

Disfunção Erétil Está Associada com Alta Prevalência de Hiperlipidemia e Risco de Doença Arterial Coronariana

Th. Roumeguère^{a,*}, E. Wespes^a, Y. Carpentier^b, P. Hoffmann^a, C.C. Schulman^a

^aDepartment of Urology, Erasme Hospital, University Clinics of Brussels, 808 route de Lennik, B-1070 Brussels, Belgium

^bDepartment of Cardiovascular Diseases, Erasme Hospital, University Clinics of Brussels, 808 route de Lennik, B-1070 Brussels, Belgium

Resumo

Objetivos: A disfunção erétil (DE) frequentemente é de origem vascular. Uma associação entre DE e doença cardíaca isquêmica tem sido sugerida como consequência de doença endotelial nas artérias penianas e coronárias. O papel dos níveis de lipídeos séricos foi demonstrado na doença arterial coronária (DAC), mas sua relação com a DE é pouco documentada. Avaliamos a hiperlipidemia não diagnosticada em pacientes com DE e o risco de eles [apresentarem] doença arterial coronária.

Métodos: Comparamos prospectivamente grupos pareados de pacientes com DE e sem DE. Foram observados fatores de risco para DE e DAC e foi medido um crescimento nos lipídeos séricos (colesterol total (CT), triglicérides (TG), colesterol-HDL (HDL-C), colesterol-LDL (LDL-C) e a razão CT/HDL-C). Comparamos a prevalência de hiperlipidemia nos dois grupos e seu impacto como preditor de DE. Calculamos o risco para desenvolver DAC em pacientes com ou sem DE com base em variáveis geralmente aceitas do estudo *Heart* de Framingham.

Resultados: 215 pacientes tiveram DE (idade média 57,6±9,6 anos) e 100 [pacientes] não tiveram DE (idade média 59,7±8,3 anos). As prevalências de hipercolesterolemia (CT>200 mg/dl ou 5,17 mmol/l) foram de 70,6 e 52% nos grupos com e sem DE, respectivamente ($p=0,06$). Depois de excluir fatores interferentes, as análises de regressão logística mostraram que HDL-C e a razão CT/HDL-C são preditores significantes de DE ($p=0,011$ e $0,000$, respectivamente). Os aumentos no risco de DAC em 10 anos foram de 56,6 e 32,6% nos grupos DE e controle ($p<0,05$), respectivamente. Os riscos medianos foram de 12,18 e 9,07%, respectivamente, tendo um risco significativo relacionado com a idade ($p<001$).

Conclusões: É comum a [ocorrência de] hiperlipidemia em pacientes com DE. HDL-C e a razão CT/HDL-C são preditores de DE. Estes pacientes têm risco elevado de desenvolvimento posterior de DAC. Portanto, a disfunção erétil pode servir como um evento sentinela para a doença arterial coronária.

Palavras chave: Disfunção erétil; Hiperlipidemia; Risco de doença arterial coronária

1. Introdução

A disfunção erétil (DE) acomete milhões de homens, porém sua prevenção primária [ainda] não está clara. A disfunção erétil é uma doença predominantemente vascular e, associados com doenças cardiovasculares, há fatores de risco modificáveis bem conhecidos como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, hiperlipidemia, fumo, álcool e comportamento sedentário [1].

¹ * Autor correspondente: Tel. +32-2-555-36-14; Fax: +32-2-555-36-99, thierry.roumeguere@ulb.ac.be (Th. Roumeguère).

Estudos anteriores mostraram associação entre doença cardíaca isquêmica e DE [2,3]. O papel dos níveis lipídicos séricos está bem estabelecido na doença arterial coronária (DAC), mas a relação [destes níveis] com a disfunção erétil está pouco documentada [4-6]. A associação entre hiperlipidemia e DE é atribuída ao dano da hipercolesterolemia sobre o relaxamento dependente do endotélio em células do músculo liso no corpo cavernoso [7].

O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente, em uma população de pacientes com DE, a prevalência da dislipidemia não diagnosticada e seu impacto como preditor de DAC. Comparamos estes pacientes a controles pareados sem DE. Também avaliamos e comparamos o risco de pacientes com e sem DE desenvolverem doença arterial coronária, com base em fatores de risco geralmente aceitos.

2. Materiais e métodos

Em um estudo prospectivo, 315 homens com idades de 35 a 75 anos, com ou sem DE, foram observados durante 2 anos (entre janeiro de 1999 e maio de 2001) em um ambulatório de urologia.

A função erétil foi avaliada usando-se o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) e seu sistema de escores relevantes, permitindo colher dados de pacientes com ou sem DE leve, moderada ou grave [8]. Todos eles tiveram um exame físico completo, com ECG. O *status* das doenças cardiovasculares e o tratamento [dos pacientes] foram pareados para ambos grupos de estudo. Nenhum exame cardiológico específico foi feito no período do estudo. Fatores de risco associados a DE e DAC (tais como diabetes mellitus, pressão arterial (PA) elevada, fumo, obesidade) foram anotados. Para avaliar o peso do paciente, foi usado o índice de massa corporal (IMC; peso/altura²). Valores de IMC \geq 28 kg/m² foram considerados elevados [9]. Todos os pacientes [permitiram que uma amostra de] sangue fosse retirada [para exames como] glicose em jejum, colesterol total (CT), triglicérides (TG), colesterol do HDL (HDL-C), colesterol calculado para o LDL (LDL-C_{calc}) e a razão CT/HDL-C, usando técnicas padronizadas. Há um grau de consenso razoável de que os [níveis] devem ser CT<200 mg/dl (<5,17 mmol/l), HDL-C>35 mg/dl (>0,9 mmol/l), LDL-C_{calc}<135 mg/dl (<3,49 mmol/l) e TG<200 mg/dl (<5,17 mmol/l) [10].

Para avaliar o risco de DAC, foi calculado o fator [de risco] para DAC [11]. [Este fator de] risco calculado (com base em variáveis bem conhecidas do estudo *Heart* de Framingham) [permite] avaliar o risco de DAC nos próximos 10 anos para qualquer indivíduo e comparar com o risco padrão para uma pessoa de mesma idade e sexo. O risco padrão é o risco calculado para desenvolver um evento cardiovascular nos próximos 10 anos para qualquer [indivíduo] não fumante com CT=180 mg/ml (4,66 mmol/l), HDL-C=45 mg/dl (1,17 mmol/l), uma PA sistólica=120 mm Hg e sem hipertrofia ventricular esquerda e diabetes mellitus. Pacientes com idade <40 ou >70 anos não foram incluídos no risco de DAC (n=35 e 8 nos grupos DE e controle, respectivamente).

2.1. Análises estatísticas

A análise primária foi baseada em taxas de incidência de hiperlipidemia e outra doença coronária compartilhada e fatores de risco para DE. Para avaliar os efeitos dos níveis de lipídeos séricos sobre a DE, usamos análises de regressão logística uni e multivariada comparando pacientes com e sem DE. Foram feitos ajustes para potenciais fatores interferentes² (idade, diabetes mellitus, PA elevada, angina

²No original: 'confounding'

(*pectoris*), depressão, IMC elevado e outros). Usamos curvas de características operativas de receptor (ROC³) para avaliar o impacto de parâmetros lipídicos diferentes como fatores de risco para DE. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. O teste T não pareado foi usado para comparar as diferenças entre os riscos para desenvolver DAC nas populações com ou sem DE ($p < 0,05$).

3. Resultados

3.1. Dados sobre característicos de pacientes

215 dos 315 (68,3%) pacientes (idade média: $57,6 \pm 9,6$ anos) [com] vários graus de DE [foram] comparados com 100 (31,7%) pacientes (idade média: $59,1 \pm 8,7$ anos) sexualmente ativos, sem DE, segundo o escore IIFE (Tabela 1). Comparando [estes dados] com [os de] um estudo recente sobre prevalência de DE em [homens] Belgas, encontramos uma incidência maior de DE grave [12].

Tabela 1 Características do paciente conforme o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE)

	N (%)	Idade média (anos)
Grupos de DE	215 (68,3)	$57,6 \pm 9,6$
Branda	69 (32)	$52,7 \pm 5,3$
Moderada	82 (38,3)	$56,6 \pm 7,6$
Grave	64 (29,7)	$59,7 \pm 8,3$
Controles	100 (31,7)	$59,1 \pm 8,7$

A duração média da DE antes da consulta foi de $1,6 \pm 1,5$ anos e [o número de] pacientes que nunca receberam tratamento para DE era $>80\%$.

A história clínica de fatores de risco associados para DE e DAC é apresentada na Tabela 2. Houve uma distribuição equilibrada entre os dois grupos em relação às diferentes medicações contra os principais fatores de risco (anti-hipertensivos, drogas que diminuem [os níveis de] lipídeos, ...). Desfechos de PA elevada, diabetes e doenças cardiovasculares no grupo com DE foram significativamente maiores que no grupo sem DE ($p < 0,05$). Na época do estudo, os [números de] fumantes encontrados nos dois grupos foram semelhantes.

Tabela 2 Fatores de risco associados em pacientes com ($n=215$) e sem ($n=100$) DE

Fatores de risco	DE % (n)	Controles %	p
PA elevada	23,2 (50)	11	$<0,05$
Diabetes	20 (43)	9	$<0,05$
Doença cardiovascular ^a	13 (28)	2	$<0,05$
Fumo	15,8 (34)	17	ns
Álcool	2 (4)	1	ns
IMC >28	23,7 (51)	12	0,06

^a Doença cardiovascular envolve deficiência cardíaca, angina (*pectoris*), acidente vascular cerebral, doença vascular periférica; ns: não significante.

A Tabela 3 mostra a prevalência de DE [distribuída em diferentes] níveis de lipídeos séricos. CT >200 mg/dl ($>5,17$ mmol/l) foi encontrado em 152 pacientes (70,7%) com DE e em 52 (52%) no grupo controle ($p=0,06$).

³ ROC: receiver operating characteristic

Tabela 3 Prevalência de disfunção erétil com níveis de lipídeos séricos [em pacientes com (n=215) e sem (n=100) DE]

Lipídeos séricos (mg/ml)	DE n (%)	Controles n	p
CT <200 *	63 (29,3)	48	ns p 0,06
200<CT<240	90 (41,8)	46	ns
CT >240	62 (28,8)	6	p<0,05
TG <200	170 (79)	86	ns
TG >200 *	45 (21)	14	ns
LDL-C <135	97 (45,11)	54	ns
LDL-C >135	110 (51,18)	46	ns
HDL-C <35	29 (13,5)	5	p<0,05
HDL-C >35	186 (86,5)	95	ns
Razão CT/HDL-C **	4,72 ± 1,95	3,49 ± 0,96	p<0,05

* (mg/dl); ** ± desvio padrão (DP); ns: não significante.

Descobriu-se que a razão CT/HDL-C tinha uma diferença significativa entre os dois grupos: 4,72±1,95 no grupo com DE e 3,49±0,96 no grupo sem DE (p<0,05).

3.2. Análises univariadas, multivariadas e curvas ROC

Análise de regressão simples mostrou, para DE, ligação positiva com idade (p=0,0004), HDL-C (p=0,0286), LDL-C (p=0,0425) e razão CT/HDL-C (p=0,0002), porém não com CT (p=0,0673) e TG (p=0,0785).

A Tabela 4 mostra análises de regressão logística múltipla para avaliar a importância de diferentes parâmetros na predição de DE. Após a exclusão de fatores interferentes, idade, nível de HDL-C e a razão CT/HDL-C foram preditores significantes de DE (p=0,033, 0,011 e 0,000, respectivamente).

Tabela 4 Análise de regressão logística para idade, HDL-C e razão CT/HDL-C como fatores de risco para disfunção erétil

Sumário do modelo							
Passo	-2 log probabilidade ⁴	Cox & Snell R quadrado	Nagelkerke R quadrado				
1	342.985	0.127	0.177				
Variáveis na equação							
	B	EP	Wald	df	Sig.	Exp (B)	
Passo 1 ^a							
	Idade	0,028	0,013	4,563	1	0,033	1,029
	HDL-C	0,038	0,015	6,425	1	0,011	0,963
	TC/HDL-C	0,971	0,211	21,197	1	0,000	0,379
	Constante	3,716	1,690	4,833	1	0,028	41,107

Variáveis introduzidas no passo 1: idade, HDL-C e TC/HDL-C. EP: erro padrão.

O impacto do uso de idade, HDL-C e razão CT/HDL-C sobre a predição de DE. A área sob a curva ROC foi de 0,710 (intervalo de confiança de 95%, IC_{95%}=0,656-0,761 e erro padrão, EP=0,033)

⁴ No original: 'likelihood'

A curva ROC para predizer DE usando HDL-C e a razão CT/HDL-C. As áreas sob as curvas foram 0,619 (IC_{95%}=0,563-0,673) e 0,676 (IC_{95%}=0,621-0,727), respectivamente, maiores que [as de] todos os outros parâmetros ($p < 0,05$).

3.3. Risco de doença arterial coronária

Usando as variáveis do estudo *Heart* de Framingham, encontramos um risco para DAC em 10 anos aumentado em 102 dos 180 pacientes (56,6%) com DE e em 30 dos 92 pacientes (32,6%) sem DE (ambos grupos com idade 40-70 anos). 60% destes pacientes com DE tiveram risco semelhante ao de pacientes com 5 anos de idade a mais e 35% deles tiveram risco semelhante ao de pacientes com 10 anos de idade a mais (ambos [grupos] pareados para idade).

Considerando os grupos de idade, o risco de DAC em 10 anos mostrou frequência significativamente aumentada em pacientes com DE.

A Tabela 5 apresenta o risco mediano de DAC em 10 anos calculado para a população global estudada e este risco adaptado aos grupos de idade de 40-49, 50-59 e 60-69 anos, respectivamente. Pacientes com [idades de] 40-49 e 60-69 anos tinham particularmente um risco aumentado de DAC.

A Figura 3 mostra diferenças significantes no risco de DAC em 10 anos entre grupos de idade com ou sem DE.

Tabela 5 Mediana do risco de DAC em 10 anos para a população global estudada e alguns subgrupos

	DE (%)	Controles (%)	p
População global	12,18	9,07	<0,001
40-49 anos	7,41	3,57	<0,001
50-59 anos	11,67	9,77	<0,029
60-69 anos	16,73	12,33	<0,007

4. Discussão

Homens que sofrem de doença cardíaca isquêmica têm elevada prevalência de DE [13,14]. Entretanto, o *status* cardíaco de pacientes com DE [ainda] não está claro. Uma associação entre DE e doença cardíaca isquêmica foi sugerida como consequência de lesões vasculares nas artérias penianas [15]. Vários fatores de risco modificáveis são compartilhados por ambas condições [16]. A relação causal entre hipercolesterolemia e doença cardiovascular está bem estabelecida; considerando esta relação com DE, as informações disponíveis são muito limitadas. Wei e cols relataram primeiro a relação entre colesterol sérico, nível de HDL-C e o risco de desenvolver DE [4]. Não encontramos qualquer associação com CT, mas confirmamos o impacto de HDL-C como preditor de DE. Descobrimos que a razão CT/HDL-C está significativamente relacionada com o risco de DE. A relação entre lipídeos séricos e DE foi mais forte em pacientes que tinham esta proporção alta. Feldman e cols relataram que a probabilidade de [ter] DE variava inversamente com HDL-C [5,6]. Como se acredita que o HDL transporte o colesterol dos tecidos para o fígado (onde pode ser excretado), níveis maiores [de HDL-C] parecem ser benéficos.

Como a hipercolesterolemia está frequentemente associada com prejuízo ao relaxamento dependente do endotélio (diminuindo o relaxamento do pênis no processo de ereção), redução na produção de [óxido nítrico] (ON) pode ser uma explicação para o desenvolvimento de DE em homens com hipercolesterolemia, tendo [ainda] implicações no manejo de pacientes com risco de doença cardíaca [17].

Os mecanismos envolvidos na DE relacionada com idade são essencialmente devidos a lesões ateroscleróticas [18]. A prevenção destas lesões deveria ser o alvo terapêutico inicial, pois os fatores de risco modificáveis responsáveis pela aterosclerose estão envolvidos na DE e na doença cardíaca isquêmica [19]. Em nosso estudo, níveis elevados de lipídeos séricos em pacientes com DE foram correlacionados com um significativo risco (relacionado com idade) de desenvolver doença cardíaca. Para detectar doença cardíaca isquêmica assintomática, a avaliação do pico de velocidade sistólica (PVS) nas artérias cavernosas de pacientes com DE foi avaliada para ajudar na seleção de pacientes a serem submetidos ao teste de estresse [20].

Isto continua em discussão, pois o PVS tem boa sensibilidade (92,9%) mas baixa especificidade (59,1%).

Melhora no nível plasmático de HDL-C por estímulos de atividade física parece ter um efeito benéfico sobre eventos cardiovasculares e mortalidade [21].

A presença de hipertensão aumenta três vezes a prevalência de doença arterial coronária e⁵ também o risco de DE mais grave [22].

Vários trabalhos sugeriram que as funções endoteliais podem ser restauradas após correção do perfil lipídico. Ensaio clínico já mostraram que uma redução efetiva nos níveis de lipídeos séricos resultou em redução significativa no [número de] eventos cardíacos isquêmicos [23]. Redução nos [níveis de] lipídeos séricos poderia ser considerada como uma abordagem terapêutica potencial para melhorar a tumescência peniana [24]. Entretanto, isto continua em aberto à investigação pois as estatinas também podem induzir alguns graus de DE [25].

Muitos pacientes apresentam doença cardiovascular sistêmica subjacente e o primeiro sintoma pode ser DE, que pode ser considerada como um potencial marcador sentinela de DAC.

5. Conclusão

Este estudo mostrou que hiperlipidemia foi frequentemente observada em homens com disfunção erétil. Realçamos a importância de determinar o HDL-C e a razão CT/HDL-C quando avaliamos o risco coronário em pacientes com DE. Estes pacientes também têm um risco significativo de desenvolver doença cardíaca isquêmica, pois eles têm vários fatores de risco associados.

É interessante considerar o manejo completo do paciente em homens com DE. A DE deveria ser considerada um sintoma ou lesão sentinela de DAC para abordagem prospectiva de pacientes com DE. Isto é importante na aplicação clínica diária e os clínicos gerais devem considerar DE como uma condição médica significativa e conduzir uma avaliação clínica e biológica adequada dos fatores de risco cardiovasculares. A DE pode ser uma janela oportuna para diagnóstico e tratamento de uma doença cardíaca.

Referências

[1] Sullivan M, Keoghane S, Miller M. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87: 838-45.

[2] Parazzini F, Menchini F, Bortolotti A, Calabro A, Chatenoud L, Colli E, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol* 2000; 37: 43-9.

⁵ No original: 'but'

- [3] Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000; 12: 305-11.
- [4] Wei M, Macera C, Davis D, Hornung C, Nankin H, Blair S. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 930-7.
- [5] Feldman H, Goldstein I, Harzichristou D, Krane R, McKinlay J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- [6] Feldman H, Johannes C, Derby C, Kleinman K, Mohr B, Araujo B, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med* 2000; 30: 328-38.
- [7] Azadzoi K, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 238.
- [8] Rosen R, Riley A, Wagner G, Osterloh I, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.
- [9] Seidell J, Flegal K. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 238.
- [10] National Institutes of Health Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996; 276: 241-6.
- [11] Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
- [12] Mak R, De Backer G, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. *Eur Urol* 2002; 41: 132-8.
- [13] Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischaemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 1997; 9: 123-6.
- [14] Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 230-1.
- [15] Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 322: 181-4.
- [16] Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedly K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int J Clin Pract* 2001; 55: 614-8.
- [17] Junemann K, Aufenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Junemann C, et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991; 19: 271-5.
- [18] Wespes E, Moreira de Goes P, Schulman C. Vascular impotence: focal or diffuse penile disease? *J Urol* 1992; 148: 1435-6.
- [19] Derby C, Mohr B, Goldstein I, Feldman H, Johannes C, Mc Kinlay J. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000; 56: 302-6.
- [20] Kawanishi Y, Lee K, Kimura K, Koizumi T, Nakatsuji H, Kojima K, et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res* 2001; 13: 100-3.

- [21] Badimon J, Fuster V, Badimon L. Role of high density lipoproteins in the regression of atherosclerosis. *Circulation* 1992; 86(Suppl 3): 86-94.
- [22] Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss A, Pawar R, Shabsigh A, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 164: 1188-91.
- [23] Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- [24] Rosen RC, Weiner DN. Cardiovascular disease and sleep-related erections. *J Psychosom Res* 1997; 42: 517-30.
- [25] Bruckert E, Giral P, Heshmati H, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 89-94.