



FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

TESE DE DOUTORADO

**PAPEL DA DISFUNÇÃO ERÉTIL COMO MANIFESTAÇÃO
SENTINELA E MARCADOR DE RISCO PARA DOENÇA
CORONARIANA**

AUGUSTO JOSÉ GONÇALVES DE ALMEIDA

**Salvador - BA
2013**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

**PAPEL DA DISFUNÇÃO ERÉTIL COMO MANIFESTAÇÃO
SENTINELA E MARCADOR DE RISCO PARA DOENÇA
CORONARIANA**

AUGUSTO JOSÉ GONÇALVES DE ALMEIDA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Jr.

**Salvador - BA
2013**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

A447p Almeida, Augusto José Gonçalves de
Papel da disfunção erétil como manifestação sentinela e marcador de risco para
doença coronariana. [manuscrito] / Augusto José Gonçalves de Almeida. - 2013.
92 f.; 30 cm

Datilografado (fotocópia).

Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo
Moniz, 2013.

Orientador: Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Junior. Laboratório de
Epidemiologia Molecular e Bioestatística.

1. Disfunção erétil 2. Doença arterial coronariana 3. Epidemiologia I.Título.

CDU 616.69-132.2

Ao meu pai, Josean Pinto de Almeida (in memorium), por me ensinar que trabalhar não faz mal a ninguém e que o sacrifício vale a pena. A minha mãe, Cléa Yvanise, pela demonstração diária de sabedoria nas relações interpessoais e pelo ensinamento de que a serenidade é um ingrediente importante na receita para uma vida mais “doce”. A minha querida esposa Cláudia, por compartilhar as dores e delícias da vida a dois. Aos meus filhos por serem a fonte de energia que me alimenta na busca pelas realizações dos nossos projetos. Ao meu orientador que também ensina que amizade é um sentimento sem limites.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Edson Duarte Moreira Júnior, que não só me incentivou a trilhar este caminho, mas, seguiu comigo por todo o percurso. Reconheço esta companhia como fundamental para conclusão deste trabalho.

À minha família, que amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo.

Aos amigos que de alguma forma fizeram parte deste trabalho sempre incentivando.

A todos os colegas e professores da pós-graduação pelas ajudas, convívio e aprendizado.

ALMEIDA. A. J. G. **Papel da disfunção erétil como manifestação sentinela e marcador de risco para doença coronariana.** 91 f. il. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2013.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte em todo o mundo. Em homens, 50% das mortes por doença arterial coronariana ocorre em indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular. Disfunção erétil e doença arterial coronariana têm uma relação estreita, já que ambas são consequências de disfunção endotelial, levando a limitações no fluxo sanguíneo. A associação entre severidade da disfunção erétil e a extensão das lesões da doença arterial coronariana ao exame angiográfico sugere que homens com disfunção erétil sejam considerados sob risco aumentado de doença arterial coronariana. **OBJETIVO:** Avaliar o papel da disfunção erétil como manifestação sentinela e/ou marcador de risco para doença arterial coronariana. **MÉTODOS:** Realizou-se uma análise secundária com dados previamente coletados em dois projetos (“Projeto Avaliar” e “Projeto Ampliar”). Pacientes do sexo masculino, com idade >18 anos, foram convidados a participar das duas pesquisas sobre disfunção erétil ao comparecerem a uma consulta médica ambulatorial em 2002-2003 (Projeto Avaliar) e em 2003-2004 (Projeto Ampliar). Foram selecionados, consecutivamente, 20 pacientes por cada um dos oito mil médicos que colaboraram com o estudo. O grau de disfunção erétil foi avaliado por pergunta única de auto-avaliação global. A presença de condições médicas foi identificada por auto-relato, os participantes informaram se já haviam recebido diagnóstico médico de: hipertensão arterial, diabetes, depressão, hiperplasia benigna ou câncer de próstata, hipercolesterolemia ou doença arterial coronariana e qual a idade quando o problema foi diagnosticado. Análise multivariada através de regressão logística foi usada para calcular a razão de prevalência de “odds” para as associações testadas. **RESULTADOS:** No total, foram avaliados 148.685 pacientes, 71.503 no Projeto Avaliar e 77.182 no Projeto Ampliar. A prevalência de disfunção erétil foi 58,8% e a de doença arterial coronariana 8,1%. Diagnóstico de diabetes, depressão, hiperplasia benigna ou câncer de próstata, doença arterial coronariana, hipertensão e hipercolesterolemia foram significativamente associados com prevalência aumentada de disfunção erétil. Doença arterial coronariana foi reportada em 11,3% dos homens com disfunção erétil, comparado a 3,6% naqueles sem esta disfunção ($p < 0,001$). A razão de “odds” ajustada entre doença arterial coronariana e disfunção erétil foi de 1,33 (IC 95% 1,27-1,39). Aproximadamente, 50% dos diagnósticos de doença arterial coronariana ocorreu antes do diagnóstico de disfunção erétil, enquanto a outra metade aconteceu ao mesmo tempo ou depois do diagnóstico da disfunção. **CONCLUSÕES:** Nossos dados sugerem que disfunção erétil pode ser um marcador, manifestação “sentinela”, de doença arterial coronariana. As implicações destes resultados são: deve-se enfatizar a importância da investigação de rotina da função erétil nas visitas médicas em qualquer especialidade, e em homens apresentando disfunção erétil, deve-se investigar a presença de outros fatores de risco para doença arterial coronariana e, conforme as circunstâncias, tratá-los ou introduzir medidas de redução/controle de risco, conforme as recomendações e diretrizes específicas.

Palavras-Chave: Disfunção erétil, Doença arterial coronariana, Epidemiologia.

ALMEIDA. A. J. G. **Role of erectile dysfunction as sentinel sign and surrogate for coronary artery disease.** 91 f. il. (Doctoral thesis in Biotechnology in Health and Investigative Medicine) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2013.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular disease is the most common cause of death worldwide. In men, 50% of deaths due to coronary artery disease occur among those without previous history of cardiovascular disease. Erectile dysfunction and coronary artery disease are closely related, since they are both consequences of endothelial dysfunction, leading to restrictions on the blood flow. The association between the severity of erectile dysfunction and the angiographic extension of coronary artery disease suggests that men with erectile dysfunction be considered at increased risk for coronary artery disease. **OBJECTIVES:** To evaluate the role of erectile dysfunction as a sentinel sign and/or surrogate of risk for coronary artery disease. **METHODS:** We performed a secondary analysis on data previously collected in two research projects ("Projeto Avaliar" e "Projeto Ampliar"). Male patients, age 18 years old or more, were invited to participate in two surveys about erectile dysfunction while attending a routine office visit or consultation in 2002-2003 (Projeto Avaliar) and in 2003-2004 (Projeto Ampliar). Twenty patients were consecutively recruited by each one of the eight thousands doctors collaborating with the survey team. Erectile dysfunction was assessed by a single global self-rating question. The presence of selected medical conditions was self-identified by survey participants who informed whether they had ever been diagnosed by a physician with: hypertension, diabetes, depression, benign hyperplasia or prostate cancer, hypercholesterolemia or coronary artery disease, and at what age they were diagnosed with each problem. Multivariate logistic regression analyses were carried out to calculate prevalence odds for the associations tested. **RESULTS:** Overall, 148,685 patients were enrolled, 71,503 in "Projeto Avaliar" and 77,182 in "Projeto Ampliar". The prevalence of erectile dysfunction was 58.8% and the prevalence of coronary artery disease was 8.1%. Being diagnosed with diabetes, depression, benign prostate hyperplasia or prostate cancer, coronary artery disease, hypertension, and hypercholesterolemia were significantly associated with increased prevalence of erectile dysfunction. Coronary artery disease was reported by 11.3% of men with erectile dysfunction, as compared to 3.6% of males without this dysfunction ($p < 0.001$). The adjusted odds-ratio of the association between coronary artery disease and erectile dysfunction was 1.33 (CI 95% 1.27-1.39). Approximately, half of the coronary artery disease diagnosis occurred before erectile dysfunction had begun, the other half occurred either after or at the same time erectile dysfunction had begun. **CONCLUSIONS:** Our data suggest that erectile dysfunction may be a surrogate, sentinel sign, for coronary artery disease. The implications of our results are: more emphasis should be given to the routine assessment of erectile function during a medical consultation, regardless of the specialty; and in men presenting with erectile dysfunction, other risk factors for coronary artery disease should be ruled out, and, according to the circumstances, they should be treated or proper risk reducing measures adopted as recommended by specific guidelines.

Key words: Erectile dysfunction, Coronary artery disease, Epidemiology

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características sociodemográficas e condições médicas em 148.685 pacientes do sexo masculino nos Projetos Avaliar (2002-2003) e Ampliar (2003-2004), Brasil.....	34
TABELA 2	Resultados da análise simples e ajustada para idade, razão da prevalência de “odds” comparando disfunção erétil moderada ou completa com disfunção mínima ou ausente (Projeto Avaliar + Projeto Ampliar), Brasil, 2002-2004.....	40
TABELA 3	Cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar, Brasil, 2002-2003.....	42
TABELA 4	Cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Ampliar, Brasil, 2003-2004.....	43
TABELA 5	Cronologia do início os sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.....	44

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Prevalência da disfunção erétil no Brasil em três estudos epidemiológicos com base populacional.....	17
FIGURA 2.	Prevalência de disfunção erétil por idade em 1.164 homens, Brasil, 2000.....	18
FIGURA 3.	Prevalência de doença coronariana em 71.503 homens de acordo com o grau de disfunção erétil, Projeto Avaliar, Brasil, 2001-2002.....	22
FIGURA 4.	Distribuição das especialidades médicas dos profissionais que recrutaram os pacientes para o estudo.....	35
FIGURA 5.	Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 70.389 pacientes no Projeto Avaliar, Brasil, 2002-2003.....	36
FIGURA 6.	Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 75.858 pacientes no Projeto Ampliar, Brasil, 2003-2004.....	37
FIGURA 7.	Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 148.685 pacientes nos Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.....	37
FIGURA 8.	Prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a idade em 148.685 pacientes nos Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.....	38
FIGURA 9.	Prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a presença de disfunção erétil em 148.685 pacientes nos Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.....	39
FIGURA 10.	Cronologia do início os sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.....	45

FIGURA 11. Incidência cumulativa de doença arterial coronariana em homens de acordo com o diagnóstico de disfunção erétil (DE), Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004..... 46

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares.....	11
1.2	Epidemiologia da Disfunção Erétil.....	16
1.3	Condições Médicas.....	18
1.4	Fatores de Risco Cardiovasculares.....	19
2	OBJETIVOS:	27
2.1	Geral.....	27
2.2	Específicos.....	27
3	JUSTIFICATIVA	28
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1	Locais de Estudo.....	29
4.2	Período.....	29
4.3	População do Estudo.....	29
4.4	Critérios de Inclusão.....	30
4.5	Critérios de Exclusão.....	30
4.6	Desenho do Estudo.....	30
4.7	Coleta de Dados.....	30
4.8	Análise Estatística.....	31
4.9	Considerações Éticas.....	32
5	RESULTADOS	33
6	DISCUSSÃO	47
7	CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES	52
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
	APÊNDICE (ARTIGO)	62

1 INTRODUÇÃO

A Doença Cardiovascular (DCV) é a causa mais comum de morte em todo o mundo. A longevidade aumentada, o impacto do hábito de fumar, o uso de dietas altamente gordurosas e outros fatores de risco para doenças crônicas têm se combinado para fazer da DCV e do câncer as principais causas de morte na maioria dos países. Doença Arterial Coronária (DAC) tem um importante papel neste contexto. Ainda que a cada ano sejam identificados mais marcadores de risco para a cardiopatia isquêmica aterosclerótica, os fatores classicamente reconhecidos pelo estudo de Framingham (hereditariedade, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo, obesidade e sedentarismo) ainda respondem pela grande maioria dos casos, deixando entrever uma ampla gama de oportunidades para intervenção e modificação da história natural da doença.

1.1 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

No século XX ocorreram importantes aumentos da expectativa de vida e uma grande mudança nas causas das doenças e mortes pelo mundo. Neste período as DCV tornaram-se a causa mais comum de morte no mundo inteiro. Nos países em desenvolvimento, a frequência destas doenças aumenta muito mais velozmente do que nas economias desenvolvidas. Dirigida pela industrialização, pela urbanização e associada a profundas mudanças em estilo de vida, esta transição está ocorrendo hoje, entre todas as raças, grupos étnicos e culturas de forma ainda mais rápida do que no século passado. Assim como acontecera no mundo desenvolvido desde os

anos 50 (MURRAY, 1966), a partir de 2001, a DCV tornou-se a principal causa de morte no mundo em desenvolvimento.

Quando a DCV surgiu como uma doença crônica dominante em países de alta renda foi considerada uma consequência natural do envelhecimento. Mas a DCV, na maior parte dos casos, parece ser uma doença predominantemente “produzida pelo homem”, altamente influenciada por suas escolhas. Nas décadas de 1950 e 1960, vários tipos de estudos epidemiológicos ajudaram a estabelecer uma relação de causa e efeito definitiva entre certos comportamentos e DCV.

Hoje a DCV é responsável por, aproximadamente, 30% das mortes, mundialmente, incluindo quase 40% em países de alta renda e 28% em países de baixa renda (LOPEZ, 2006). Durante o ano de 2003, cerca de 60% das 56 milhões de mortes ocorridas no mundo foram causadas por doenças não-transmissíveis, das quais 47%, ou 16 milhões, resultaram de etiologia cardiovascular (WHO, 2002). Apenas na África subsaariana e em alguns bolsões de pobreza na Ásia e na América do Sul, as doenças transmissíveis ainda figuram como principal causa de morte. Nas demais regiões do globo, incluindo as economias em desenvolvimento como a brasileira, as enfermidades não transmissíveis figuram no topo das estatísticas de mortalidade, a ponto de se estimar, para o ano de 2020, o franco predomínio do acidente vascular encefálico (AVE) e da DAC sobre as demais causas de morte e incapacitação física (WHO, 2002).

Atualmente, as doenças crônicas respondem por menos da metade das mortes nos países em desenvolvimento. Entretanto, a persistir o atual ritmo, dentro de apenas dezesseis anos, sete em cada dez mortes nesses países terão como causa uma doença crônica (WHO, 2002). Nas economias em transição, as DCV já respondem pela primeira ou segunda causa de morte e, fato mais preocupante,

acometem cada vez mais precocemente as pessoas. Por exemplo, na Índia, metade das mortes por DCV se dá em indivíduos abaixo de 70 anos, enquanto no primeiro mundo, esta proporção é de apenas um quinto (YUSUF et al., 2001b). Esta última situação caracteriza numa comunidade, o mais adiantado estágio epidemiológico descrito por (OMRAN, 1971), em que as mortes por DCV, embora predominantes, acometem os indivíduos já na velhice, como resultado de um tripé constituído pela efetivação de políticas preventivas em larga escala, pela universalização de modernos recursos tecnológicos tais como unidades de dor torácica, angioplastia e revascularização e por uma sólida infra-estrutura de seguridade social.

O ritmo de crescimento das DCV é bem maior nas economias em desenvolvimento do que nos países do primeiro mundo: entre 1990 e 2020 estima-se nas primeiras um aumento de 130% e 110% na ocorrência de, respectivamente, cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular e, nos países desenvolvidos um aumento respectivo de apenas 35% e de 60% (YUSUF et al., 2001a).

O relatório anual sobre a situação da saúde no mundo, editado pela Organização Mundial de Saúde, enumera os dez principais fatores situados na origem das doenças mais freqüentes, que afetam as regiões do globo. São indicadas três regiões: a dos países desenvolvidos, a dos países em desenvolvimento com alta taxa de mortalidade e as dos países também em desenvolvimento, com taxas de mortalidade mais reduzidas. As autoridades verificam que no primeiro grupo, compreendendo aproximadamente 1,4 bilhões de habitantes, sete dentre os dez principais fatores de risco estão relacionados a doenças não-transmissíveis. Dentre estes, apenas um, o alcoolismo, não está diretamente ligado ao risco de enfermidade cardiovascular. Nas economias em transição com baixa mortalidade, onde o Brasil ajuda a compor uma cifra de

aproximadamente 2,3 bilhões de habitantes, seis dentre os dez principais fatores relacionam-se também a doenças não-transmissíveis (dos quais cinco ligados à DCV). Em agudo contraste, nas nações mais atrasadas, com população de aproximadamente 2,4 bilhões de habitantes, apenas três dentre os principais fatores de risco relacionam-se a doenças não transmissíveis (WHO, 2002).

A doença isquêmica do coração experimenta grandes variações na sua distribuição geográfica, seja em decorrência das desigualdades nos estágios epidemiológicos vividos pelas diversas sociedades, ou como fruto do “pool genético” peculiar a cada etnia ou ainda em função do estilo de vida e hábitos alimentares predominantes em cada região. A mortalidade cardiovascular varia de apenas 43/100.000 homens e 22/100.000 mulheres no Japão, a 474/100.000homens e 279/100.000 mulheres na Ucrânia (YUSUF et al., 2001b). Baseado em dados não publicados do *Atherosclerotic Risk in Communities Study* (ARIC) e *Cardiovascular Health Study* (CHS), patrocinados pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) estima-se, nos EUA, para o ano de 2010 uma incidência de aproximadamente 785 mil novos quadros de isquemia coronária; 610 mil indivíduos terão um primeiro infarto. Atualmente, a partir de dados estatísticos do *National Center of Health Statistics* (NCHS), a idade média do primeiro infarto agudo do miocárdico é de 64,5 anos para os homens e 70,3 anos para as mulheres. O risco de desenvolver DAC, após os 40 anos é de 49% para os homens e de 32% nas mulheres (NCHS, 2009). A taxa de mortalidade por DAC, nos EUA em 2007 foi de 125.2/100 mil indivíduos. A cada 25 segundos, um americano tem um evento coronariano. A cada 34 segundos, um americano tem um infarto do miocárdio (NCHS, 2009). De acordo com dados de mortalidade do NCHS, 309 mil mortes por DAC ocorreram fora do hospital ou no Departamento de Emergência (NCHS, 2009).

No Brasil, as DCV são responsáveis por 33% dos óbitos por causas conhecidas e representaram a principal causa de internação no setor público entre 1966 e 1999, para indivíduos com idade entre 40 e 59 anos e aqueles acima de 60 anos (COSTA, 2000). A DAC é a principal representante das mortes súbitas, em especial o infarto agudo do miocárdio (LESSA, 2003). Segundo boletins informativos do Ministério da Saúde, baseados em estatísticas do Sistema Único de Saúde, as três doenças que mais matam no Brasil são: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, mostrando a importância da morbidade das doenças cardiovasculares (MS, 2007). Estima-se que no Brasil ocorram como consequência de DAC, em torno de 300 mil mortes por ano e 820 mortes por dia. Elas representam a principal causa de gastos em assistência médica, respondendo por cerca de 16% do total do gasto pelo Sistema Único de Saúde (BUSS, 1993).

O melhor conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose e o entendimento acerca das relações entre estilo de vida, bioquímica e fatores de risco genéticos relacionados à DAC têm contribuído para o declínio significativo da mortalidade cardiovascular. É provável que a alocação de recursos para estratégias preventivas de menor custo, seja mais eficaz do que a dedicação de recursos para o tratamento da DCV de alto custo em longo prazo. O primeiro passo em direção à prevenção é aplicar esse conhecimento para identificar o indivíduo com probabilidade de apresentar evento aterosclerótico. Assim o processo de prevenção da DCV precisa ir além, não apenas pelo conhecimento de fatores de risco preditivos de futuros eventos, mas pela utilização de estratégias e intervenções que reduzam, definitivamente, este risco.

1.2 Epidemiologia da Disfunção Erétil

A disfunção erétil (DE), definida como a incapacidade persistente de obter e/ou manter uma ereção suficiente para uma função sexual satisfatória (Nih consensus conference. Impotence. Nih consensus development panel on impotence, 1993), é uma condição comum (LAUMANN; PAIK; ROSEN, 1999; HAURI, 2003; MONGA; RAJASEKARAN, 2003), sendo considerada um problema de saúde pública que afeta milhões de homens em todo o mundo (AYTA; MCKINLAY; KRANE, 1999). Embora não seja uma ameaça à vida, esta disfunção sexual não deve ser considerada uma desordem benigna, já que pode afetar negativamente o relacionamento interpessoal e comprometer o bem-estar e a qualidade de vida de homens e mulheres (LATINI et al., 2003; SANCHEZ-CRUZ et al., 2003).

Atualmente mais de 25 milhões de homens com 40 a 70 anos de idade são acometidos por esta condição nos Estados Unidos (LAUMANN et al., 2009) e cerca de 150 milhões de homens no mundo têm DE. Estima-se ainda, que até o ano 2025 o número mundial de homens com DE ultrapasse 300 milhões (AYTA; MCKINLAY; KRANE, 1999). No Brasil, alguns estudos com base populacional sobre DE sugerem que aproximadamente 40 a 46% dos brasileiros nesta mesma faixa etária apresentam algum grau de DE (Figura 1) (MOREIRA et al., 2001; MOREIRA et al., 2002a; MOREIRA et al., 2002b). A partir dos dados destas pesquisas nacionais, estima-se que atualmente no Brasil cerca de 11,3 milhões de homens com mais de 18 anos têm DE moderada ou completa. Mais recentemente, resultados do primeiro estudo prospectivo sobre a incidência desta disfunção no Brasil indicam que aproximadamente um milhão de casos novos de DE ocorrem a cada ano em homens brasileiros com 40 a 70 anos (MOREIRA et al., 2003).

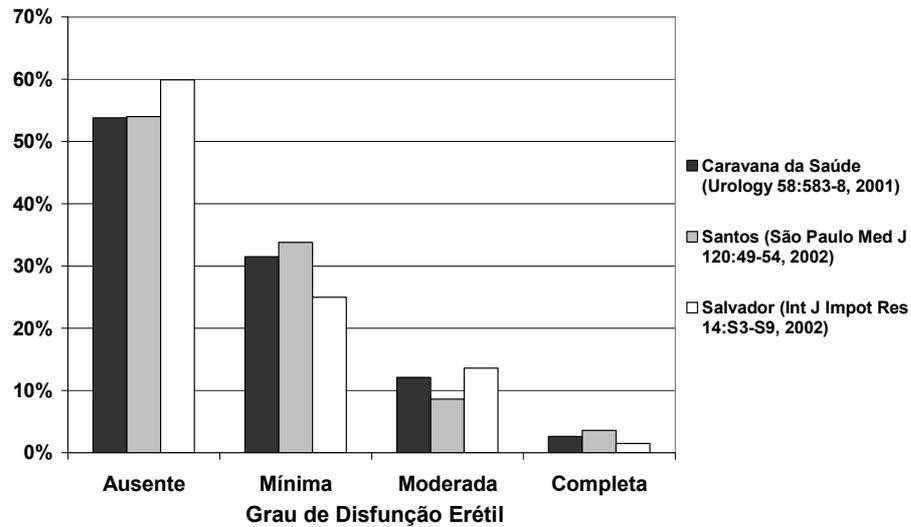


Figura 1 – Prevalência da disfunção erétil no Brasil em três estudos epidemiológicos com base populacional.

Nos inquéritos epidemiológicos realizados no Brasil e naqueles conduzidos em outros países do mundo, DE é uma condição dependente da idade (FELDMAN et al., 1994; LAUMANN; PAIK; ROSEN, 1999; MOREIRA et al., 2001; MOREIRA et al., 2002a; MOREIRA et al., 2002b). O envelhecimento está fortemente relacionado ao aumento tanto da prevalência de DE como do seu grau de severidade (Figura 2) (MOREIRA et al., 2001). Nos resultados do MMAS (FELDMAN et al., 1994) assim como no estudo da “Caravana da Saúde” (MOREIRA et al., 2001), a prevalência de disfunção completa aumentou em cerca de 3 a 4 vezes em homens na faixa etária de 70 anos quando comparados aos de 40 anos. A associação entre DE e aumento da idade persistiu nos trabalhos citados, mesmo após controlar para as demais variáveis correlacionadas significativamente à DE.

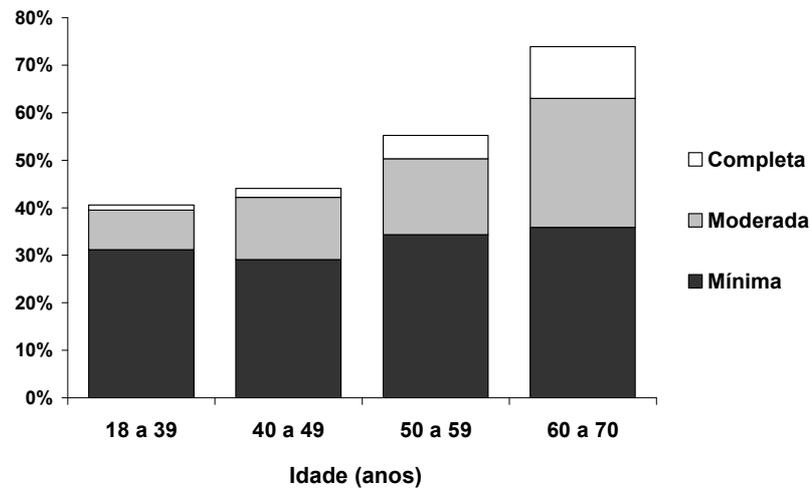


Figura 2 – Prevalência de disfunção erétil por idade em 1.164 homens, Brasil, 2000.

Fonte: Moreira et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology* 2001; 58:583-8.

1.3 Condições Médicas Associadas à Disfunção Erétil

Diabetes é uma doença reconhecidamente associada à DE. Estudos epidemiológicos têm mostrado repetidamente uma maior prevalência de DE em indivíduos com diabetes, as estimativas variando entre 35 e 75% (CUMMINGS; ALEXANDER, 1999; FEDELE et al., 2000; JOHANNES et al., 2000). No Brasil, DE foi reportada por 37% dos homens com diabetes (MOREIRA et al., 2001). Existe controvérsia quanto a qual dos inúmeros aspectos do diabetes seria o causador direto da DE. Doença vascular é freqüentemente citada (JEVTICH et al., 1982). Adicionalmente, neuropatia autonômica, disfunção gonadal e comprometimento do relaxamento da musculatura lisa peniana mediada pelo endotélio vascular ou por via neurogênica também têm sido implicados na patogênese da DE em diabéticos (SAENZ DE TEJADA et al., 1989; WHITEHEAD; KLYDE, 1990; CARTLEDGE; EARDLEY; MORRISON, 2000).

Diagnóstico de depressão tem sido associado a dificuldades de ereção em estudos epidemiológicos, independentemente da idade e da presença de outros fatores de risco para DE (MOREIRA et al., 2001; KANTOR et al., 2002; MOREIRA et al., 2003). Apesar da correlação entre DE e depressão estar bem documentada, a relação causal entre ambas é algumas vezes imprecisa e muito provavelmente bidirecional, isto é, DE tanto pode acompanhar a depressão como a depressão pode ser consequência desta disfunção sexual (SHABSIGH et al., 1998; GOLDSTEIN, 2000; ROOSE; SEIDMAN, 2000; SEIDMAN; ROOSE, 2000).

Outras condições médicas associadas a risco aumentado de DE incluem trauma (MELMAN; GINGELL, 1999), irradiação (GOLDSTEIN et al., 1984) ou cirurgia na região pélvica (WAGNER; RUSSO, 2000), uso de medicamentos (KEENE; DAVIES, 1999), insuficiência renal crônica (FERNANDES NETO et al., 2002) e hiperplasia benigna da próstata (BRAUN et al., 2003; ROSEN et al., 2003), além de outras comorbidades como insuficiência hepática, esclerose múltipla, câncer, doença de Alzheimer e desordens endócrinas diversas (como hipogonadismo, hiperprolactinemia, hipotireoidismo e hipertireodismo) (LEWIS et al.).

1.4 Fatores de Risco Cardiovasculares

Vários trabalhos têm sugerido a importância dos fatores de risco de origem vascular na etiologia da DE (VIRAG; BOUILLY; FRYDMAN, 1985; ANDERSSON; STIEF, 2000; DERBY et al., 2000b; SULLIVAN; KEOGHANE; MILLER, 2001; KLONER; SPEAKMAN, 2002). De fato, a associação entre doença cardiovascular e DE tem sido sugerida em estudos retrospectivos e de corte-transversal (FELDMAN

et al., 1994; CHEW et al., 2000; BLANKER et al., 2001; KIRBY et al., 2001; MOREIRA et al., 2001); e confirmada em alguns estudos prospectivos (JOHANNES et al., 2000; MOREIRA et al., 2003). A associação entre DE e fatores de risco clássicos para doença coronariana como idade (FELDMAN et al., 1994; BENET; MELMAN, 1995; LAUMANN; PAIK; ROSEN, 1999; HAURI, 2003), tabagismo (FELDMAN et al., 1994; MCVARY et al., 2001; MIRONE et al., 2002), hipertensão (BURCHARDT et al., 2000; BLANKER et al., 2001; JACKSON, 2002; SEFTEL; SUN; SWINDLE, 2004), diabetes (CUMMINGS; ALEXANDER, 1999; LEDDA, 2000; ROTH et al., 2003; SEFTEL; SUN; SWINDLE, 2004), hipercolesterolemia (KIM, 2000; ROUMEGUERE et al., 2003; FUNG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR, 2004; SHABBIR; MIKHAILIDIS; MORGAN, 2004), hipertrigliceridemia (KIM, 2000; ROUMEGUERE et al., 2003; FUNG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR, 2004; SHABBIR; MIKHAILIDIS; MORGAN, 2004) e obesidade (CHUNG; SOHN; PARK, 1999; BACON et al., 2003; FUNG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR, 2004) sugere que DE pode ser um marcador clínico de doença coronariana, vascular periférica ou cerebrovascular.

A associação entre DAC e disfunção erétil tem sido apontada em vários estudos epidemiológicos e deve-se provavelmente ao fato de ambas as condições terem na sua gênese uma alteração vascular (KHAN et al., 2002; KLONER; SPEAKMAN, 2002). No Projeto Avaliar (MOREIRA ED, 2004), estudo epidemiológico nacional sobre DE realizado em 2001-2002, onde foram avaliados 71.503 homens com 18 anos ou mais em 380 cidades de 23 estados brasileiros, a prevalência de doença coronariana, aumentou de 2,9% em homens sem nenhuma dificuldade de ereção para 6,5%, 11,4% e 20,1% em homens com disfunção mínima, moderada ou completa, respectivamente (Figura 3) (MOREIRA ED, 2004). Após

ajustar os resultados para idade, isto correspondeu, aproximadamente, a um aumento de risco de doença coronariana de cerca de 1,4 vezes para ma, 1,7 vezes para moderada e 2,5 vezes para disfunção completa.

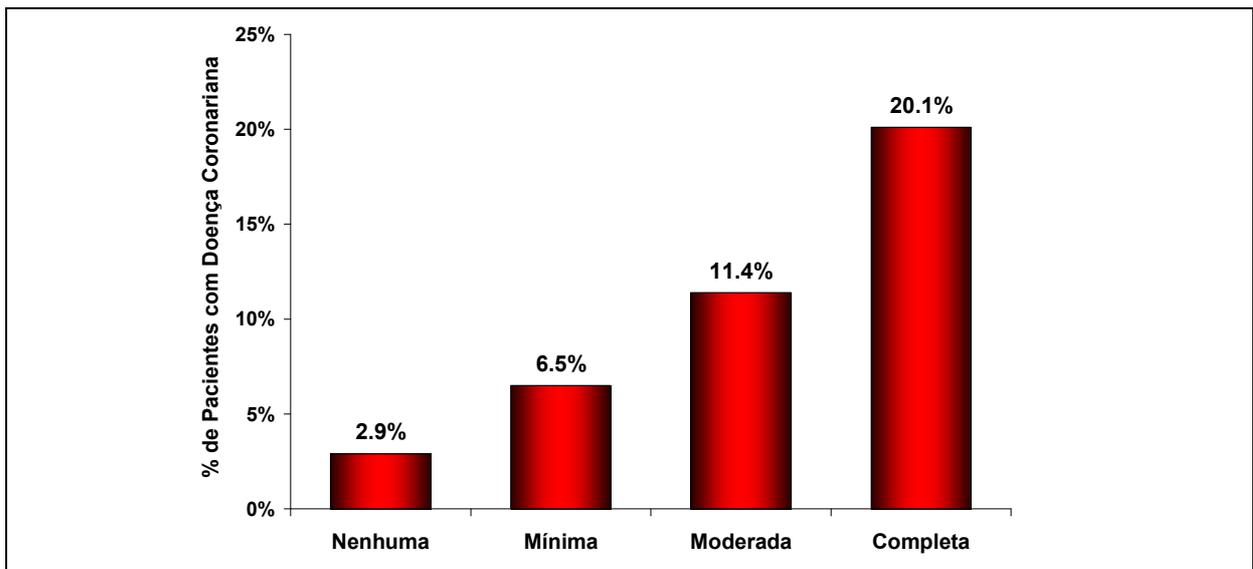


Figura 3 – Prevalência de doença coronariana em 71.503 homens de acordo com o grau de disfunção erétil, Projeto Avaliar, Brasil, 2001-2002.

Fonte: Moreira et al. Epidemiologia da disfunção erétil no Brasil: resultados da pesquisa nacional do Projeto Avaliar. Revista Brasileira de Medicina, v.61, p.613 - 625, 2004.

Os resultados descritos sugerem que a DE pode ser um marcador clínico de doença coronariana, vascular periférica ou cerebrovascular. Portanto, a presença de dificuldades de ereção poderia alertar médicos clínicos e especialistas para pacientes com risco aumentado para estas doenças e suscitar investigação diagnóstica específica, possibilitando a identificação precoce dessas condições antes que manifestações mais graves e potencialmente irreversíveis aconteçam. Assim a presença de DE, além de ser relevante por levar ao comprometimento da qualidade de vida do casal, poderia ser importante também como uma manifestação sentinela de problemas cardiovasculares concomitantes associados a maior morbidade e mortalidade.

Nos últimos anos, avanços farmacológicos no tratamento da DE despertaram grande interesse de leigos e profissionais da saúde nessa disfunção sexual (MORALES et al., 1995; BOOLELL et al., 1996; SEFTEL, 2003). Estudos populacionais sobre a epidemiologia da DE, escassos até então, tornaram-se

abundantes em várias partes do mundo. Potenciais fatores de risco para DE foram identificados em estudos de prevalência (NICOLOSI et al., 2004a; MOREIRA et al., 2005; LAUMANN et al., 2006), e alguns deles confirmados através de estudos prospectivos (JOHANNES et al., 2000; MOREIRA et al., 2003). Apesar destes avanços, ainda persistem muitas lacunas importantes no conhecimento quanto a etiologia e a ocorrência da DE (MONGA; RAJASEKARAN, 2003; SHABBIR; MIKHAILIDIS; MORGAN, 2004). Além de investigar fatores correlatos e determinantes da DE, é necessário estudar a natureza complexa da associação entre esta disfunção e outras condições médicas comuns na população masculina.

Evidências têm se acumulado em favor da hipótese que a DE seja secundária a uma desordem vascular na maioria dos pacientes. Fatores de risco comuns para aterosclerose são prevalentes em pacientes com DE e a extensão (gravidade) da DE tem sido relacionada ao número e severidade destes fatores de risco (MIN et al., 2006; MONTORSI et al., 2006; WARD et al., 2008). Ainda, a prevalência de DE está aumentando em portadores de doenças vasculares como DAC (KLONER et al., 2003; MONTORSI; MONTORSI; SCHULMAN, 2003; SOLOMON; MAN; JACKSON, 2003), Diabetes (GAZZARUSO et al., 2004), Doença cerebrovascular (KORPELAINEN et al., 1998), Hipertensão e Doença Arterial Periférica (VIRAG; BOUJILLY; FRYDMAN, 1985; BURCHARDT et al., 2001). Finalmente, DE e Doença Vascular partilham de um similar envolvimento patogênico da via comum do óxido nítrico levando a um comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio (fase precoce) e anormalidades estruturais vasculares (fase tardia) (AZADZOI; SAENZ DE TEJADA, 1991; AZADZOI; GOLDSTEIN, 1992; SOLOMON; MAN; JACKSON, 2003). A ereção peniana é um evento vascular onde o óxido nítrico (ON) liberado pelo sistema parassimpático e pelas células endoteliais vasculares induzem

o relaxamento das células musculares lisas no corpo cavernoso e artérias cavernosas (FRANCAVILLA et al., 2005). Uma redução na atividade biológica do endotélio derivado do ON contribui como evento chave no curso da aterosclerose humana e da DE, ressaltando o papel da alteração endotelial na patogênese das duas condições.

A DE poderia ser considerada como uma manifestação clínica de doença (desordem) vascular afetando a circulação peniana; assim como a angina *pectoris* é uma manifestação clínica de desordem vascular afetando a circulação coronária. Por isso, há crescente opinião de que a DE possa funcionar como um indicador de DAC subclínica. Foi proposto um mecanismo fisiopatológico, “hipótese do tamanho arterial”, para explicar a associação entre DE e DAC (MONTORSI; MONTORSI; SCHULMAN, 2003; MONTORSI et al., 2005a; MONTORSI et al., 2005b). O conceito é baseado no modelo de que a exposição a fatores de risco levam seqüencial e uniformemente à disfunção endotelial de todo leito vascular, com espessamento das camadas íntima e média, e por último, estenose e obstrução com limitação de fluxo sanguíneo. O motivo pelo qual sintomas, raramente, se tornam clinicamente evidentes em diferentes leitos arteriais ao mesmo tempo é que, num dado paciente, vasos maiores (coronárias) são capazes de tolerar melhor uma mesma quantidade de placas se comparados a vasos menores (artérias penianas), sem induzir estenoses limitantes de fluxo. De acordo com este mecanismo, DE e DAC deveriam ser considerados como dois diferentes aspectos de uma mesma doença, com uma relação temporal entre elas, sendo que DE se manifesta mais precocemente do que DAC. Logo homens que tem como primeira queixa DE, poderiam se queixar mais raramente de DAC significativa, enquanto homens com DAC significativa deveriam, freqüentemente sofrer de DE concomitante.

A disfunção endotelial é a variável-chave na patogênese da aterosclerose e suas complicações, incluindo DE e DAC. É um fator contribuinte na gênese da isquemia miocárdica e Síndromes Coronárias Agudas (SCA) tanto em pacientes com DAC comprovada angiograficamente ou com vasos normais (BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003). Esta disfunção tem sido considerada um preditor independente de futuros eventos cardiovasculares, capaz de agregar valorosas informações prognósticas adicionais àquelas derivadas dos fatores de risco tradicionais (HALCOX et al., 2002). Testes para avaliação do endotélio das coronárias são invasivos e impraticáveis em larga escala, outros para avaliação não invasiva da função endotelial têm sido introduzidos e com resultados similares aos obtidos de forma invasiva, confirmando a disfunção endotelial como uma desordem sistêmica. Em estudo realizado por Kaiser et al. (KAISER et al., 2004) foi demonstrado comprometimento da resposta vascular em pacientes com DE e sem doença cardiovascular, sem fatores de risco maiores ou anormalidades cardíacas e vasculares. Estes resultados suportam o conceito da DE como marcador de um defeito vascular precoce que é, pelo menos em parte, não relacionado aos fatores de risco tradicionais e ocorre bem antes do desenvolvimento de outras evidentes doenças vasculares funcionais ou estruturais.

A DE tem sido considerada como manifestação subclínica, de uma grande disfunção vascular sistêmica. Embora, DE possa ser considerada um marcador de risco ou até mesmo um “Equivalente de Risco para DAC”, isto não está totalmente esclarecido. No entanto, tem-se sugerido considerar todos os homens com DE sob risco de doença cardiovascular, até prova em contrário (BILLUPS et al., 2005; KOSTIS et al., 2005). Estes mesmos autores concluem que DE é, definitivamente,

uma desordem/disfunção vascular e todo homem com DE deveria ser avaliado para DCV.

No presente estudo, pretendemos avaliar a relação entre DE e doença arterial coronariana, mais especificamente, determinar o papel da DE como manifestação sentinela e marcador de risco para DAC.

2 OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar o papel da disfunção erétil como manifestação sentinela e/ou marcador de risco para doença arterial coronariana

2.2. Específicos

- Investigar a associação entre disfunção erétil e doença arterial coronariana em pacientes atendidos em uma consulta médica de rotina.
- Descrever a cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil e da doença arterial coronariana nos pacientes apresentando estas duas condições médicas.
- Comparar a incidência cumulativa de doença arterial coronariana entre homens com e sem disfunção erétil.

3 JUSTIFICATIVA

Disfunção Erétil (DE) e Doença Arterial Coronária (DAC) têm fatores de risco comuns e, possivelmente, compartilham mecanismos na sua etiopatogenia. A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) vem aumentando em muitos países, inclusive no Brasil. Existem evidências sugerindo que DE é um marcador de doença arterial, incluindo DAC e Doença Cerebrovascular. Estudos epidemiológicos mostram uma estreita relação entre DE e doença vascular. Considerando-se que a possibilidade da intervenção precoce em DAC poderia impactar de forma importante, não só a mortalidade, mas também, desfechos como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM não fatal) e Insuficiência Cardíaca (IC), a identificação de manifestações sentinelas e marcadores de risco é uma estratégia que ajudaria na prevenção e redução, tanto dos custos do tratamento como da mortalidade por DCV em longo prazo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise secundária, utilizando dados coletados em dois projetos de pesquisa conduzidos em 2002-2003 e 2003-2004, intitulados “Projeto Avaliar” e “Projeto Ampliar”, respectivamente. Estes estudos de corte-transversal sobre a epidemiologia da DE incluíram uma amostra grande da população masculina em todas as regiões brasileiras, com o objetivo de estimar a prevalência de DE, além de investigar fatores de risco desta disfunção (Projeto Avaliar) e determinar o impacto da DE na qualidade de vida dos homens afetados (Projeto Ampliar). Os projetos foram concebidos e coordenados pela equipe do Laboratório de Epidemiologia Molecular e Bioestatística (LEMB) da Fundação Oswaldo Cruz da Bahia. A metodologia empregada em ambos os projetos foi semelhante, conforme descrito detalhadamente a seguir:

4.1 Locais de Estudo

Ambulatórios e consultórios médicos de mais de 350 cidades em todos estados brasileiros (exceto Acre, Amapá e Roraima) no Projeto Avaliar e em todos os estados brasileiros no Projeto Ampliar.

4.2 Período

O período da coleta de dados foi no Projeto Avaliar de agosto/2002 a janeiro/2003 e no Projeto Ampliar de novembro/2003 a março/2004.

4.3 População *do Estudo*

Nos dois projetos os participantes foram recrutados utilizando-se a seguinte estratégia: oito mil médicos, incluindo generalistas e especialistas, foram instados a

selecionar uma amostra consecutiva de 20 pacientes atendidos para uma consulta médica nos seus respectivos consultórios ou ambulatórios.

4.4 Critérios de Inclusão

Pacientes do sexo masculino com 18 anos ou mais, atendidos para uma consulta médica de rotina.

4.5 Critérios de Exclusão

Pacientes com problemas de comunicação/expressão, ou que não consentiram ser entrevistados.

4.6 Desenho do Estudo

Corte-transversal.

4.7 Coleta de Dados

As informações foram colhidas através de um questionário padronizado, cuja aplicação durava de 10 a 15 minutos. O instrumento de coleta era composto por questões sobre dados sócio-demográficos (idade, profissão, religião, etc.), hábitos de vida e saúde em geral. Conforme recomendado para inquéritos epidemiológicos, a presença de algumas condições médicas foi identificada por auto-relato, onde os participantes informavam se já haviam recebido, de algum médico, diagnóstico das seguintes condições: hipertensão arterial, diabetes, depressão, problemas da próstata (hiperplasia benigna ou câncer), hipercolesterolemia e doença arterial coronariana. Caso afirmativo, os pacientes eram indagados se estavam recebendo

algum tratamento para aquela condição e qual a idade deles quando o problema foi diagnosticado.

Quanto à avaliação da presença de DE, utilizamos uma pergunta isolada, onde os indivíduos eram instados a escolher a categoria que melhor lhes descrevia, entre as seguintes: sempre, geralmente, às vezes ou nunca capaz de obter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual. As respostas foram usadas para classificar os participantes em uma das seguintes categorias: nenhum, mínimo, moderado ou completo grau de DE, respectivamente. Na presença de algum grau de DE, os participantes também eram questionados sobre a idade que tinham quando surgiu o problema. Portanto, a presença de DE foi avaliada pelo próprio indivíduo através de uma questão única, derivada diretamente da definição de DE proposta na conferência do Grupo de Consenso em Impotência no NIH (Nih consensus conference. Impotence. Nih consensus development panel on impotence, 1993). A validação estatística desta abordagem de classificação de DE foi estabelecida no instrumento de calibração do MMAS (FELDMAN, 1994). Além disso, Derby et al. (DERBY et al., 2000a) demonstraram que o uso de uma única questão de auto-avaliação para DE tem boa correlação com dois índices bem estabelecidos para a avaliação de DE, o Índice Internacional de Função Erétil (ROSEN et al., 1997) e o Inventário Breve de Função Sexual Masculina (O'LEARY et al., 1995).

4.8 Análise Estatística

Os bancos de dados dos dois projetos (Avaliar e Ampliar) foram fundidos para formar o banco final utilizado na análise dos dados. Em seguida, a associação entre DE e DAC foi investigada através de análise geral ou estratificada de acordo com outro(s) potencial(is) fator(es) de risco. Foram estimadas medidas de associação

(razão de “odds” da prevalência) com respectivos intervalos de confiança de 95%. Além disso, foi feita análise multivariada através de regressão logística. Modelos completos foram construídos e as variáveis sem significância estatística ($p > 0,2$) eliminadas num algoritmo de eliminação retrógrada, a partir da menos significante, até atingir o modelo final, com exceção da idade e das variáveis indicadoras de doenças associadas que foram mantidas obrigatoriamente no modelo.

A cronologia do surgimento dos sintomas da DE e da DAC foi analisada computando-se a diferença entre as idades do início da DE e da DAC. Assim, valores negativos nesta diferença indicam o número de anos que o começo da DE antecedeu o início da DAC. De maneira análoga, valores positivos indicam quantos anos o surgimento da DE sucedeu o começo da DAC. E, finalmente, quando a DE e a DAC surgiram ao mesmo tempo esta diferença será igual a zero.

4.9 Considerações Éticas

A análise dos dados e todos os testes foram realizados sem conhecimento da identidade dos participantes no estudo por parte da equipe de investigadores, uma vez que o banco de dados não continha nome ou outras informações que permitissem a identificação dos pacientes. Dessa maneira, garantiu-se a privacidade dos indivíduos incluídos no estudo. As informações coletadas foram usadas somente para a finalidade do estudo e os resultados serão divulgados em periódicos científicos da área.

Todos os indivíduos convidados a participar do estudo foram informados por escrito sobre os propósitos da pesquisa e os procedimentos envolvidos. Somente foram incluídos no estudo, após consentirem em participar da pesquisa.

5 RESULTADOS

No total, foram avaliados 148.685 pacientes, 71.503 no Projeto Avaliar e 77.182 no Projeto Ampliar. As principais características e condições médicas dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1. A faixa etária de 50 a 59 anos foi a frequente, mais da metade dos pacientes (56,4%) tinha 50 anos ou mais. Aproximadamente dois terços dos pacientes reportou ter cor branca e quase três quartos tinha escolaridade igual ao segundo grau ou superior. Quanto às condições médicas, hipertensão arterial (34,4%), hipercolesterolemia (21,7%) e diabetes mellitus (16,4%) foram os diagnósticos mais comumente relatados pelos pacientes, enquanto doença coronariana foi reportada por 8,1% dos participantes.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e condições médicas em 148.685 pacientes do sexo masculino nos Projetos Avaliar (2002-2003) e Ampliar (2003-2004), Brasil.

	Projeto Avaliar (n=71.503)	Projeto Ampliar (n=77.182)	Total (n=148.685)
Faixa etária (em anos)	%	%	%
18 a 29	8,0	5,9	6,9
30 a 39	15,6	12,4	13,9
40 a 49	23,7	22,0	22,8
50 a 59	26,6	26,9	26,7
60 a 69	18,3	22,6	20,6
≥ 70	7,8	10,2	9,1
Estado civil			
Casado ou morando com companheira	70,3	69,7	70,0
Solteiro	13,4	10,7	12,0
Divorciado	10,5	12,4	11,5
Viúvo	5,8	7,2	6,5
Etnia			
Branca	68,9	68,8	68,8
Parda	19,0	18,8	18,9
Negra	9,9	10,4	10,2
Amarela	1,9	1,9	1,9
Outra	0,3	0,1	0,2
Educação			
1º Grau ou menos	26,7	23,8	25,2
2º Grau (completo ou não)	38,4	37,9	38,1
Superior (completo ou não)	34,9	38,3	36,7
Religião			
Católica	70,9	-	-
Evangélica / Protestante	16,3	-	-
Espírita	6,1	-	-
Ateu	5,1	-	-
Outra	1,6	-	-
Condição Médica			
Hipertensão Arterial	31,1	37,1	34,4
Hipercolesterolemia	18,2	25,0	21,7
Diabetes mellitus	14,1	18,6	16,4
Hipertrofia benigna da próstata	8,8	9,8	9,3
Depressão	8,7	9,8	9,3
Doença Arterial Coronariana	7,0	9,2	8,1

A distribuição de frequência das especialidades dos médicos que recrutaram os pacientes neste estudo é apresentada na Figura 4. As especialidades mais comuns entre os profissionais que incluíram pacientes, tanto no Projeto Avaliar como no Projeto Ampliar, foram clínica médica (43%), cardiologia (20%) e urologia (17%).

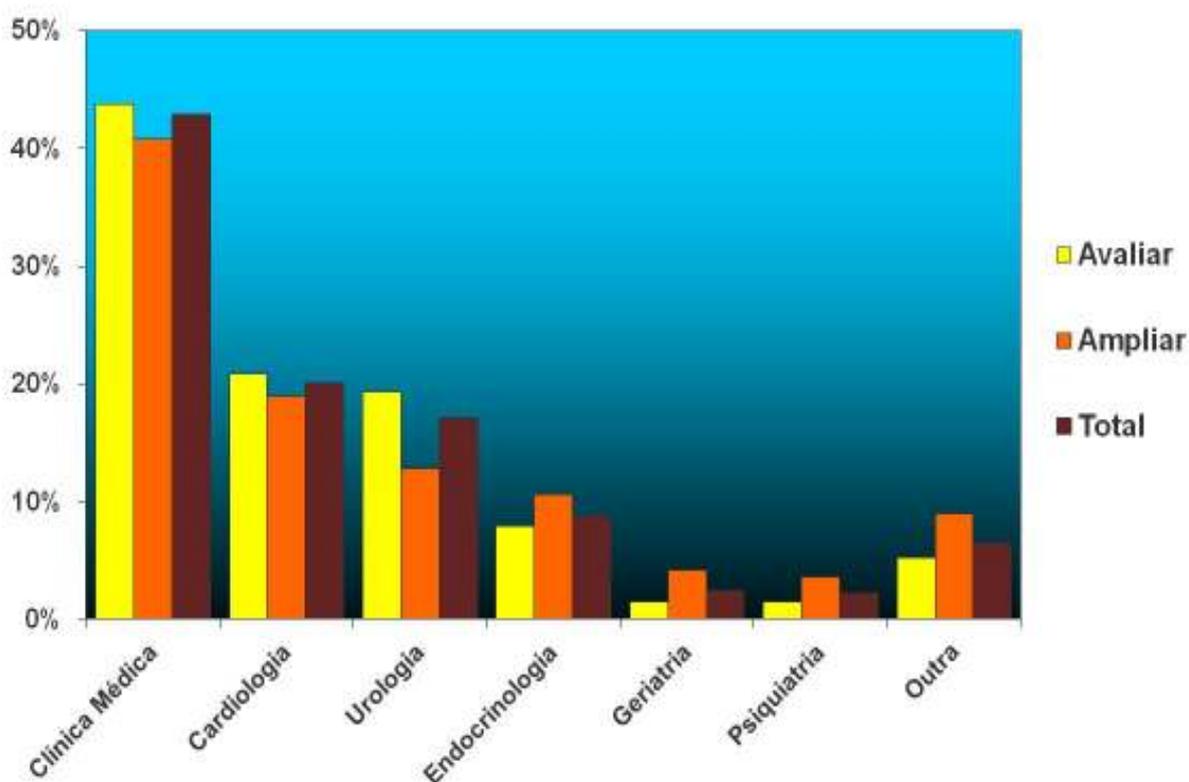


Figura 4 – Distribuição das especialidades médicas dos profissionais que recrutaram os pacientes para o estudo.

A prevalência de disfunção erétil de acordo com a idade em homens participando do Projeto Avaliar, Ampliar e no total da população de estudo é apresentado nas Figuras 5, 6 e 7, respectivamente. Nossos dados mostram uma associação direta entre esta disfunção sexual e a idade, não só a frequência mas a severidade da disfunção aumentam com idade. Algum grau de disfunção erétil estava presente em 22,1% dos homens com menos de 30 anos, passando a 90,2% naqueles com 70 anos ou mais. Comparando-se as mesmas faixas etárias, a prevalência de disfunção erétil completa aumenta em 17 vezes, passando de 1,7% a 29,2%, enquanto a prevalência de disfunção erétil moderada aumenta aproximadamente 6 vezes (8,7% vs. 48,4%).

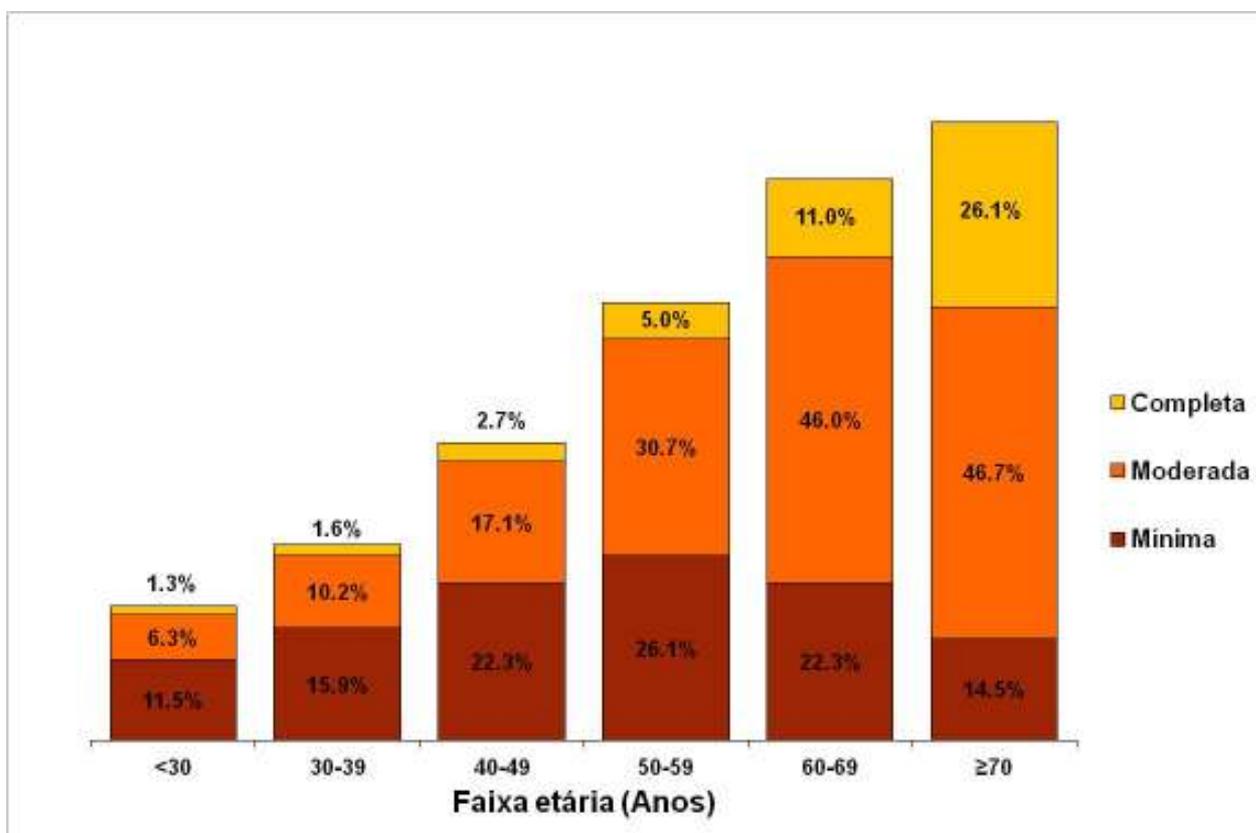


Figura 5 – Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 70.389 pacientes no Projeto Avaliar, Brasil, 2002-2003.

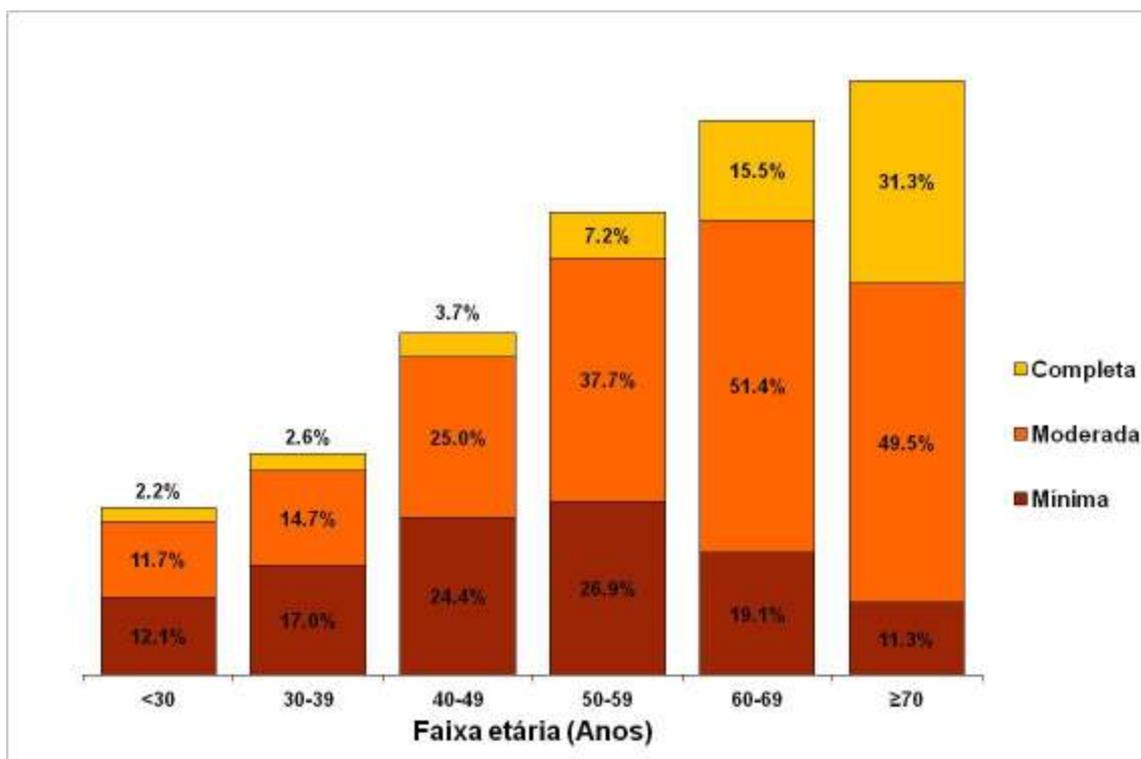


Figura 6 – Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 75.858 pacientes no Projeto Ampliar, Brasil, 2003-2004.

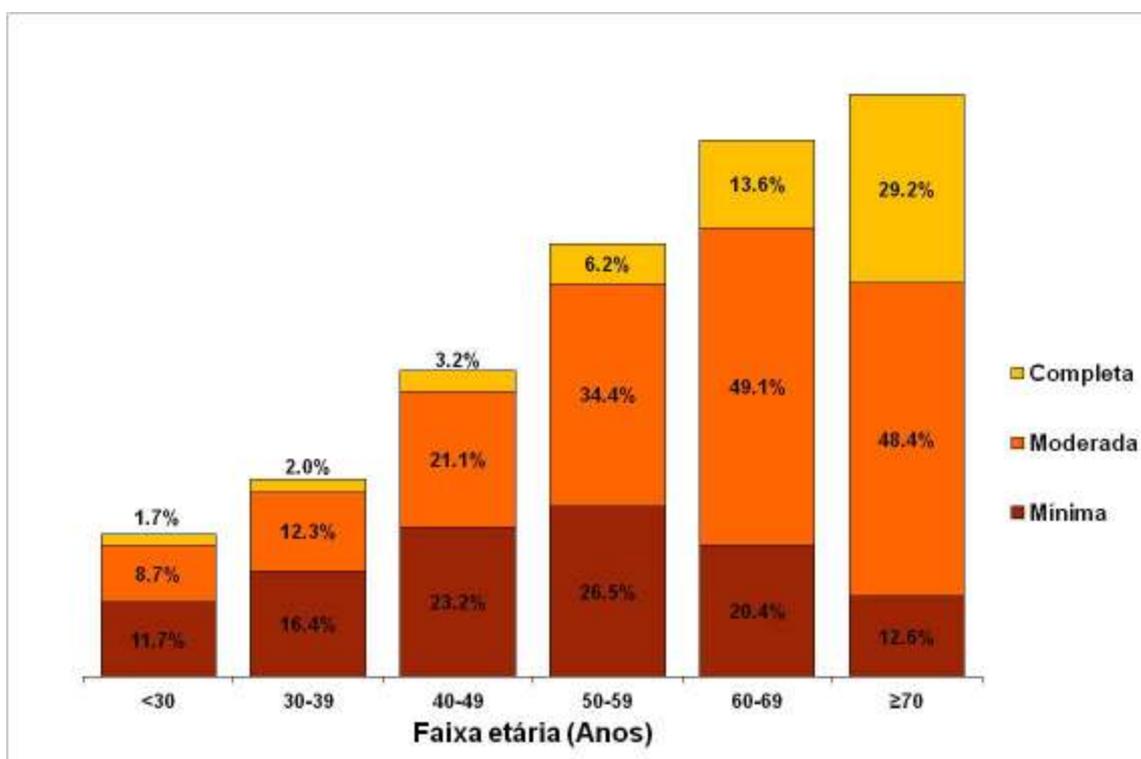


Figura 7 – Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 148.685 pacientes nos Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.

A Figura 8 apresenta a prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a idade em homens participando dos Projetos Avaliar, Ampliar e no total da população de estudo. Nossos resultados também mostram uma associação direta entre doença coronariana e idade. Doença arterial coronariana foi reportada em apenas 1,2% dos homens com menos de 30 anos, passando a 22,8% naqueles com 70 anos ou mais. Portanto, um aumento de quase 20 vezes, o crescimento não é uniformemente distribuído nas diferentes faixas etárias, sendo menor entre homens com idade menor do que 30 anos comparados aqueles com 40 a 49 anos e acentuando-se a partir desta faixa.

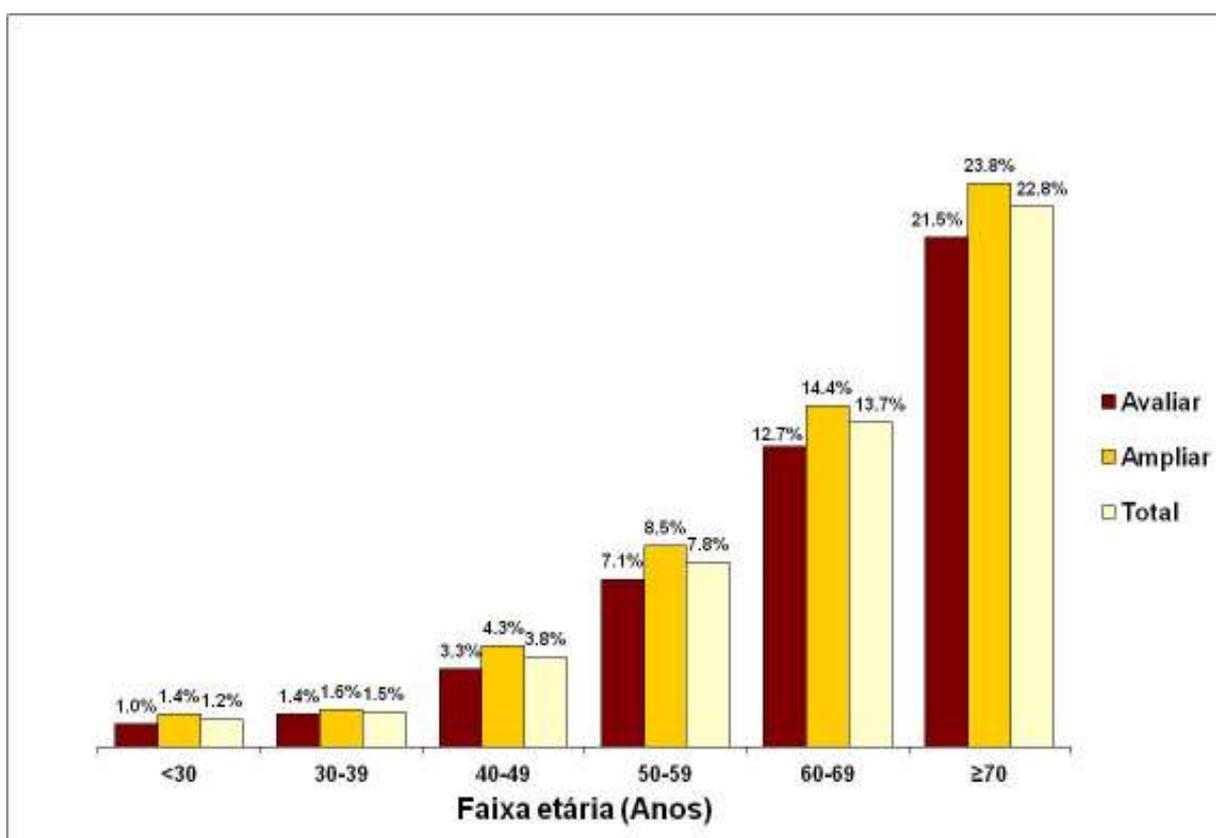


Figura 8 – Prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a idade em 148.685 pacientes nos Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.

A prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a presença de disfunção erétil em homens no total da população de estudo é apresentada na Figura 9. Doença arterial coronariana foi reportada em 11,3% dos homens com disfunção erétil, comparado a 3,6% naqueles sem esta disfunção ($p < 0,001$).

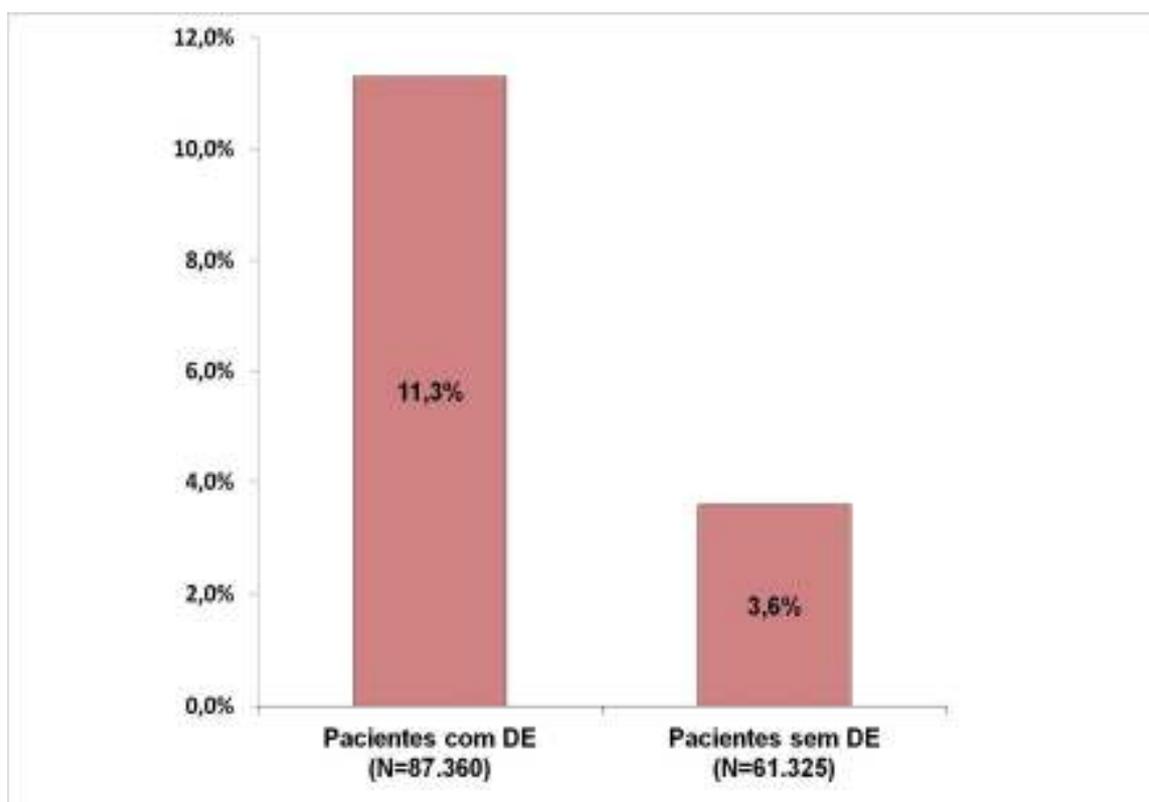


Figura 9 – Prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a presença de disfunção erétil em 148.685 pacientes nos Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.

A investigação da associação entre disfunção erétil e algumas condições médicas avaliadas na população de estudo é apresentada na Tabela 2, onde os resultados da análise crua e da análise de regressão logística ajustada para a idade e para a presença de co-morbidades são listados. Todas as associações testadas foram significativas estatisticamente, entretanto, a magnitude da associação diminuiu após o ajuste para idade e, em alguns casos, depois da análise multivariada, exceto para a associação entre depressão e disfunção erétil, onde ocorreu o contrário. As condições médicas mais fortemente associadas à disfunção erétil foram câncer de próstata (OR=3,46), depressão (OR=2,59) e diabetes mellitus (OR=2,57). A razão de "odds" entre doença arterial coronariana e disfunção erétil foi de 1,33 (IC 95% 1,27-1,39).

Tabela 2 – Resultados da análise simples e ajustada para idade, razão da prevalência de “odds” comparando disfunção erétil moderada ou completa com disfunção mínima ou ausente (Projeto Avaliar + Projeto Ampliar), Brasil, 2002-2004.

	OR (I.C. 95%) [†]					
	Não ajustada		Ajustada para idade		Multivariada	
<u>Condições Médicas</u>						
Doença do Coração	3,26	(3,13 – 3,39)***	1,73	(1,66 – 1,81)***	1,33	(1,27 – 1,39)***
Câncer de próstata	7,32	(6,55 – 8,18)***	3,43	(3,05 – 3,86)***	3,46	(3,07 – 3,90)***
Depressão	2,30	(2,22 – 2,39)***	2,67	(2,56 – 2,78)***	2,59	(2,49 – 2,70)***
Diabetes mellitus	4,04	(3,92 – 4,16)***	2,80	(2,71 – 2,89)***	2,57	(2,49 – 2,66)***
HBP	4,02	(3,87 – 4,18)***	1,57	(1,51 – 1,64)***	1,48	(1,42 – 1,55)***
Hipertensão Arterial	2,70	(2,64 – 2,76)***	1,59	(1,55 – 1,63)***	1,35	(1,31 – 1,38)***
Hipercolesterolemia	1,91	(1,86 – 1,96)***	1,40	(1,36 – 1,44)***	1,10	(1,06 – 1,13)***

HBP= Hiperplasia benigna de próstata

[†] Intervalo de confiança de 95%;

***p<0,001.

A descrição da cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil e das demais condições médicas avaliadas, quando presentes concomitantemente nos pacientes, é apresentada nas Tabelas 3, 4 e 5, para os participantes no Projeto Avaliar, no Projeto Ampliar e no total da população do estudo, respectivamente. O padrão temporal observado foi semelhante nas amostras de ambos os projetos. O diagnóstico de diabetes mellitus e o de hipertensão arterial ocorreram antes do diagnóstico de disfunção erétil em 60,2% e 63,3% dos pacientes, respectivamente. Em média, o diagnóstico de diabetes precedeu o de disfunção erétil em 7,6 anos, enquanto o de hipertensão arterial antecedeu o de disfunção erétil em 8,0 anos.

Aproximadamente, 50% dos diagnósticos de doença arterial coronariana e de hipercolesterolemia ocorreram antes do diagnóstico de disfunção erétil, enquanto a outra metade aconteceu ao mesmo tempo ou depois do diagnóstico da disfunção. O diagnóstico de depressão e o de hipertrofia benigna de próstata só precederam o diagnóstico de disfunção erétil em cerca de um quarto dos casos, na maior parte dos pacientes, a disfunção sexual surgiu ao mesmo tempo ou depois das condições acima. Por fim, o diagnóstico de câncer de próstata e o de disfunção erétil foram feitos ao mesmo tempo na maioria dos pacientes (56,6%), apenas em 7,7% dos casos o diagnóstico do câncer precedeu o da disfunção e o oposto aconteceu em 35,7% dos casos.

Tabela 3 – Cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar, Brasil, 2002-2003.

Condição Médica	N (%)	Média (em anos)	Mediana (em anos)
Diabetes			
Precedeu DE	3334 (61,0)	8,1	6
Ao mesmo tempo*	1309 (24,0)	0	0
Após DE	817 (15,0)	5,6	4
Hipertensão			
Precedeu DE	6564 (63,8)	8,4	7
Ao mesmo tempo*	2305 (22,4)	0	0
Após DE	1418 (13,8)	5,5	4
Doença do Coração			
Precedeu DE	1366 (53,5)	6,7	5
Ao mesmo tempo*	416 (16,3)	0	0
Após DE	770 (30,2)	7,8	3
Hipercolesterolemia			
Precedeu DE	2673 (48,8)	7,3	5
Ao mesmo tempo*	1631 (29,8)	0	0
Após DE	1173 (21,4)	5,3	4
Depressão			
Precedeu DE	816 (32,6)	7,2	5
Ao mesmo tempo*	962 (38,5)	0	0
Após DE	722 (28,9)	5,6	4
Hipertrofia benigna de prostate			
Precedeu DE	920 (28,4)	5,6	5
Ao mesmo tempo*	1172 (36,2)	0	0
Após DE	1147 (35,4)	5,5	4
Câncer de prostate			
Precedeu DE	46 (10,2)	5,2	4
Ao mesmo tempo*	258 (57,1)	0	0
Após DE	148 (32,7)	4,9	3

* No mesmo ano.

Tabela 4 – Cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Ampliar, Brasil, 2003-2004.

Condição Médica	N (%)	Média (em anos)	Mediana (em anos)
Diabetes			
Precedeu DE	6600 (59,8)	7,4	6
Ao mesmo tempo*	2741 (24,9)	0	0
Após DE	1685 (15,3)	5,5	5
Hipertensão			
Precedeu DE	12767 (63,0)	7,8	6
Ao mesmo tempo*	4850 (23,9)	0	0
Após DE	2661 (13,1)	5,3	4
Doença do Coração			
Precedeu DE	2682 (49,8)	6,2	5
Ao mesmo tempo*	993 (18,4)	0	0
Após DE	1717 (31,8)	4,8	4
Hipercolesterolemia			
Precedeu DE	6374 (49,4)	7,1	5
Ao mesmo tempo*	3732 (28,9)	0	0
Após DE	2800 (21,7)	5,5	4
Depressão			
Precedeu DE	1242 (23,4)	6,4	5
Ao mesmo tempo*	2343 (44,0)	0	0
Após DE	1732 (32,6)	5,5	4
Hipertrofia benigna de prostate			
Precedeu DE	1551 (25,4)	5,5	5
Ao mesmo tempo*	2103 (34,3)	0	0
Após DE	2463 (40,3)	5,6	4
Câncer de prostate			
Precedeu DE	75 (6,7)	4,2	3
Ao mesmo tempo*	630 (56,4)	0	0
Após DE	413 (36,9)	5,2	4

* No mesmo ano.

Tabela 5 – Cronologia do início os sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.

Condição Médica	N	(%)	Média (em anos)	Mediana (em anos)
Diabetes				
Precedeu DE	9934	(60,2)	7,6	6
Ao mesmo tempo*	4050	(24,6)	0,0	0
Após DE	2502	(15,2)	5,6	4
Hipertensão				
Precedeu DE	19331	(63,3)	8,0	6
Ao mesmo tempo*	7155	(23,4)	0,0	0
Após DE	4079	(13,3)	5,4	4
Doença do Coração				
Precedeu DE	4048	(51,0)	6,4	5
Ao mesmo tempo*	1409	(17,7)	0,0	0
Após DE	2487	(31,3)	4,8	4
Hipercolesterolemia				
Precedeu DE	9047	(49,2)	7,2	5
Ao mesmo tempo*	5363	(29,2)	0,0	0
Após DE	3973	(21,6)	5,4	4
Depressão				
Precedeu DE	2058	(26,3)	6,7	5
Ao mesmo tempo*	3305	(42,3)	0,0	0
Após DE	2454	(31,4)	5,6	4
Hipertrofia benigna de prostate				
Precedeu DE	2471	(26,4)	5,5	5
Ao mesmo tempo*	3275	(35,0)	0,1	0
Após DE	3610	(38,6)	5,6	4
Câncer de prostate				
Precedeu DE	121	(7,7)	4,6	3
Ao mesmo tempo*	888	(56,6)	0,0	0
Após DE	561	(35,7)	5,1	4

* No mesmo ano.

Na Figura 10, faz-se uma representação gráfica da descrição cronológica dos sintomas de disfunção erétil e das demais condições médicas apresentadas nas Tabelas 3, 4 e 5.

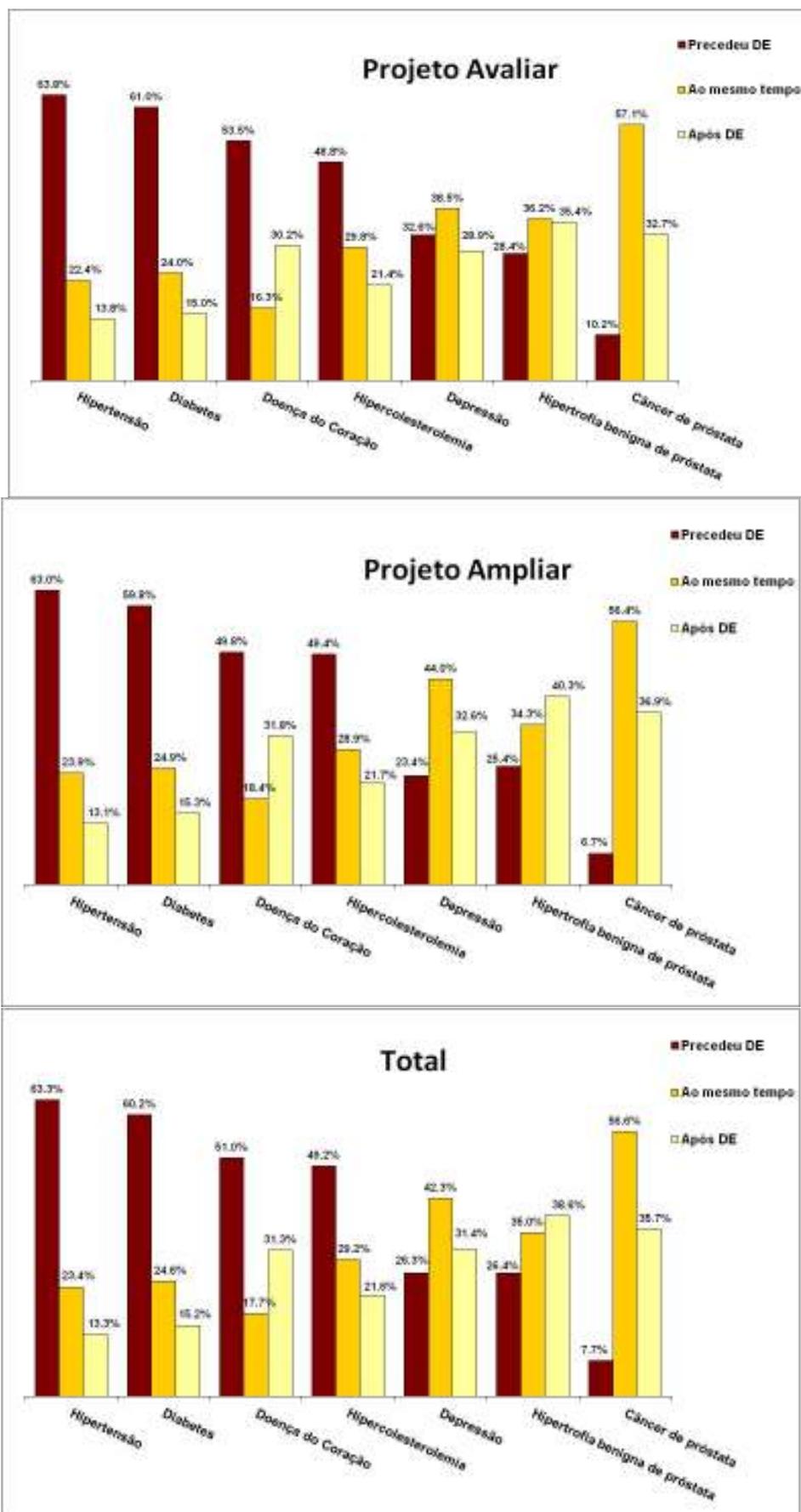


Figura 10 – Cronologia do início os sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004

A incidência cumulativa de doença arterial coronariana em homens de acordo com o diagnóstico de disfunção erétil na população total do Projeto Avaliar e Projeto Ampliar é apresentada na Figura 11. A coorte de homens que tiveram o diagnóstico de disfunção erétil tem uma incidência significativamente maior de doença arterial coronariana comparada à coorte masculina sem disfunção erétil.

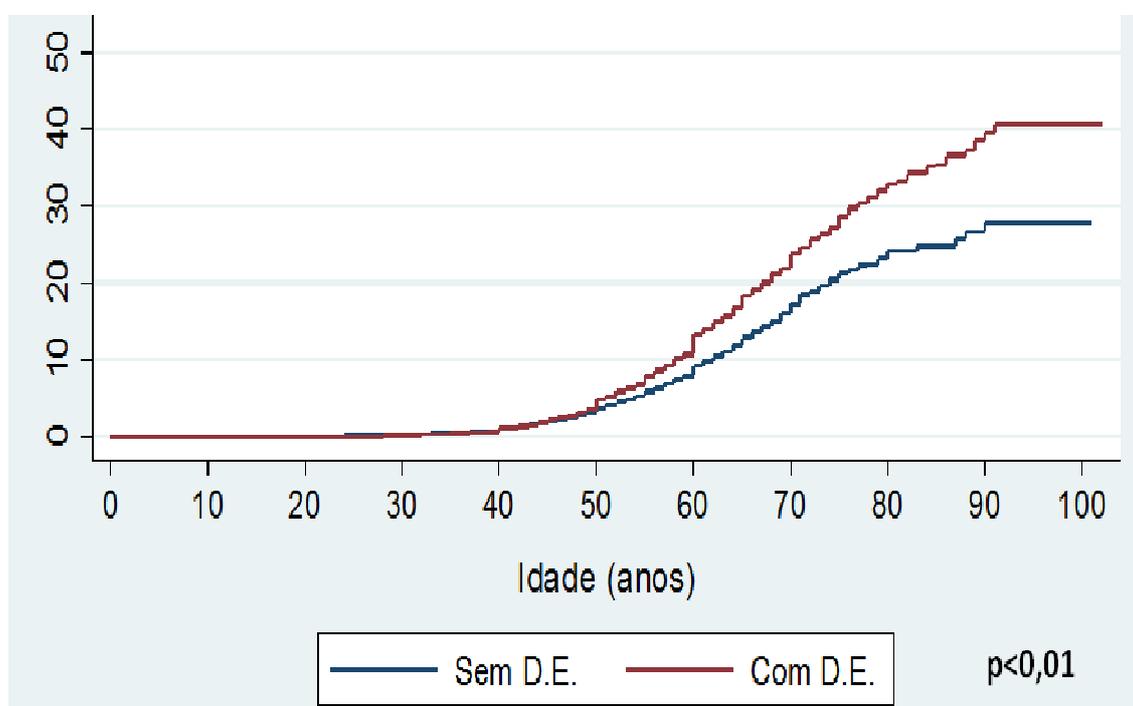


Figura 11 – Incidência cumulativa de doença arterial coronariana em homens de acordo com o diagnóstico de disfunção erétil (DE), Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.

6 DISCUSSÃO

Este é o maior inquérito epidemiológico de âmbito nacional sobre disfunção erétil e condições médicas comuns em homens com 18 anos ou mais já realizado no Brasil. Conforme esperado numa amostra recrutada em serviços de saúde, a prevalência de disfunção erétil (58,8%) e de doença arterial coronariana (8,1%) foi maior do que as respectivas estimativas encontradas em estudos de base populacional (LASLETT et al.; FELDMAN et al., 1994; LAUMANN; PAIK; ROSEN, 1999; MOREIRA et al., 2002b; NICOLSI et al., 2004a; LAUMANN et al., 2009).

A prevalência de disfunção erétil foi significativamente associada à idade, consistentemente com estudos epidemiológicos prévios no Brasil e em outras partes do mundo (LAUMANN; PAIK; ROSEN, 1999; MOREIRA et al., 2001; NICOLSI et al., 2004a). De maneira semelhante, a prevalência de doença arterial coronariana aumentou com a idade, conforme também demonstrado previamente (KHOT et al., 2003). Todas as condições médicas analisadas neste estudo foram associadas significativamente com disfunção erétil, entretanto, estas condições (diabetes, doença arterial coronariana, dislipidemia, hipertensão arterial, hipertrofia benigna e câncer de próstata) também são fortemente associadas com idade. Isto torna imperativo que seja feita uma análise ajustada para idade, sempre que a possível associação entre qualquer uma delas e disfunção erétil seja cogitada. De fato, as estimativas cruas, ou não ajustadas, da força da associação entre as diversas condições médicas estudadas e disfunção erétil modificaram-se após realizarmos o ajuste para idade.

Além disso, algumas das condições médicas estudadas compartilham outros fatores de risco, portanto, é necessário controlar estas possíveis variáveis de

confundimento através de análise multivariada como realizado no nosso estudo. As medidas da força de associação produzidas e apresentadas no presente trabalho representam, portanto, estimativas imparciais e sem potenciais vieses introduzidos pelo confundimento de variáveis como idade e presença de outras doenças ou fatores de risco. A associação entre doença arterial coronariana e disfunção erétil encontrada na nossa amostra, OR=1,33 (IC 95% 1,27-1,39), além de ter sido significativa estatisticamente, é improvável ter resultado da confusão ou mistura de efeitos.

Entre os participantes que apresentaram disfunção erétil e doença arterial coronariana, cerca de metade reportou que os sintomas da disfunção erétil apareceram ao mesmo tempo ou precederam o diagnóstico de doença arterial coronariana. Portanto, neste contingente, a disfunção sexual foi uma manifestação sentinela da doença coronariana. Na outra metade, o diagnóstico de doença arterial coronariana antecedeu os sintomas de disfunção erétil. Em dois terços dos homens num estudo com 300 pacientes atendidos com dor torácica aguda, a disfunção erétil precedeu o início da doença arterial coronariana (MONTORSI et al., 2003). Alguns autores estimam que o tempo entre o início dos sintomas de disfunção erétil e o surgimento dos sintomas de doença arterial coronariana seja de 2 a 3 anos (MONTORSI et al., 2006; BAUMHAKEL; BOHM, 2007; HODGES et al., 2007). Em nosso estudo, doença arterial coronariana precedeu os sintomas de disfunção erétil em até 50% dos casos. É possível que imprecisão na informação das datas de início dos sintomas tenha distorcido nossos resultados. Também não podemos descartar que tenha ocorrido viés de rememoração devido a maior acurácia ao reportar o início de uma condição de início geralmente mais agudo e com maior gravidade médica como doença arterial coronariana em comparação

com a disfunção erétil. Esta disfunção tem início mais insidioso e difícil de precisar, por isso seu começo é frequentemente reportado como mais recente pela influência dos sintomas experimentados pelos pacientes no presente.

O diagnóstico de diabetes e hipertensão arterial foi mais frequentemente realizado antes do início dos sintomas de disfunção erétil. É plausível que as alterações vasculares induzidas por ambas as condições levem, cumulativamente, ao comprometimento da circulação peniana, resultando em diferentes graus de disfunção erétil posteriormente ao diagnóstico estas condições médicas (FELDMAN et al., 1994; BURCHARDT et al., 2000; GIULIANO et al., 2004).

O contrário foi observado em relação ao diagnóstico de depressão e ao diagnóstico de hipertrofia benigna de próstata, que ocorreram infreqüentemente antes do aparecimento da disfunção erétil e na maioria das vezes eram feitos ao mesmo tempo ou depois do surgimento da disfunção sexual. A associação entre depressão e disfunção erétil é descrita nas duas direções, isto é, tanto a depressão pode levar a disfunção erétil, classificada como psicogênica, como o advento de disfunção erétil pode acarretar quadros de depressão (NICOLOSI et al., 2004b; MAKHLOUF; KPARKER; NIEDERBERGER, 2007; SHIRI et al., 2007). A segunda situação é mais comum e, provavelmente, pode explicar os nossos achados. A prevalência de hiperplasia benigna de próstata aumenta com a idade, semelhantemente ao que acontece com a prevalência da disfunção erétil, entretanto, estudos epidemiológicos sugerem que ocorra mais tardiamente, por isso seria diagnosticada mais freqüentemente após o surgimento dos sintomas da disfunção sexual (DONNELL).

Por fim, o diagnóstico de câncer de próstata foi realizado mais da metade das vezes ao mesmo tempo em que os sintomas da disfunção erétil começaram.

Os tratamentos utilizados para o câncer de próstata, seja a cirurgia de prostatectomia radical ou o bloqueio hormonal, têm como evento adverso comum a disfunção erétil (STANFORD et al., 2000; SIEGEL et al., 2001). Assim, o maior número de ocorrências desta disfunção juntamente com o diagnóstico de câncer de próstata deve ser o reflexo das consequências imediatas dos tratamentos deste tipo de câncer.

A construção de duas coortes de acordo com a presença ou não de disfunção erétil, permitiu-nos comparar retrospectivamente a incidência cumulativa de doença arterial coronariana nos dois grupos. Nossos resultados sugerem que homens que desenvolvem disfunção erétil têm também maior chance de apresentar doença arterial coronariana. As curvas de incidência começam a se separar nos homens na 5a. década de vida e a diferença vai se acentuando em homens mais velhos. Disfunção erétil e doença arterial coronariana têm uma relação estreita, já que ambas as condições são consequência da disfunção endotelial, levando a limitações no fluxo sanguíneo (CHIURLIA et al., 2005; VLACHOPOULOS et al., 2007). Além disso, disfunção erétil e doença arterial coronariana têm muitos fatores de risco em comum como tabagismo, dislipidemia, obesidade e sedentarismo (JOHANNES et al., 2000). Estudos identificando a associação entre severidade da disfunção erétil e a extensão das lesões da doença arterial coronariana ao exame angiográfico, reforçam a associação entre disfunção erétil e aterosclerose clinicamente manifesta e sugerem que homens com disfunção erétil sejam considerados sob risco aumentado de doença arterial coronariana (KIRBY et al., 2001; MONTORSI et al., 2003; ROUMEGUERE et al., 2003; SHABBIR; MIKHAILIDIS; MORGAN, 2004; CHIURLIA et al., 2005; MIN et al., 2006).

Nossos resultados não permitem explicar porque uma doença vascular no pênis pode se manifestar clinicamente antes de uma doença vascular no coração. Outros estudos devem ser realizados com este objetivo. Tem sido sugerido que a tendência do começo dos sintomas de disfunção erétil em preceder o começo dos sintomas de doença vascular em outros sítios se deva ao fato dos vasos penianos terem um calibre menor do que em outras partes do corpo, portanto, manifestariam mais precocemente sinais de limitações no fluxo de sangue (KIRBY et al., 2001). A dependência crítica de óxido nítrico para o rápido aumento do influxo arterial e para a prevenção do fluxo de saída venoso observada no processo de ereção peniana é maior comparativamente a outros leitos vasculares, isto pode ser uma explicação para a maior susceptibilidade deste sistema a deficiências no mecanismo vasodilatador mediado por óxido nítrico. Estudos prospectivos poderão ser úteis para responder estas questões de maneira mais adequada.

Limitações e Méritos

A principal limitação deste estudo é que por força do desenho empregado (corte-transversal), não é possível determinar a temporalidade dos eventos avaliados de maneira definitiva. Assim a cronologia dos fatos estudados, como a data do diagnóstico das condições médicas avaliadas e a data do início dos sintomas de disfunção erétil, foi determinada com base nas informações dos participantes e depende da capacidade e precisão na rememoração dos mesmos. Por fim, a seleção de uma amostra de pacientes em clínicas e ambulatórios médicos não permite extrapolar as estimativas de prevalência da DE para a população geral. Entretanto, a investigação dos fatores correlatos desta disfunção não é necessariamente comprometida pelo uso deste tipo de amostra.

Entre os méritos deste trabalho estão o tamanho e a representatividade da amostra, que incluiu pacientes de mais de 350 cidades em todos os estados brasileiros. O enorme poder estatístico conferido por uma amostra composta por dezenas de milhares de indivíduos permitiu-nos explorar associações de pequena magnitude, que eram comumente objeto de erro tipo II (falso-negativo) em inquéritos epidemiológicos anteriores. Acima de tudo, o tamanho da nossa amostra, juntamente com a mensuração de grande número de variáveis, possibilitou realizar um formidável controle das variáveis de confusão e estimar medidas de associação com precisão (independente da influência de outros fatores de risco relacionados). A avaliação da presença de disfunção erétil pelo próprio indivíduo em termos de uma questão única, derivada diretamente da definição de disfunção erétil enunciada na conferência do Grupo de Consenso em Impotência no *National Institutes of Health*, permite a comparação dos nossos resultados com a maioria dos estudos epidemiológicos realizados sobre disfunção erétil. A estratégia profissional e a garantia de confidencialidade na coleta de informações sobre disfunção erétil minimizaram a possibilidade de viés de informação e observação. Além disso, a avaliação da presença de doenças pelo(a) médico(a) do paciente possibilitou que doenças comumente assintomáticas ou oligossintomáticas (como hipertensão, dislipidemias, etc.) não fossem substancialmente subnotificadas, prevenindo erros de classificação não diferenciados e atenuação das medidas de associação estimadas.

7 CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

Nossos dados sugerem que disfunção erétil pode ser um marcador, manifestação "sentinela", de doença arterial coronariana. Numa fração substancial

dos pacientes com ambas as condições, a disfunção erétil surgiu ao mesmo tempo ou antes do diagnóstico de doença arterial coronariana. Indivíduos com disfunção erétil têm maior incidência de doença arterial coronariana.

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos EUA, onde responde por cerca de 40% de todas as mortes. Além disso, em homens, 50% das mortes por doença arterial coronariana ocorrem em indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular. No Brasil, mudanças demográficas marcantes nas últimas décadas levaram a uma transição epidemiológica onde as doenças cardiovasculares ultrapassaram em número e importância as doenças infecciosas e outras doenças crônicas.

As implicações dos nossos resultados, diante do exposto acima, são:

- Deve-se enfatizar a importância da investigação de rotina da função erétil nas visitas médicas em qualquer especialidade, e
- Em homens apresentando disfunção erétil, deve-se investigar a presença de outros fatores de risco para doença arterial coronariana e, conforme as circunstâncias, tratá-los ou introduzir medidas de redução/controle de risco, conforme as recomendações e diretrizes específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSSON, K.; STIEF, C. Penile erection and cardiac risk: Pathophysiologic and pharmacologic mechanisms. **Am J Cardiol**, v. 86, n. 2A, p. 23F-26F, 2000.

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

AZADZOI, K. M.; GOLDSTEIN, I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: The development of an animal model. **J Urol**, v. 147, n. 6, p. 1675-1681, 1992.

AZADZOI, K. M.; SAENZ DE TEJADA, I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. **J Urol**, v. 146, n. 1, p. 238-240, 1991.

BACON, C. G. et al. Sexual function in men older than 50 years of age: Results from the health professionals follow-up study. **Ann Intern Med**, v. 139, n. 3, p. 161-168, 2003.

BAUMHAKEL, M.; BOHM, M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. **Int J Clin Pract**, v. 61, n. 3, p. 361-366, 2007.

BENET, A. E.; MELMAN, A. The epidemiology of erectile dysfunction. **Urol Clin North Am**, v. 22, n. 4, p. 699-709, 1995.

BILLUPS, K. L. et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: Results of the minority health institute expert advisory panel. **J Sex Med**, v. 2, n. 1, p. 40-50; discussion 50-42, 2005.

BLANKER, M. H. et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older dutch men: A community-based study. **J Am Geriatr Soc**, v. 49, n. 4, p. 436-442, 2001.

BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 2, p. 168-175, 2003.

BOOLELL, M. et al. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. **Br J Urol**, v. 78, n. 2, p. 257-261, 1996.

BRAUN, M. H. et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: Comorbidity or typical "aging male" symptoms? Results of the "cologne male survey". **Eur Urol**, v. 44, n. 5, p. 588-594, 2003.

BURCHARDT, M. et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension. **Int J Impot Res**, v. 13, n. 5, p. 276-281, 2001.

BURCHARDT, M. et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. **J Urol**, v. 164, n. 4, p. 1188-1191, 2000.

BUSS, P. M. Assistência hospitalar no brasil (1984-1991): Uma análise preliminar baseada no sistema de informação hospitalar do sus. **Inf Epidemiol SUS**, v. 2, n., p. 5-44, 1993.

CARTLEDGE, J. J.; EARDLEY, I.; MORRISON, J. F. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. **BJU Int**, v. 85, n. 6, p. 735-741, 2000.

CHEW, K. K. et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: Prevalence and clinical correlates. **Int J Impot Res**, v. 12, n. 1, p. 41-45, 2000.

CHIURLIA, E. et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 8, p. 1503-1506, 2005.

CHUNG, W. S.; SOHN, J. H.; PARK, Y. Y. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? **Eur Urol**, v. 36, n. 1, p. 68-70, 1999.

COSTA, M. F. F. L. Diagnóstico da situação da população idosa brasileira: Um estudo da mortalidade das internações hospitalares públicas. **Inf Epidemiol SUS**, v. 9, n., p. 23-41, 2000.

CUMMINGS, M. H.; ALEXANDER, W. D. Erectile dysfunction in patients with diabetes. **Hosp Med**, v. 60, n. 9, p. 638-644, 1999.

DERBY, C. A. et al. Measurement of erectile dysfunction in population-based studies: The use of a single question self-assessment in the massachusetts male aging study. **Int J Impot Res**, v. 12, n. 4, p. 197-204, 2000a.

DERBY, C. A. et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: Can lifestyle changes modify risk? **Urology**, v. 56, n. 2, p. 302-306, 2000b.

DONNELL, R. F. Benign prostate hyperplasia: A review of the year's progress from bench to clinic. **Curr Opin Urol**, v. 21, n. 1, p. 22-26, 2011.

FEDELE, D. et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in italy. On behalf of gruppo italiano studio deficit erettile nei diabetici. **Int J Epidemiol**, v. 29, n. 3, p. 524-531, 2000.

FELDMAN, H. A. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the massachusetts male aging study. **J Urol**, v. 151, n. 1, p. 54-61, 1994.

FERNANDES NETO, A. et al. The epidemiology of erectile dysfunction and its correlates in men with chronic renal failure on hemodialysis in londrina, southern brazil. **Int J Impot Res**, v. 14 Suppl 2, n., p. S19-26, 2002.

FRANCAVILLA, S. et al. Vascular aetiology of erectile dysfunction. **Int J Androl**, v. 28 Suppl 2, n., p. 35-39, 2005.

FUNG, M. M.; BETTENCOURT, R.; BARRETT-CONNOR, E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: The rancho bernardo study. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 8, p. 1405-1411, 2004.

GAZZARUSO, C. 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.

GIULIANO, F. A. et al. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. **Urology**, v. 64, n. 6, p. 1196-1201, 2004.

GOLDSTEIN, I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. **Am J Cardiol**, v. 86, n. 2A, p. 41F-45F, 2000.

GOLDSTEIN, I. et al. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. **Jama**, v. 251, n. 7, p. 903-910, 1984.

HALCOX, J. P. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. **Circulation**, v. 106, n. 6, p. 653-658, 2002.

HAURI, D. Erectile dysfunction in the elderly man. **Urol Int**, v. 70, n. 2, p. 89-99, 2003.

HODGES, L. D. et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. **Int J Clin Pract**, v. 61, n. 12, p. 2019-2025, 2007.

JACKSON, G. Erectile dysfunction and hypertension. **Int J Clin Pract**, v. 56, n. 7, p. 491, 493, 2002.

JEVTICH, M. J. et al. Vascular factor in erectile failure among diabetics. **Urology**, v. 19, n. 2, p. 163-168, 1982.

JOHANNES, C. B. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the massachusetts male aging study. **J Urol**, v. 163, n. 2, p. 460-463, 2000.

KAISER, D. R. et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 2, p. 179-184, 2004.

KANTOR, J. et al. Prevalence of erectile dysfunction and active depression: An analytic cross-sectional study of general medical patients. **Am J Epidemiol**, v. 156, n. 11, p. 1035-1042, 2002.

KEENE, L. C.; DAVIES, P. H. Drug-related erectile dysfunction. **Adverse Drug React Toxicol Rev**, v. 18, n. 1, p. 5-24, 1999.

KHAN, M. A. et al. Second consensus conference on cardiovascular risk factors and erectile dysfunction. **Curr Med Res Opin**, v. 18, n. 1, p. 33-35, 2002.

KHOT, U. N. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. **Jama**, v. 290, n. 7, p. 898-904, 2003.

KIM, S. C. Hyperlipidemia and erectile dysfunction. **Asian J Androl**, v. 2, n. 3, p. 161-166, 2000.

KIRBY, M. et al. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? **Int J Clin Pract**, v. 55, n. 9, p. 614-618, 2001.

KLONER, R. A. et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: How common and should we treat? **J Urol**, v. 170, n. 2 Pt 2, p. S46-50; discussion S50, 2003.

KLONER, R. A.; SPEAKMAN, M. Erectile dysfunction and atherosclerosis. **Curr Atheroscler Rep**, v. 4, n. 5, p. 397-401, 2002.

KORPELAINEN, J. T. et al. Sexual dysfunction in stroke patients. **Acta Neurol Scand**, v. 98, n. 6, p. 400-405, 1998.

KOSTIS, J. B. et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the second princeton consensus conference). **Am J Cardiol**, v. 96, n. 2, p. 313-321, 2005.

LASLETT, L. J. et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: A report from the american college of cardiology. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 25 Suppl, p. S1-49.

LATINI, D. M. et al. Longitudinal differences in disease specific quality of life in men with erectile dysfunction: Results from the exploratory comprehensive evaluation of erectile dysfunction study. **J Urol**, v. 169, n. 4, p. 1437-1442, 2003.

LAUMANN, E. O. et al. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the united states of america. **Int J Impot Res**, v. 21, n. 3, p. 171-178, 2009.

LAUMANN, E. O. et al. A cross-national study of subjective sexual well-being among older women and men: Findings from the global study of sexual attitudes and behaviors. **Arch Sex Behav**, v. 35, n. 2, p. 145-161, 2006.

LAUMANN, E. O.; PAIK, A.; ROSEN, R. C. The epidemiology of erectile dysfunction: Results from the national health and social life survey. **Int J Impot Res**, v. 11 Suppl 1, n., p. S60-64, 1999.

LEDDA, A. Diabetes, hypertension and erectile dysfunction. **Curr Med Res Opin**, v. 16 Suppl 1, n., p. s17-20, 2000.

LESSA, I. Medical care and death due coronary artery disease in brasil, 1980-1999. **Arq Bras Cardiol**, v. 81, n., p., 2003.

LEWIS, R. W. et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. **J Sex Med**, v. 7, n. 4 Pt 2, p. 1598-1607.

LOPEZ, A. D. **Global burden of disease and risk factors**. Oxford, England: Oxford University Press, 2006

MAKHLOUF, A.; KPARKER, A.; NIEDERBERGER, C. S. Depression and erectile dysfunction. **Urol Clin North Am**, v. 34, n. 4, p. 565-574, vii, 2007.

MCVARY, K. T. et al. Smoking and erectile dysfunction: Evidence based analysis. **J Urol**, v. 166, n. 5, p. 1624-1632, 2001.

MELMAN, A.; GINGELL, J. C. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. **J Urol**, v. 161, n. 1, p. 5-11, 1999.

MIN, J. K. et al. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 2, p. 201-206, 2006.

MIRONE, V. et al. Cigarette smoking as risk factor for erectile dysfunction: Results from an italian epidemiological study. **Eur Urol**, v. 41, n. 3, p. 294-297, 2002.

MONGA, M.; RAJASEKARAN, M. Erectile dysfunction: Current concepts and future directions. **Arch Androl**, v. 49, n. 1, p. 7-17, 2003.

MONTORSI, F. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. **Eur Urol**, v. 44, n. 3, p. 360-364; discussion 364-365, 2003.

MONTORSI, P.; MONTORSI, F.; SCHULMAN, C. C. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? **Eur Urol**, v. 44, n. 3, p. 352-354, 2003.

MONTORSI, P. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: A case report study. **J Sex Med**, v. 2, n. 4, p. 575-582, 2005a.

MONTORSI, P. et al. The artery size hypothesis: A macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 96, n. 12B, p. 19M-23M, 2005b.

MONTORSI, P. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: The cobra trial. **Eur Heart J**, v. 27, n. 22, p. 2632-2639, 2006.

MORALES, A. et al. Oral and topical treatment of erectile dysfunction. Present and future. **Urol Clin North Am**, v. 22, n. 4, p. 879-886, 1995.

MOREIRA ED, A. C., SANTOS DB, RE W, FITTIPALDI JAS. . Epidemiologia da disfunção erétil no brasil: Resultados da pesquisa nacional do "projeto avaliar". . **Revista Brasileira de Medicina**, v. 61, n., p. 613-625, 2004.

MOREIRA, E. D., JR. et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: Results of the brazilian study of sexual behavior. **Urology**, v. 58, n. 4, p. 583-588, 2001.

MOREIRA, E. D., JR. et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in santos, southeastern brazil. **Sao Paulo Med J**, v. 120, n. 2, p. 49-54, 2002a.

MOREIRA, E. D., JR. et al. Help-seeking behaviour for sexual problems: The global study of sexual attitudes and behaviors. **Int J Clin Pract**, v. 59, n. 1, p. 6-16, 2005.

MOREIRA, E. D., JR. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Results from a population-based cohort study in brazil. **Urology**, v. 61, n. 2, p. 431-436, 2003.

MOREIRA, E. D., JR. et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in salvador, northeastern brazil: A population-based study. **Int J Impot Res**, v. 14 Suppl 2, n., p. S3-9, 2002b.

MS. **Saúde brasil 2007. Uma análise da situação de saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde, Ministério da Saúde. Brasília - DF, 2007

MURRAY, C. J. L. **The global burden of disease**. Cambridge, Mass, 1966

NCHS. Icd-10 cause-of-death lists for tabulating mortality statistics, updated march, 2009. Nchs instruction manual, part 9.: National Center for Health Statistics 2009.

NICOLOSI, A. et al. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: The global study of sexual attitudes and behaviors. **Urology**, v. 64, n. 5, p. 991-997, 2004a.

NICOLOSI, A. et al. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. **J Affect Disord**, v. 82, n. 2, p. 235-243, 2004b.

Nih consensus conference. Impotence. Nih consensus development panel on impotence. **Jama**, v. 270, n. 1, p. 83-90, 1993.

O'LEARY, M. P. et al. A brief male sexual function inventory for urology. **Urology**, v. 46, n. 5, p. 697-706, 1995.

OMRAN, A. R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. **Milbank Mem Fund Q**, v. 49, n. 4, p. 509-538, 1971.

ROOSE, S. P.; SEIDMAN, S. N. Sexual activity and cardiac risk: Is depression a contributing factor? **Am J Cardiol**, v. 86, n. 2A, p. 38F-40F, 2000.

ROSEN, R. et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: The multinational survey of the aging male (msam-7). **Eur Urol**, v. 44, n. 6, p. 637-649, 2003.

ROSEN, R. C. 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.

ROTH, A. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: A community survey among 1,412 israeli men. **Clin Cardiol**, v. 26, n. 1, p. 25-30, 2003.

ROUMEGUERE, T. et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. **Eur Urol**, v. 44, n. 3, p. 355-359, 2003.

SAENZ DE TEJADA, I. et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. **N Engl J Med**, v. 320, n. 16, p. 1025-1030, 1989.

SANCHEZ-CRUZ, J. J. et al. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. **Eur Urol**, v. 44, n. 2, p. 245-253, 2003.

SEFTEL, A. D. Erectile dysfunction in the elderly: Epidemiology, etiology and approaches to treatment. **J Urol**, v. 169, n. 6, p. 1999-2007, 2003.

SEFTEL, A. D.; SUN, P.; SWINDLE, R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. **J Urol**, v. 171, n. 6 Pt 1, p. 2341-2345, 2004.

SEIDMAN, S. N.; ROOSE, S. P. The relationship between depression and erectile dysfunction. **Curr Psychiatry Rep**, v. 2, n. 3, p. 201-205, 2000.

SHABBIR, M.; MIKHAILIDIS, D. M.; MORGAN, R. J. Erectile dysfunction: An underdiagnosed condition associated with multiple risk factors. **Curr Med Res Opin**, v. 20, n. 5, p. 603-606, 2004.

SHABSIGH, R. et al. Increased incidence of depressive symptoms in men with erectile dysfunction. **Urology**, v. 52, n. 5, p. 848-852, 1998.

SHIRI, R. et al. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. **J Urol**, v. 177, n. 2, p. 669-673, 2007.

SIEGEL, T. et al. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. **J Urol**, v. 165, n. 2, p. 430-435, 2001.

SOLOMON, H.; MAN, J. W.; JACKSON, G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: Endothelial dysfunction is the common denominator. **Heart**, v. 89, n. 3, p. 251-253, 2003.

STANFORD, J. L. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. **Jama**, v. 283, n. 3, p. 354-360, 2000.

SULLIVAN, M. E.; KEOGHANE, S. R.; MILLER, M. A. Vascular risk factors and erectile dysfunction. **BJU Int**, v. 87, n. 9, p. 838-845, 2001.

VIRAG, R.; BOUILLY, P.; FRYDMAN, D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. **Lancet**, v. 1, n. 8422, p. 181-184, 1985.

VLACHOPOULOS, C. et al. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: Common links. **Eur Urol**, v. 52, n. 6, p. 1590-1600, 2007.

WAGNER, J. R.; RUSSO, P. Urologic complications of major pelvic surgery. **Semin Surg Oncol**, v. 18, n. 3, p. 216-228, 2000.

WARD, R. P. et al. Comparison of findings on stress myocardial perfusion imaging in men with versus without erectile dysfunction and without prior heart disease. **Am J Cardiol**, v. 101, n. 4, p. 502-505, 2008.

WHITEHEAD, E. D.; KLYDE, B. J. Diabetes-related impotence in the elderly. **Clin Geriatr Med**, v. 6, n. 4, p. 771-795, 1990.

WHO. **The world health report 2002**. World Health Organization. Geneva, 2002

YUSUF, S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: Part i: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. **Circulation**, v. 104, n. 22, p. 2746-2753, 2001a.

_____. Global burden of cardiovascular diseases: Part ii: Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. **Circulation**, v. 104, n. 23, p. 2855-2864, 2001b.

APÊNDICE (ARTIGO)

Título: Papel da disfunção erétil como manifestação sentinela e marcador de risco para doença coronariana

Augusto José Gonçalves de Almeida^a, MD, MSc,

Raimundo Celestino Silva Neves^a, MSc, PhD;

Edson Duarte Moreira Junior^{ab}, MD, MPH, PhD.

^aLaboratório de Epidemiologia Molecular e Bioestatística, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, Brasil;

^bCentro de Pesquisa Clínica, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, Bahia, Brasil.

Endereço para correspondência:

Edson D. Moreira Jr., M.D., M.P.H., Ph.D.

Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz,

Rua Waldemar Falcão 121, Salvador, Bahia, Brasil, 40.296-710

Tel: +55-71-3176-2343; Fax: +55-71-3176-2243;

e-mail: edson@bahia.fiocruz.br

Número de palavras (texto principal): 3,769

Número de palavras (resumo): 334

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte em todo o mundo. Em homens, 50% das mortes por doença arterial coronariana (DAC) ocorre em indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular. A associação entre severidade da disfunção erétil (DE) e a extensão das lesões da DAC sugere que homens com DE estejam sob risco aumentado de doença cardiovascular.

Objetivos: Avaliar o papel da DE como manifestação sentinela e/ou marcador de risco para DAC.

Métodos: Pacientes do sexo masculino, com idade ≥ 18 anos, foram convidados a participar em duas pesquisas sobre DE ao comparecerem a uma consulta médica ambulatorial em 2002-2003 (Projeto Avaliar) e em 2003-2004 (Projeto Ampliar). Foram selecionados, consecutivamente, 20 pacientes por cada um dos oito mil médicos que colaboraram com o estudo. O grau da DE foi avaliado por pergunta única de auto-avaliação global. A presença de outras condições médicas (hipertensão arterial, diabetes, depressão, hiperplasia benigna ou câncer de próstata, hipercolesterolemia ou DAC) foi identificada por auto-relato. Análise multivariada através de regressão logística foi usada para calcular a razão de prevalência de "odds" para as associações testadas.

Resultados: No total, foram avaliados 148.685 pacientes, 71.503 no Projeto Avaliar e 77.182 no Projeto Ampliar. A prevalência de DE foi 58,8% e a de DAC 8,1%. Diagnóstico de diabetes, depressão, hiperplasia benigna ou câncer de próstata, DAC, hipertensão e hipercolesterolemia foram significativamente associados com prevalência aumentada de DE. DAC foi reportada em 11,3% dos homens com DE, comparado a 3,6% naqueles sem esta disfunção ($p < 0,001$). A razão de "odds" ajustada entre DAC e DE foi de 1,33 (IC 95% 1,27-1,39). Aproximadamente, 50% dos diagnósticos de DAC ocorreu antes do diagnóstico de DE, enquanto a outra metade aconteceu ao mesmo tempo ou depois do diagnóstico da disfunção.

Conclusões: Nossos dados sugerem que DE pode ser um marcador, manifestação "sentinela", de DAC. Portanto, deve-se enfatizar a importância da investigação de rotina da função erétil nas visitas médicas e, em homens apresentando DE, deve-se investigar a presença de outros fatores de risco para DAC.

Palavras-Chave: Disfunção erétil, doença arterial coronariana, epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is the most common cause of death worldwide. In men, 50% of deaths due to coronary artery disease (CAD) occur among those without previous history of cardiovascular disease. The association between the severity of erectile dysfunction (ED) and the extension of CAD lesions suggests that men with erectile dysfunction are at increased risk for cardiovascular disease.

OBJECTIVES: To evaluate the role of ED as a sentinel sign and/or surrogate of risk for CAD.

METHODS: Male patients, age 18 years old or more, were invited to participate in two surveys about ED while attending a routine office visit or consultation in 2002-2003 (Projeto Avaliar) and in 2003-2004 (Projeto Ampliar). Twenty patients were consecutively recruited by each one of the eight thousands doctors collaborating with the survey team. ED was assessed by a single global self-rating question. The presence of selected medical conditions (hypertension, diabetes, depression, benign hyperplasia or prostate cancer, hypercholesterolemia or CAD) was self-identified by survey participants. Multivariate logistic regression analyses were carried out to calculate prevalence odds for the associations tested.

RESULTS: Overall, 148,685 patients were enrolled, 71,503 in "Projeto Avaliar" and 77,182 in "Projeto Ampliar". The prevalence of ED was 58.8% and the prevalence of CAD 8.1%. Being diagnosed with diabetes, depression, benign prostate hyperplasia or prostate cancer, CAD, hypertension, and hypercholesterolemia were significantly associated with increased prevalence of ED. CAD was reported by 11.3% of men with ED, as compared to 3.6% of males without this dysfunction ($p < 0.001$). The adjusted odds-ratio of the association between coronary artery disease and erectile dysfunction was 1.33 (CI 95% 1.27-1.39). Approximately, half of the CAD diagnosis occurred before ED had begun, the other half occurred either after or at the same time ED had begun.

CONCLUSIONS: Our data suggest that ED may be a surrogate, sentinel sign, for CAD. Therefore, more emphasis should be given to the routine assessment of erectile function during a medical consultation; and in men presenting with ED, other risk factors for CAD should be ruled out.

Key words: Erectile dysfunction, coronary artery disease, epidemiology

INTRODUÇÃO

Doença Cardiovascular (DCV) é a causa mais comum de morte em todo o mundo. A longevidade aumentada, o impacto do hábito de fumar, o uso de dietas altamente gordurosas e outros fatores de risco para doenças crônicas têm se combinado para fazer da DCV uma das principais causas de morte na maioria dos países. Doença Arterial Coronária (DAC) tem um importante papel neste contexto, a identificação de marcadores de risco para a cardiopatia isquêmica aterosclerótica, oferece uma ampla gama de oportunidades para intervenção e modificação da história natural da doença.

O ritmo de crescimento das DCV é maior nas economias em desenvolvimento do que nos países do primeiro mundo: entre 1990 e 2020 estima-se nas primeiras um aumento de 130% e 110% na ocorrência de, respectivamente, cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular e, nos países desenvolvidos um aumento respectivo de apenas 35% e de 60% [1]. No Brasil, as DCV são responsáveis por 33% dos óbitos por causas conhecidas e representaram a principal causa de internação no setor público entre 1966 e 1999, para indivíduos com idade entre 40 e 59 anos e aqueles acima de 60 anos [2]. A DAC é a principal representante das mortes súbitas, em especial o infarto agudo do miocárdio [3]. Estima-se que no Brasil ocorram como consequência de DAC, em torno de 300 mil mortes por ano e 820 mortes por dia. Elas representam a principal causa de gastos em assistência médica, respondendo por cerca de 16% do total do gasto pelo Sistema Único de Saúde [4].

O melhor conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose e o entendimento acerca das relações entre estilo de vida, bioquímica e fatores de risco genéticos relacionados à DAC têm contribuído para o declínio significativo da mortalidade

cardiovascular. É provável que a alocação de recursos para estratégias preventivas de menor custo, seja mais eficaz do que a dedicação de recursos para o tratamento da DCV de alto custo em longo prazo. Disfunção erétil e doença arterial coronariana têm uma relação estreita, já que ambas as condições são consequência da disfunção endotelial, levando a limitações no fluxo sanguíneo [5, 6]. Além disso, disfunção erétil e doença arterial coronariana têm muitos fatores de risco em comum como tabagismo, dislipidemia, obesidade e sedentarismo [7]. Estudos identificando a associação entre severidade da disfunção erétil e a extensão das lesões da doença arterial coronariana ao exame angiográfico, reforçam a associação entre disfunção erétil e aterosclerose clinicamente manifesta e sugerem que homens com disfunção erétil sejam considerados sob risco aumentado de doença arterial coronariana [5, 8-12].

Disfunção Erétil (DE) e Doença Arterial Coronária (DAC) têm fatores de risco comuns e, possivelmente, compartilham mecanismos na sua etiopatogenia. A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) vem aumentando em muitos países, inclusive no Brasil. Existem evidências sugerindo que DE é um marcador de doença arterial, incluindo DAC e AVC. Estudos epidemiológicos mostram uma estreita relação entre DE e doença vascular. Considerando-se que a possibilidade da intervenção precoce em DAC poderia impactar de forma importante, não só a mortalidade, mas também, desfechos como infarto agudo do miocárdio e Insuficiência Cardíaca, a identificação de manifestações sentinelas e marcadores de risco é uma estratégia que ajudaria na prevenção e redução, tanto dos custos do tratamento como da mortalidade por DCV em longo prazo.

No presente estudo, pretendemos avaliar a relação entre DE e doença arterial coronariana, mais especificamente, determinar o papel da DE como manifestação sentinela e marcador de risco para DAC.

MATERIAL E MÉTODOS:

Foi realizada uma análise secundária, utilizando dados coletados em dois projetos de pesquisa conduzidos de agosto/2002 a janeiro/2003 (Projeto Avaliar) e de novembro/2003 a março/2004 (Projeto Ampliar). Estes estudos de corte-transversal sobre a epidemiologia da DE incluíram uma amostra grande da população masculina em todas as regiões brasileiras, com o objetivo de estimar a prevalência de DE, além de investigar fatores de risco desta disfunção (Projeto Avaliar) e determinar o impacto da DE na qualidade de vida dos homens afetados (Projeto Ampliar). A metodologia empregada em ambos os projetos foi semelhante, conforme descrito detalhadamente a seguir:

Locais de Estudo - Ambulatórios e consultórios médicos de mais de 350 cidades em todos estados brasileiros (exceto Acre, Amapá e Roraima) no Projeto Avaliar e em todos os estados brasileiros no Projeto Ampliar.

População do Estudo - Nos dois projetos os participantes foram recrutados utilizando-se a seguinte estratégia: oito mil médicos, incluindo generalistas e especialistas, foram instados a selecionar uma amostra consecutiva de 20 pacientes atendidos para uma consulta médica nos seus respectivos consultórios ou ambulatórios.

Crítérios de Inclusão - Pacientes do sexo masculino com 18 anos ou mais, atendidos para uma consulta médica de rotina, que consentiram em participar na pesquisa.

Critérios de Exclusão - Pacientes com problemas de comunicação/expressão, ou que não consentiram em ser entrevistados.

Coleta de Dados - As informações foram colhidas através de um questionário padronizado, cuja aplicação durava de 10 a 15 minutos. O instrumento de coleta era composto por questões sobre dados sócio-demográficos (idade, profissão, religião, etc.), hábitos de vida e saúde em geral. Conforme utilizado em inquéritos epidemiológicos, a presença de algumas condições médicas foi identificada por auto-relato, onde os participantes informavam se já haviam recebido diagnóstico médico das seguintes condições: hipertensão arterial, diabetes, depressão, problemas da próstata (hiperplasia benigna ou câncer), hipercolesterolemia e doença arterial coronariana. Caso afirmativo, os pacientes eram indagados se estavam recebendo algum tratamento para aquela condição e qual a idade deles quando o problema foi diagnosticado. Quanto à avaliação da presença de DE, utilizamos uma pergunta isolada, onde os indivíduos eram instados a escolher a categoria que melhor lhes descrevia, entre as seguintes: sempre, geralmente, às vezes ou nunca capaz de obter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual. As respostas foram usadas para classificar os participantes em uma das seguintes categorias: nenhum, mínimo, moderado ou completo grau de DE, respectivamente. Na presença de algum grau de DE, os participantes também eram questionados sobre a idade que tinham quando surgiu o problema. Portanto, a presença de DE foi avaliada pelo próprio indivíduo através de uma questão única, derivada diretamente da definição de DE proposta na conferência do Grupo de Consenso em Impotência no NIH [13]. A validação estatística desta abordagem de classificação de DE foi estabelecida no instrumento de calibração do MMAS [14]. Além disso, Derby et al. [15] demonstraram que o uso

de uma única questão de auto-avaliação para DE tem boa correlação com dois índices bem estabelecidos para a avaliação de DE, o Índice Internacional de Função Erétil [16] e o Inventário Breve de Função Sexual Masculina [17].

Análise Estatística - Os bancos de dados dos dois projetos (Avaliar e Ampliar) foram juntados para formar o banco final utilizado na análise dos dados. Em seguida, a associação entre DE e DAC foi investigada através de análise geral ou estratificada de acordo com outro(s) potencial(is) fator(es) de risco. Foram estimadas medidas de associação (razão de prevalência) com respectivos intervalos de confiança de 95%. Além disso, foi feita análise multivariada através de regressão logística. Modelos completos foram construídos e as variáveis sem significância estatística ($p > 0,2$) eliminadas num algoritmo de eliminação retrógrada, a partir da menos significativa, até atingir o modelo final, com exceção da idade e das variáveis indicadoras de doenças associadas que foram mantidas obrigatoriamente no modelo.

A cronologia do surgimento dos sintomas da DE e da DAC foi analisada computando-se a diferença entre as idades do início da DE e da DAC. Assim, valores negativos nesta diferença indicam o número de anos que o começo da DE antecedeu o início da DAC. De maneira análoga, valores positivos indicam quantos anos o surgimento da DE sucedeu o começo da DAC. E, finalmente, quando a DE e a DAC surgiram ao mesmo tempo esta diferença será igual a zero.

Considerações Éticas - A análise dos dados e todos os testes foram realizados sem conhecimento da identidade dos participantes no estudo por parte da equipe de investigadores, uma vez que o banco de dados não continha nome ou outras informações que permitissem a identificação dos pacientes. Dessa maneira, garantiu-se a privacidade dos indivíduos incluídos no estudo. As informações

coletadas forma usadas somente para a finalidade do estudo e os resultados serão divulgados em periódicos científicos da área. Todos os indivíduos convidados a participar do estudo foram informados por escrito sobre os propósitos da pesquisa e os procedimentos envolvidos. Somente foram incluídos no estudo, após consentirem em participar da pesquisa.

RESULTADOS:

No total, foram avaliados 148.685 pacientes, 71.503 no Projeto Avaliar e 77.182 no Projeto Ampliar. As principais características e condições médicas dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1. A faixa etária de 50 a 59 anos foi a frequente, mais da metade dos pacientes (56,4%) tinha 50 anos ou mais. Aproximadamente dois terços dos pacientes reportou ter cor branca e quase três quartos tinha escolaridade igual ao segundo grau ou superior. Quanto às condições médicas, hipertensão arterial (34,4%), hipercolesterolemia (21,7%) e diabetes mellitus (16,4%) foram os diagnósticos mais comumente relatados pelos pacientes, enquanto doença coronariana foi reportada por 8,1% dos participantes.

A distribuição de frequência das especialidades dos médicos que recrutaram os pacientes neste estudo é apresentada na Figura 1. As especialidades mais comuns entre os profissionais que incluíram pacientes, tanto no Projeto Avaliar como no Projeto Ampliar, foram clínica médica (43%), cardiologia (20%) e urologia (17%).

A prevalência de disfunção erétil de acordo com a idade em homens participando do Projeto Avaliar, Ampliar e no total da população de estudo é apresentado nas Figuras 2. Nossos dados mostram uma associação direta entre esta disfunção sexual e a idade, não só a frequência, mas a severidade da

disfunção aumentam com idade. Algum grau de disfunção erétil estava presente em 22,1% dos homens com menos de 30 anos, passando a 90,2% naqueles com 70 anos ou mais. Comparando-se as mesmas faixas etárias, a prevalência de disfunção erétil completa aumenta em 17 vezes, passando de 1,7% a 29,2%, enquanto a prevalência de disfunção erétil moderada aumenta aproximadamente seis vezes (8,7% vs. 48,4%).

A Figura 3 apresenta a prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a idade em homens participando do Projeto Avaliar, Ampliar e no total da população de estudo. Nossos resultados também mostram uma associação direta entre doença coronariana e idade. Doença arterial coronariana foi reportada em apenas 1,2% dos homens com menos de 30 anos, passando a 22,8% naqueles com 70 anos ou mais. Portanto, um aumento de quase 20 vezes, o crescimento não é uniformemente distribuído nas diferentes faixas etárias, sendo menor entre homens com idade menor do que 30 anos comparados aqueles com 40 a 49 anos e acentuando-se a partir desta faixa. Doença arterial coronariana foi reportada em 11,3% dos homens com disfunção erétil, comparado a 3,6% naqueles sem esta disfunção ($p < 0,001$).

A investigação da associação entre disfunção erétil e algumas condições médicas avaliadas na população de estudo é apresentada na Tabela 2, onde os resultados da análise crua e da análise de regressão logística ajustada para a idade e para a presença de co-morbidades são listados. Todas as associações testadas foram significativas estatisticamente, entretanto, a magnitude da associação diminuiu após o ajuste para idade e, em alguns casos, depois da análise multivariada, exceto para a associação entre depressão e disfunção erétil, onde ocorreu o contrário. As condições médicas mais fortemente associadas à

disfunção erétil foram câncer de próstata (OR=3,46), depressão (OR=2,59) e diabetes mellitus (OR=2,57). A razão de "odds" entre doença arterial coronariana e disfunção erétil foi de 1,33 (IC 95% 1,27-1,39).

A descrição da cronologia do início dos sintomas de disfunção erétil e das demais condições médicas avaliadas, quando presentes concomitantemente nos pacientes, é apresentada na Tabela 3, para os participantes no total da população do estudo, respectivamente. O padrão temporal observado foi semelhante nas amostras de ambos os projetos. O diagnóstico de diabetes mellitus e o de hipertensão arterial ocorreram antes do diagnóstico de disfunção erétil em 60,2% e 63,3% dos pacientes, respectivamente. Em média, o diagnóstico de diabetes precedeu o de disfunção erétil em 7,6 anos, enquanto o de hipertensão arterial antecedeu o de disfunção erétil em 8,0 anos.

Aproximadamente, 50% dos diagnósticos de doença arterial coronariana e de hipercolesterolemia ocorreu antes do diagnóstico de disfunção erétil, enquanto a outra metade aconteceu ao mesmo tempo ou depois do diagnóstico da disfunção. O diagnóstico de depressão e o de hipertrofia benigna de próstata só precederam o diagnóstico de disfunção erétil em cerca de um quarto dos casos, na maior parte dos pacientes, a disfunção sexual surgiu ao mesmo tempo ou depois das condições acima. Por fim, o diagnóstico de câncer de próstata e o de disfunção erétil foram feitos ao mesmo tempo na maioria dos pacientes (56,6%), apenas em 7,7% dos casos o diagnóstico do câncer precedeu o da disfunção e o oposto aconteceu em 35,7% dos casos. Na Figura 4, faz-se uma representação gráfica da descrição cronológica dos sintomas de disfunção erétil e das demais condições médicas apresentadas na Tabela 3.

A incidência cumulativa de doença arterial coronariana em homens de acordo com o diagnóstico de disfunção erétil na população total do Projeto Avaliar e Projeto Ampliar é apresentada na Figura 5. A coorte de homens que tiveram o diagnóstico de disfunção erétil tem uma incidência significativamente maior de doença arterial coronariana comparada à coorte masculina sem disfunção erétil.

DISCUSSÃO

Este é o maior inquérito epidemiológico de âmbito nacional sobre disfunção erétil e condições médicas comuns em homens com 18 anos ou mais, já realizado no Brasil. Conforme esperado numa amostra recrutada em serviços de saúde, a prevalência de disfunção erétil (58,8%) e de doença arterial coronariana (8,1%) foi maior do que as respectivas estimativas encontradas em estudos de base populacional [18-23].

A prevalência de disfunção erétil foi significativamente associada à idade, consistentemente com estudos epidemiológicos prévios no Brasil e em outras partes do mundo [21, 23, 24]. De maneira semelhante, a prevalência de doença arterial coronariana aumentou com a idade, conforme também demonstrado previamente [25]. Todas as condições médicas analisadas neste estudo foram associadas significativamente com disfunção erétil, entretanto, estas condições (diabetes, doença arterial coronariana, dislipidemia, hipertensão arterial, hipertrofia benigna e câncer de próstata) também são fortemente associadas com idade. Isto torna imperativo que seja feita uma análise ajustada para idade, sempre que a possível associação entre qualquer uma delas e disfunção erétil seja cogitada. De fato, as estimativas cruas, ou não-ajustadas, da força da associação entre as

diversas condições médicas estudadas e disfunção erétil modificaram-se após realizarmos o ajuste para idade.

Além disso, algumas das condições médicas estudadas compartilham outros fatores de risco, portanto, é necessário controlar estas possíveis variáveis de confundimento através de análise multivariada como realizado no nosso estudo. As medidas da força de associação produzidas e apresentadas no presente trabalho representam, portanto, estimativas imparciais e sem potenciais vieses introduzidos pelo confundimento de variáveis como idade e presença de outras doenças ou fatores de risco. A associação entre doença arterial coronariana e disfunção erétil encontrada na nossa amostra, OR=1,33 (IC 95% 1,27-1,39), além de ter sido significativa estatisticamente, é improvável ter resultado da confusão ou mistura de efeitos.

Entre os participantes que apresentaram disfunção erétil e doença arterial coronariana, cerca de metade reportou que os sintomas da disfunção erétil apareceram ao mesmo tempo ou precederam o diagnóstico de doença arterial coronariana. Portanto, neste contingente, a disfunção sexual foi uma manifestação sentinela da doença coronariana. Na outra metade, o diagnóstico de doença arterial coronariana antecedeu os sintomas de disfunção erétil. Em dois terços dos homens num estudo com 300 pacientes atendidos com dor torácica aguda, a disfunção erétil precedeu o início da doença arterial coronariana [10]. Alguns autores estimam que o tempo entre o início dos sintomas de disfunção erétil e o surgimento dos sintomas de doença arterial coronariana seja de 2 a 3 anos [26-28]. Em nosso estudo, doença arterial coronariana precedeu os sintomas de disfunção erétil em até 50% dos casos. É possível que imprecisão na informação das datas de início dos sintomas tenha distorcido nossos resultados. Também não podemos

descartar que tenha ocorrido viés de rememoração devido a maior acurácia ao reportar o início de uma condição de início geralmente mais agudo e com maior gravidade médica como doença arterial coronariana em comparação com a disfunção erétil. Esta disfunção tem início mais insidioso e difícil de precisar, por isso seu começo é frequentemente reportado como mais recente pela influência dos sintomas experimentados pelos pacientes no presente.

O diagnóstico de diabetes e hipertensão arterial foi mais frequentemente realizado antes do início dos sintomas de disfunção erétil. É plausível que as alterações vasculares induzidas por ambas as condições levem, cumulativamente, ao comprometimento da circulação peniana, resultando em diferentes graus de disfunção erétil posteriormente ao diagnóstico estas condições médicas [18, 29, 30].

O contrário foi observado em relação ao diagnóstico de depressão e ao diagnóstico de hipertrofia benigna de próstata, que ocorreram infrequentemente antes do aparecimento da disfunção erétil e na maioria das vezes eram feitos ao mesmo tempo ou depois do surgimento da disfunção sexual. A associação entre depressão e disfunção erétil é descrita nas duas direções, isto é, tanto a depressão pode levar a disfunção erétil, classificada como psicogênica, como o advento de disfunção erétil pode acarretar quadros de depressão [31-33]. A segunda situação é mais comum e, provavelmente, pode explicar os nossos achados. A prevalência de hiperplasia benigna de próstata aumenta com a idade, semelhantemente ao que acontece com a prevalência da disfunção erétil, entretanto, estudos epidemiológicos sugerem que ocorra mais tardiamente, por isso seria diagnosticada mais frequentemente após o surgimento dos sintomas da disfunção sexual [34].

Por fim, o diagnóstico de câncer de próstata foi realizado mais da metade das vezes ao mesmo tempo em que os sintomas da disfunção erétil começaram. Os tratamentos utilizados para o câncer de próstata, seja a cirurgia de prostatectomia radical ou o bloqueio hormonal, têm como evento adverso comum a disfunção erétil [35, 36]. Assim, o maior número de ocorrências desta disfunção juntamente com o diagnóstico de câncer de próstata deve ser o reflexo das consequências imediatas dos tratamentos deste tipo de câncer.

A construção de duas coortes de acordo com a presença ou não de disfunção erétil, permitiu-nos comparar retrospectivamente a incidência cumulativa de doença arterial coronariana nos dois grupos. Nossos resultados sugerem que homens que desenvolvem disfunção erétil têm também maior chance de apresentar doença arterial coronariana. As curvas de incidência começam a se separar nos homens na 5a. década de vida e a diferença vai se acentuando em homens mais velhos.

Nossos resultados não permitem explicar porque uma doença vascular no pênis pode se manifestar clinicamente antes de uma doença vascular no coração. Outros estudos devem ser realizados com este objetivo. Tem sido sugerido que a tendência do começo dos sintomas de disfunção erétil em preceder o começo dos sintomas de doença vascular em outros sítios se deva ao fato dos vasos penianos terem um calibre menor do que em outras partes do corpo, portanto, manifestariam mais precocemente sinais de limitações no fluxo de sangue [8]. A dependência crítica de óxido nítrico para o rápido aumento do influxo arterial e para a prevenção do fluxo de saída venoso observada no processo de ereção peniana é maior comparativamente a outros leitos vasculares, isto pode ser uma explicação para a maior susceptibilidade deste sistema a deficiências no mecanismo vasodilatador

mediado por óxido nítrico. Estudos prospectivos poderão ser úteis para responder estas questões de maneira mais adequada.

Limitações e Méritos

A principal limitação deste estudo é que por força do desenho empregado (corte-transversal), não é possível determinar a temporalidade dos eventos avaliados de maneira definitiva. Assim a cronologia dos fatos estudados, como a data do diagnóstico das condições médicas avaliadas e a data do início dos sintomas de disfunção erétil, foi determinada com base nas informações dos participantes e depende da capacidade e precisão na rememoração dos mesmos. Por fim, a seleção de uma amostra de pacientes em clínicas e ambulatórios médicos não permite extrapolar as estimativas de prevalência da DE para a população geral. Entretanto, a investigação dos fatores correlatos desta disfunção não é necessariamente comprometida pelo uso deste tipo de amostra.

Entre os méritos deste trabalho estão o tamanho e a representatividade da amostra, que incluiu pacientes de mais de 350 cidades em todos os estados brasileiros. O enorme poder estatístico conferido por uma amostra composta por dezenas de milhares de indivíduos permitiu-nos explorar associações de pequena magnitude, que eram comumente objeto de erro tipo II (falso-negativo) em inquéritos epidemiológicos anteriores. Acima de tudo, o tamanho da nossa amostra, juntamente com a mensuração de grande número de variáveis, possibilitou realizar um formidável controle das variáveis de confusão e estimar medidas de associação com precisão (independente da influência de outros fatores de risco relacionados). A avaliação da presença de disfunção erétil pelo próprio indivíduo em termos de uma questão única, derivada diretamente da definição de

disfunção erétil enunciada na conferência do Grupo de Consenso em Impotência no *National Institutes of Health*, permite a comparação dos nossos resultados com a maioria dos estudos epidemiológicos realizados sobre disfunção erétil. A estratégia profissional e a garantia de confidencialidade na coleta de informações sobre disfunção erétil minimizaram a possibilidade de viés de informação e observação. Além disso, a avaliação da presença de doenças pelo(a) médico(a) do paciente possibilitou que doenças comumente assintomáticas ou oligossintomáticas (como hipertensão, dislipidemias, etc.) não fossem substancialmente subnotificadas, prevenindo erros de classificação não diferenciados e atenuação das medidas de associação estimadas.

Conclusões

Nossos dados sugerem que disfunção erétil pode ser um marcador, manifestação "sentinela", de doença arterial coronariana. Numa fração substancial dos pacientes com ambas as condições, a disfunção erétil surgiu ao mesmo tempo ou antes do diagnóstico de doença arterial coronariana. Indivíduos com disfunção erétil têm maior incidência de doença arterial coronariana. A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos EUA, onde responde por cerca de 40% de todas as mortes. Além disso, em homens, 50% das mortes por doença arterial coronariana ocorrem em indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular. No Brasil, mudanças demográficas marcantes nas últimas décadas levaram a uma transição epidemiológica onde as doenças cardiovasculares ultrapassaram em número e importância as doenças infecciosas e outras doenças crônicas.

As implicações dos nossos resultados, diante do exposto acima, são: deve-se enfatizar a importância da investigação de rotina da função erétil nas visitas médicas em qualquer especialidade, e em homens apresentando disfunção erétil,

deve-se investigar a presença de outros fatores de risco para doença arterial coronariana e, conforme as circunstâncias, tratá-los ou introduzir medidas de redução/controle de risco, conforme as recomendações e diretrizes específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2746-53.
- [2] Costa MFFL. Diagnóstico da situação da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade das internações hospitalares públicas. *Inf Epidemiol SUS*. 2000;9:23-41.
- [3] Lessa I. Medical care and death due coronary artery disease in Brasil, 1980-1999. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81.
- [4] Buss PM. Assistência hospitalar no Brasil (1984-1991): uma análise preliminar baseada no Sistema de Informação Hospitalar do SUS. *Inf Epidemiol SUS*. 1993;2:5-44.
- [5] Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Oct 18;46(8):1503-6.
- [6] Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *European urology*. 2007 Dec;52(6):1590-600.
- [7] Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000 Apr;30(4):328-38.
- [8] Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *International journal of clinical practice*. 2001 Nov;55(9):614-8.

- [9] Min JK, Williams KA, Okwuosa TM, Bell GW, Panutich MS, Ward RP. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Archives of internal medicine*. 2006 Jan 23;166(2):201-6.
- [10] Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *European urology*. 2003 Sep;44(3):360-4; discussion 4-5.
- [11] Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *European urology*. 2003 Sep;44(3):355-9.
- [12] Shabbir M, Mikhailidis DM, Morgan RJ. Erectile dysfunction: an underdiagnosed condition associated with multiple risk factors. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):603-6.
- [13] NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993 Jul 7;270(1):83-90.
- [14] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Construction of a surrogate variable for impotence in the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of clinical epidemiology*. 1994 May;47(5):457-67.
- [15] Derby CA, Araujo AB, Johannes CB, Feldman HA, McKinlay JB. Measurement of erectile dysfunction in population-based studies: the use of a single question self-assessment in the Massachusetts Male Aging Study. *International journal of impotence research*. 2000 Aug;12(4):197-204.
- [16] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):822-30.

- [17] O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*. 1995 Nov;46(5):697-706.
- [18] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*. 1994 Jan;151(1):54-61.
- [19] Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, 3rd, Drozda JP, Jr., Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 25;60(25 Suppl):S1-49.
- [20] Laumann EO, Glasser DB, Neves RC, Moreira ED, Jr. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *International journal of impotence research*. 2009 May-Jun;21(3):171-8.
- [21] Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *International journal of impotence research*. 1999 Sep;11 Suppl 1:S60-4.
- [22] Moreira ED, Jr., Lisboa Lobo CF, Villa M, Nicolosi A, Glasser DB. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Salvador, northeastern Brazil: a population-based study. *International journal of impotence research*. 2002 Aug;14 Suppl 2:S3-9.
- [23] Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED, Jr., Paik A, Gingell C. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology*. 2004 Nov;64(5):991-7.

- [24] Moreira ED, Jr., Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*. 2001 Oct;58(4):583-8.
- [25] Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*. 2003 Aug 20;290(7):898-904.
- [26] Baumhake M, Bohm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. *International journal of clinical practice*. 2007 Mar;61(3):361-6.
- [27] Hodges LD, Kirby M, Solanki J, O'Donnell J, Brodie DA. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *International journal of clinical practice*. 2007 Dec;61(12):2019-25.
- [28] Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *European heart journal*. 2006 Nov;27(22):2632-9.
- [29] Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 2000 Oct;164(4):1188-91.
- [30] Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1196-201.
- [31] Makhlof A, Kparker A, Niederberger CS. Depression and erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 2007 Nov;34(4):565-74, vii.

- [32] Nicolosi A, Moreira ED, Jr., Villa M, Glasser DB. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. *Journal of affective disorders*. 2004 Oct 15;82(2):235-43.
- [33] Shiri R, Koskimaki J, Tammela TL, Hakkinen J, Auvinen A, Hakama M. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 2007 Feb;177(2):669-73.
- [34] Donnell RF. Benign prostate hyperplasia: a review of the year's progress from bench to clinic. *Current opinion in urology*. 2011 Jan;21(1):22-6.
- [35] Siegel T, Moul JW, Spevak M, Alvord WG, Costabile RA. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001 Feb;165(2):430-5.
- [36] Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Jama*. 2000 Jan 19;283(3):354-60.

Tabela 1 - Características socio-demográficas e condições médicas em 148.685 pacientes do sexo masculino nos Projetos Avaliar (2002-2003) e Ampliar (2003-2004), Brasil.

	Projeto Avaliar (n=71.503)	Projeto Ampliar (n=77.182)	Total (n=148.685)
Faixa etária (em anos)			
18 a 29	8,0	5,9	6,9
30 a 39	15,6	12,4	13,9
40 a 49	23,7	22,0	22,8
50 a 59	26,6	26,9	26,7
60 a 69	18,3	22,6	20,6
≥ 70	7,8	10,2	9,1
Estado civil			
Casado ou morando com companheira	70,3	69,7	70,0
Solteiro	13,4	10,7	12,0
Divorciado	10,5	12,4	11,5
Viúvo	5,8	7,2	6,5
Etnia			
Branca	68,9	68,8	68,8
Parda	19,0	18,8	18,9
Negra	9,9	10,4	10,2
Amarela	1,9	1,9	1,9
Outra	0,3	0,1	0,2
Educação			
1º Grau ou menos	26,7	23,8	25,2
2º Grau (completo ou não)	38,4	37,9	38,1
Superior (completo ou não)	34,9	38,3	36,7
Religião			
Católica	70,9	-	-
Evangélica / Protestante	16,3	-	-
Espírita	6,1	-	-
Ateu	5,1	-	-
Outra	1,6	-	-
Condição Médica			
Hipertensão Arterial	31,1	37,1	34,4
Hipercolesterolemia	18,2	25,0	21,7
Diabetes mellitus	14,1	18,6	16,4
Hipertrofia benigna da próstata	8,8	9,8	9,3
Depressão	8,7	9,8	9,3
Doença Arterial Coronariana	7,0	9,2	8,1

Tabela 2 – Resultados da análise simples e ajustada para idade, razão da prevalência de “odds” comparando disfunção erétil moderada ou completa com disfunção mínima ou ausente (Projeto Avaliar + Projeto Ampliar), Brasil, 2002-2004.

	OR (I.C. 95%) [†]					
	Não ajustada		Ajustada para idade		Multivariada	
Condições Médicas						
Doença do Coração	3,26	(3,13 – 3,39)***	1,73	(1,66 – 1,81)***	1,33	(1,27 – 1,39)***
Câncer de próstata	7,32	(6,55 – 8,18)***	3,43	(3,05 – 3,86)***	3,46	(3,07 – 3,90)***
Depressão	2,30	(2,22 – 2,39)***	2,67	(2,56 – 2,78)***	2,59	(2,49 – 2,70)***
Diabetes mellitus	4,04	(3,92 – 4,16)***	2,80	(2,71 – 2,89)***	2,57	(2,49 – 2,66)***
HBP	4,02	(3,87 – 4,18)***	1,57	(1,51 – 1,64)***	1,48	(1,42 – 1,55)***
Hipertensão Arterial	2,70	(2,64 – 2,76)***	1,59	(1,55 – 1,63)***	1,35	(1,31 – 1,38)***
Hipercolesterolemia	1,91	(1,86 – 1,96)***	1,40	(1,36 – 1,44)***	1,10	(1,06 – 1,13)***

HBP= Hiperplasia benigna de próstata

[†] Intervalo de confiança de 95%;

*p<0,05;

**p<0,01;

***p<0,001.

Tabela 3 – Cronologia do início os sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.

Condição Médica	N	(%)	Média (em anos)	Mediana (em anos)
Diabetes				
Precedeu DE	9934	(60,2)	7,6	6
Ao mesmo tempo*	4050	(24,6)	0,0	0
Após DE	2502	(15,2)	5,6	4
Hipertensão				
Precedeu DE	19331	(63,3)	8,0	6
Ao mesmo tempo*	7155	(23,4)	0,0	0
Após DE	4079	(13,3)	5,4	4
Doença do Coração				
Precedeu DE	4048	(51,0)	6,4	5
Ao mesmo tempo*	1409	(17,7)	0,0	0
Após DE	2487	(31,3)	4,8	4
Hipercolesterolemia				
Precedeu DE	9047	(49,2)	7,2	5
Ao mesmo tempo*	5363	(29,2)	0,0	0
Após DE	3973	(21,6)	5,4	4
Depressão				
Precedeu DE	2058	(26,3)	6,7	5
Ao mesmo tempo*	3305	(42,3)	0,0	0
Após DE	2454	(31,4)	5,6	4
Hipertrofia benigna de próstata				
Precedeu DE	2471	(26,4)	5,5	5
Ao mesmo tempo*	3275	(35,0)	0,1	0
Após DE	3610	(38,6)	5,6	4
Câncer de prostate				
Precedeu DE	121	(7,7)	4,6	3
Ao mesmo tempo*	888	(56,6)	0,0	0
Após DE	561	(35,7)	5,1	4

* No mesmo ano.

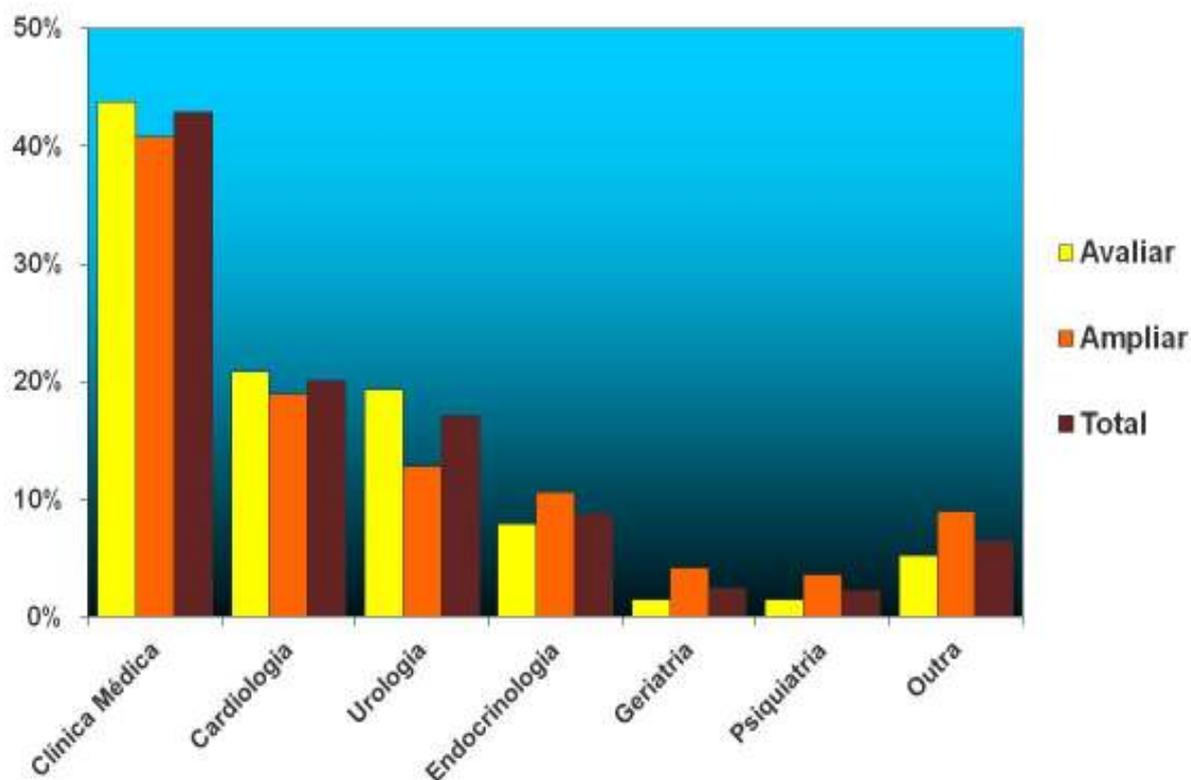


Figura 1 – Distribuição das especialidades médicas dos profissionais que recrutaram os pacientes para o estudo.

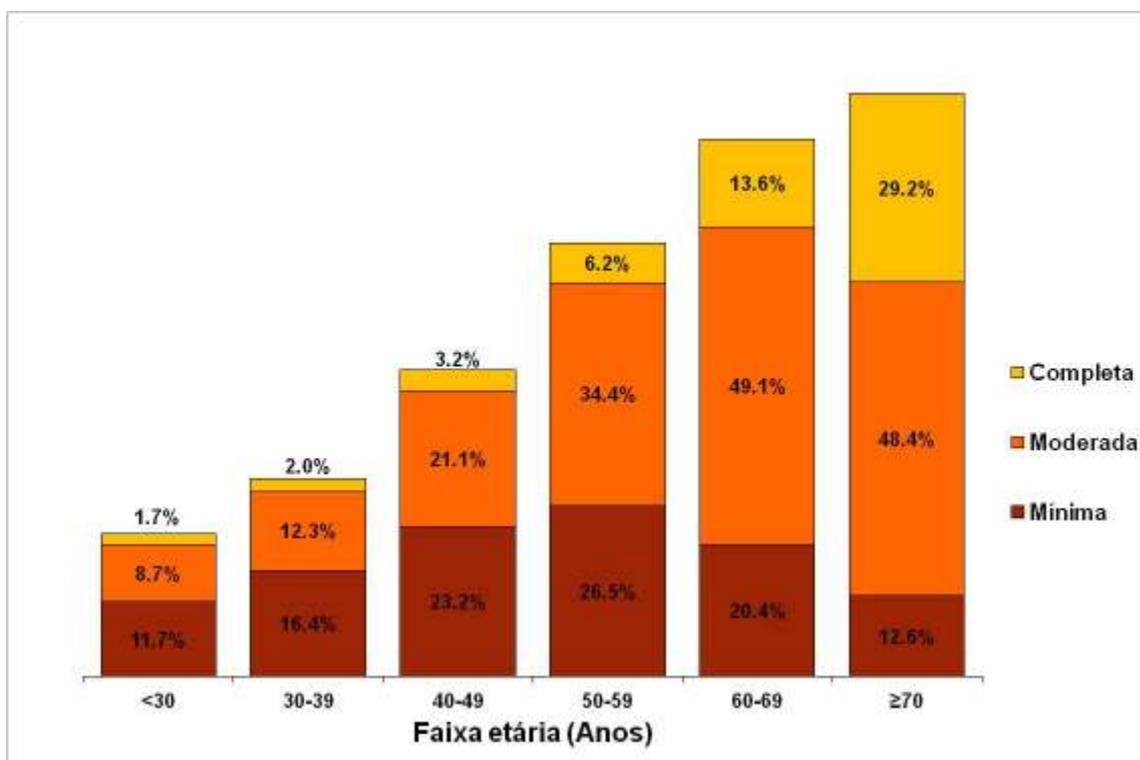


Figura 2 – Prevalência e grau de severidade da disfunção erétil de acordo com a idade em 148.685 pacientes no Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.

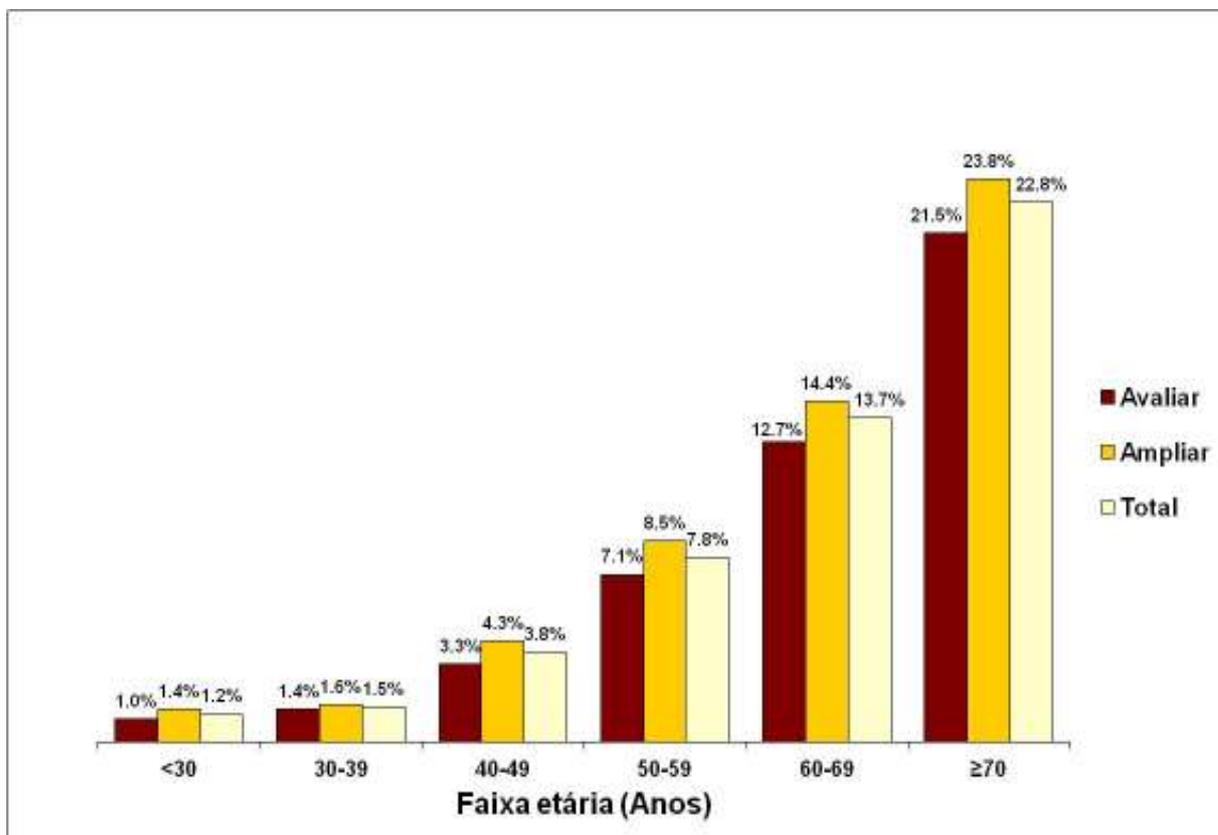


Figura 3 – Prevalência de doença arterial coronariana de acordo com a idade em 148.685 pacientes no Projetos Avaliar e Ampliar, Brasil, 2002-2004.

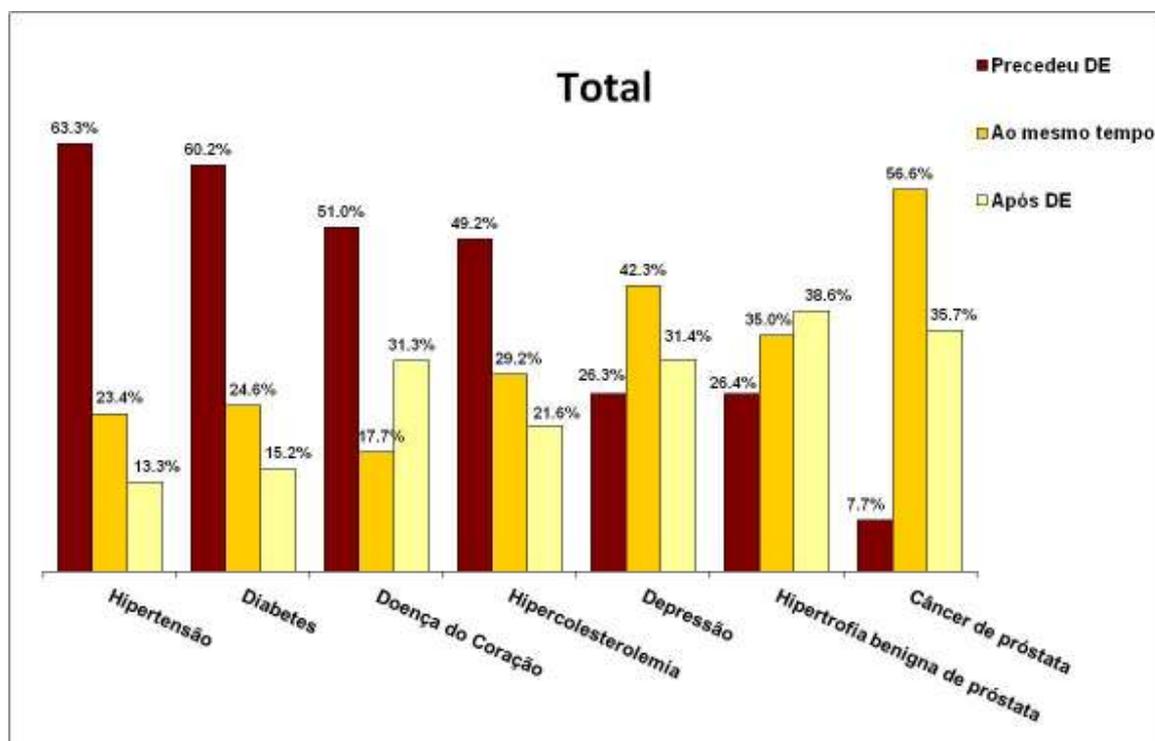


Figura 4 – Cronologia do início os sintomas de disfunção erétil (DE) e outras condições médicas no Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.

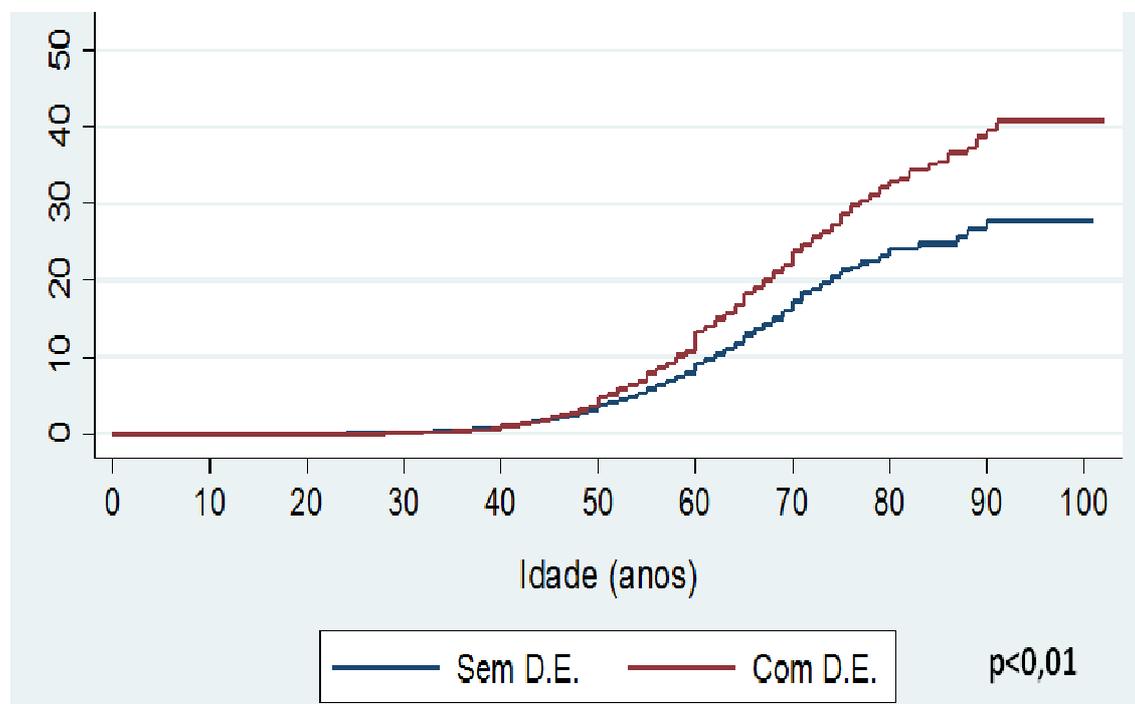


Figura 5 – Incidência cumulativa de doença arterial coronariana em homens de acordo com o diagnóstico de disfunção erétil (DE), Projeto Avaliar + Projeto Ampliar, Brasil, 2002-2004.