, atendidos em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR);
- Determinar os fatores de risco e o risco relativo para o desenvolvimento de Disfunção Erétil, Disfunção Sexual Feminina, Doença Arterial Periférica, Neuropatia Periférica e Neuropatia Autonômica Cardíaca na população diabética atendida em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores o "estudo pode gerar desconforto no paciente no que tange aos questionários sobre Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina, uma vez que o paciente poderá se sentir constrangido ao responder as perguntas. Para minimizar esse risco, o questionário é auto-aplicável. Porém, devido à dificuldades visuais como consequência da retinopatia, que é comum em paciente diabético, estará presente um avaliador para auxílio. Para minimizar risco de constrangimento por parte do participante, estará presente um pesquisador homem para auxiliar participantes homens e uma pesquisadora mulher, para participantes mulheres. Os participantes serão identificados com códigos numéricos, em ordem crescente, de acordo com a sua posição de participação no estudo. O questionário será respondido em uma sala isolada, com a presença apenas do participante e do(a) pesquisador. Será esclarecido que o participante será citado como código e os dados pessoais não serão revelados, e que, caso não seja da vontade do participante responder os questionários, ele terá o direito de não fazê-lo, assim como os outros testes descritos na metodologia do projeto. Os outros testes, como o Índice Tornozelo-braquial, Eletrocardiograma, Teste de sensibilidade e aferição da pressão arterial apresentam baixo risco de desconforto, visto que são testes rápidos e não invasivos, não exigindo a realização de qualquer corte ou perfuração de tecido do participante."

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo
Bairro: Alto da Glória
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7250

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

Como benefícios, ainda de acordo com os autores, "há a necessidade de estudo sobre prevalência de Doença Arterial Periférica e Neuropatias, visto a escassez de estudos especificamente em pacientes diabéticos. Com isso, os resultados do estudo permitirão a obtenção de dados epidemiológicos que facilitarão o planejamento e implementação de políticas públicas para o tratamento do diabetes mellitus. Além disso, essas alterações podem estar associadas à outras doenças, como as doenças cardiovasculares, que são as maiores causas de morte no paciente diabético. A Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil, muitas vezes, não são avaliadas em pacientes com fatores de risco para o seu desenvolvimento. O estudo tem por objetivo associar essas disfunções à outras doenças relacionadas ao Diabetes, para que, uma vez que esteja presente tais doenças, os profissionais de saúde avaliem também as Disfunções Sexuais em homens e mulheres, a fim de prevenir a progressão da disfunção."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os participantes da pesquisa, de acordo com os autores, "serão pacientes do sexo masculino e feminino, com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2 que estão em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-UFPR), com idade acima de 30 anos. A amostra será composta de 380 indivíduos. Serão realizados testes não invasivos para a análise de presença de Doença Arterial Periférica (DAP), Neuropatia Autonômica Cardíaca, Neuropatia Periférica e Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil. Para análise da presença de DAP será utilizado o teste de Índice Tornozelo-Braquial (ITB), pelo qual será mensurado a pressão sistólica de membro superior e inferior utilizando-se o Doppler e aplicação de questionário de claudicação de Edimburgo, que avalia a presença e gravidade de claudicação. Para análise da Neuropatia Autonômica Cardíaca será utilizado a Variabilidade da Frequência Cardíaca, o qual será realizado através do Eletrocardiograma e após aplicação de testes matemáticos, será obtido os índices de variabilidade da frequência cardíaca. O teste de neuropatia periférica será realizado através do teste de sensibilidade com uso do monofilamento de 10g. A Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina serão avaliadas através da aplicação dos questionários traduzido e validado, Índice Internacional da Função Erétil e Índice de Função Sexual Feminina, respectivamente. Será realizada, também, uma regressão multifatorial, sendo a variável de desfecho a Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina, avaliando-se o risco relativo das outras variáveis mensuradas."

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7250 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados.

Recomendações:

Manter atualizado o cronograma de execução do projeto.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas e o projeto foi considerado aprovado.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_775876.pdf	27/09/2016 11:18:01		Aceito
Outros	Pendencias_comite_etica.docx	27/09/2016 11:15:33	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigeido.docx	27/09/2016 11:12:57	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Check_List_Documental.docx	22/08/2016 19:48:27	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	FUNCAO_NO_PROJETO.pdf	22/08/2016 19:44:17	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.080-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Outros	Concordancia_dos_servicos_envolvidos.docx	22/08/2016 19:40:35	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Declaracao_Instituicao_Coparticipante.jpeg	22/08/2016 18:49:47	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_plataforma.docx	18/08/2016 21:14:40	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/08/2016 16:37:29	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Analise_de_merito.jpeg	16/08/2016 15:19:09	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	16/08/2016 15:17:31	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Qualificacao_pesquisadores.pdf	16/08/2016 14:18:41	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.jpeg	16/08/2016 14:01:58	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_dos_dados.jpeg	16/08/2016 14:00:41	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_inicio_da_pesquisa.jpeg	16/08/2016 13:59:27	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso_dos_pesquisadores.docx	16/08/2016 13:57:02	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Oficio_do_pesquisador_encaminhando_o_projeto.jpeg	16/08/2016 13:53:51	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_especifico_dos_dados.jpeg	16/08/2016 13:51:27	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Declaracao_de_tornar_publico.jpeg	16/08/2016 13:48:29	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Concordancia_do_orientador.jpeg	16/08/2016 13:40:39	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Orçamento	Orcamento_da_Pesquisa.docx	16/08/2016 11:06:46	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Cronograma	Cronograma_da_pesquisa.pdf	15/08/2016 23:31:57	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Extrato_da_ata.jpeg	15/08/2016 23:21:57	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo	CEP: 80.080-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br

PARECER N° 3750727

DETALHAMENTO		
Título do Projeto de Pesquisa:		
Pupilometria Dinâmica e Neuropatia Diabética		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
09506319.2.0000.0096	3750727	
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:	
maria cristina sartor	Rosângela Roginski Réa	
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:
20/05/2019	28/02/2020	Rosângela Roginski Réa

ANEXO 2 – ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL

1. Com que frequência você consegue obter uma ereção durante a atividade sexual?
 - (0) Nenhuma atividade sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

2. Quando você tem ereções após o estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para a penetração?
 - (0) Nenhuma atividade sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

3. Quando você tenta ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar a sua companheira?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

4. Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

5. Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Extremamente difícil
 - (2) Muito difícil
 - (3) Difícil
 - (4) Um pouco difícil
 - (5) Não é difícil

6. Quantas vezes você tentou ter relações sexuais?
 - (0) Não tentei

- (1) Uma a duas tentativas
- (2) Três a quatro tentativas
- (3) Cinco a seis tentativas
- (4) Sete a dez tentativas
- (5) Onze ou mais tentativas

7. Quando você tentou ter relações sexuais, com que frequência foi satisfatório para você?

- (0) Não tentei ter relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

8. Qual seu grau de prazer na relação sexual?

- (0) Nenhuma relação sexual
- (1) Nenhum prazer
- (2) Não muito prazerosa
- (3) Razoavelmente prazerosa
- (4) Muito prazerosa
- (5) Extremamente prazerosa

9. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência ejaculou?

- (0) Sem estimulação sexual ou relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

10. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência teve uma sensação de orgasmo ou clímax?

- (0) Sem estimulação sexual ou relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

11. Com que frequência você sentiu desejo sexual?

- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

12. Como você classificaria seu nível de desejo sexual?

- (1) Muito baixo / nenhum

- (2) Baixo
- (3) Moderado
- (4) Alto
- (5) Muito alto

13. Qual seu grau de satisfação com sua vida sexual de maneira geral?

- (1) Muito insatisfeito
- (2) Moderadamente insatisfeito
- (3) Nem satisfeito, nem insatisfeito
- (4) Moderadamente satisfeito
- (5) Muito satisfeito

14. Qual seu grau de satisfação com o relacionamento sexual com a sua companheira?

- (1) Muito insatisfeito
- (2) Moderadamente insatisfeito
- (3) Nem satisfeito, nem insatisfeito
- (4) Moderadamente satisfeito
- (5) Muito satisfeito

15. Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir manter uma ereção?

- (1) Muito baixo
- (2) Baixo
- (3) Moderado
- (4) Alto
- (5) Muito alto