

Índice Internacional de Função Erétil Simplificado e Doença Coronariana em Pacientes Hipertensos

Simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) and Coronary Artery Disease in Hypertensive Patients

Antonio Carlos Cordeiro, Carolina Christianini Mizzaci, Rafael Modesto Fernandes, Afrânio Galdino Araujo-Junior, Paulo Oliveira Cardoso, Lucas Velloso Dutra, Amanda Guerra Moraes Rego Sousa, Celso Amodeo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A Disfunção Erétil (DE) se associa ao risco aumentado de Doença Arterial Coronariana (DAC).

Objetivo: Avaliar a associação entre DE, determinada pelo Índice Internacional de Função Erétil Simplificado (IIFE-5), e DAC.

Métodos: Estudo de corte transversal que avaliou 263 hipertensos (55 [50 – 61] anos). A DE foi avaliada pelo IIFE-5 e a DAC, por meio da história de revascularização miocárdica prévia e/ou por cineangiografiografia.

Resultados: O IIFE-5 se correlacionou com o clearance de creatinina [ClCr] ($Rho = 0,23$; $p < 0,001$) e com a idade ($Rho = -0,22$; $p < 0,001$). Quarenta e dois pacientes apresentavam DAC; e o IIFE-5 foi capaz de discriminá-los (área sob a curva ROC = 0,63; $p = 0,006$). Os pacientes foram divididos em dois grupos: IIFE-5 ≤ 20 ($n = 140$) e IIFE-5 > 20 ($n = 123$); aqueles com menor IIFE-5 tinham idade mais elevada (57 [52 – 61] vs. 54 [45 – 60] anos; $p = 0,002$), maior prevalência de DAC (22% vs. 9%; $p = 0,004$), tabagismo (64% vs. 47%; $p = 0,009$) e do uso de inibidores dos canais de cálcio (65 % vs. 43%; $p = 0,001$), além de menor ClCr (67,3 [30,8 – 88,6] vs. 82,6 [65,9 – 98,2] ml/min; $p < 0,001$). O IIFE-5 ≤ 20 se associou ao maior risco de DAC em regressão logística; tanto univariada (RR = 2,89 [IC 95% 1,39 – 6,05]), quanto após ajustes para idade, diabetes, ClCr, tabagismo, pressão arterial média e uso de anti-hipertensivos (RR = 2,59 [IC 95%: 1,01 – 6,61]).

Conclusão: O IIFE-5 se associa ao diagnóstico de DAC e sua utilização pode agregar informação ao estadiamento do risco cardiovascular em pacientes hipertensos. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):924-930)

Palavras-chave: Disfunção erétil; hipertensão; doença da artéria coronariana.

Abstract

Background: Erectile Dysfunction (ED) is associated with increased risk of coronary artery disease (CAD).

Objective: To evaluate the association between ED, determined by the Simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) and CAD.

Methods: This was a cross-sectional cohort study that evaluated 263 hypertensive patients (55 [50-61] years). ED was assessed through the IIEF-5 and CAD by the history of previous myocardial revascularization and/or coronary angiography.

Results: The IIEF-5 correlated with creatinine clearance [CrCl] ($Rho = 0.23$, $p < 0.001$) and age ($Rho = -0.22$, $p < 0.001$). Forty-two patients had CAD, and IIEF-5 was able to discriminate them (area under the ROC curve = 0.63, $p = 0.006$). Patients were divided into two groups: IIEF-5 ≤ 20 ($n = 140$) and IIEF-5 > 20 ($n = 123$); those with lower IIEF-5 scores were older (57 [52-61] vs. 54 [45-60] years, $p = 0.002$), had higher prevalence of CAD (22% vs. 9%, $p = 0.004$), smoking (64% vs. 47%, $p = 0.009$) and use of calcium channel inhibitors (65% vs. 43%, $p = 0.001$), as well as lower CrCl (67.3 [30.8 to 88.6] vs. 82.6 [65.9 – 98.2] ml/min, $p < 0.001$). The IIEF-5 < 21 was associated with increased risk of CAD in the logistic regression, both univariate (RR = 2.89 [95%CI: 1.39 – 6.05]), and after adjusting for age, diabetes, CrCl, smoking, mean arterial pressure and use of antihypertensive drugs (RR = 2.59 [95% CI: 1.01 – 6.61]).

Conclusion: The IIEF-5 is associated with the diagnosis of CAD and its use can add information to cardiovascular risk staging in hypertensive patients. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):924-930)

Keywords: Erectile dysfunction; hypertension; coronary artery disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Antonio Carlos Cordeiro •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Seção de Hipertensão e Nefrologia
Avenida Dr. Dante Pazzanese 500, Vila Mariana, CEP 04012-909, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: antonio.cordeiro@cardiol.br, accordeirojr@uol.com.br

Artigo recebido em 11/01/12; revisado em 13/01/12; aceito em 18/05/12.

Introdução

A Disfunção Erétil (DE), incapacidade de obter e manter ereção peniana suficiente para uma relação sexual satisfatória¹, afeta aproximadamente 150 milhões de homens em todo o mundo²; e se associa à maior prevalência de fatores de risco cardiovascular como Diabetes Mellitus (DM)³, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemia, obesidade, tabagismo e síndrome metabólica^{4,6}. No Brasil, Moreira e cols.⁷, em estudo multicêntrico que envolveu 1.286 homens a partir dos 18 anos, descreveram a presença de algum grau de DE em 46% dos participantes.

A aterosclerose é uma das principais causas de DE, de tal forma que indivíduos que desenvolvem disfunção erétil têm risco aumentado para o desenvolvimento de outras manifestações da doença aterosclerótica como Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Doença Arterial Coronariana (DAC)⁸⁻¹³, mesmo após o ajuste para fatores tradicionalmente relacionados à doença cardiovascular¹⁴. Além disso, existem evidências de que o grau de DE se associa à gravidade da DAC¹⁵.

A presença e a gravidade da DE podem ser analisadas por meio do Índice Internacional de Função Erétil (IIFE), questionário autoaplicável, composto de 15 itens que abrangem diferentes áreas relacionadas à função sexual (ereção, orgasmo, desejo e satisfação)¹⁶. Rosen e cols.¹⁷ desenvolveram uma versão simplificada desse questionário, composta por apenas cinco itens (IIEF-5), que tem se mostrado uma ferramenta prática para diagnóstico e classificação da DE. Nosso objetivo foi avaliar a associação entre a presença de disfunção erétil, avaliada pelo IIEF-5, e o diagnóstico de DAC em pacientes hipertensos.

Métodos

Pacientes e metodologia

Realizamos um estudo de corte transversal que avaliou todos os pacientes do sexo masculino, com idade entre 18 e 65 anos, consecutivamente atendidos na Seção de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) entre 3 de abril e 31 de maio de 2010 e que manifestaram interesse em participar do estudo, manifestado mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O intervalo de idade para inclusão representa aquele necessário para o encaminhamento de pacientes à Seção de Hipertensão e Nefrologia do IDPC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do IDPC.

Após consulta clinicocardiológica detalhada, os pacientes foram instados a responder o questionário autoaplicável do Índice Internacional de Função Erétil (IIFE-5)¹⁷. Por meio do questionário IIEF-5, foi determinada a presença e a gravidade da DE: ausência (>21), leve (17-21), leve/moderada (12-16), moderada (8-11) e severa (<8).

Todos os pacientes tiveram peso e altura mensurados no momento da consulta. Os exames laboratoriais (glicemia, creatinina, colesterol total e triglicérides), realizados no Laboratório do IDPC e trazidos para a consulta médica, foram considerados na análise. O ritmo de filtração glomerular foi calculado pela equação de Cockcroft-Gault¹⁸, com ajuste para a superfície corporal. A Pressão Arterial Média (PAM), calculada

pela fórmula “(pressão arterial sistólica + [2* pressão arterial diastólica])/3” por melhor representar a pressão de perfusão tecidual, foi utilizada para as análises. O diagnóstico de DAC foi realizado por meio de revisão do prontuário, com base na história de revascularização miocárdica (cirúrgica/percutânea) prévia ou na presença de lesão coronariana $\geq 50\%$ através de cineangiocoronariografia.

Análise estatística

A análise da distribuição dos dados foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Utilizamos a análise Receiver-Operating Characteristic (ROC) para estabelecer o valor do IIEF-5 que melhor identificasse a presença de DAC. As variáveis contínuas, quando paramétricas, foram representadas por média e desvio padrão; e quando de distribuição não normal, por mediana e percentis (25 – 75). Para a análise de correlação entre as variáveis contínuas, foi utilizado o teste de correlação de Spearman (Rho); e quando da comparação de valores entre dois grupos distintos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram representadas por valor absoluto (n) e relativo (%) e para comparações de proporções entre dois grupos independentes foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson. Realizamos análise de regressão logística para avaliar os fatores associados à presença de disfunção erétil.

Com base em dados de literatura, onde a proporção de disfunção erétil foi de 47% em pacientes com DAC e 24% em controles¹⁹, o tamanho de amostra mínimo necessário para que nossos resultados apresentassem um nível de significância 5% e poder de teste de 90% foi calculado em 178 pacientes (89 por grupo). Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bicaudal e valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada com o software SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 2004).

Resultados

Foram avaliados 263 pacientes, com mediana da idade 55 (50 – 61) anos, cujos dados clínicos e demográficos são descritos na Tabela 1. Cento e cinquenta e cinco pacientes (59%) apresentaram algum grau de disfunção erétil de acordo com o questionário IIEF-5 (Tabela 1 e Figura 1).

O questionário IIEF-5 se correlacionou negativamente com a idade ($\rho = -0,22$; $p < 0,001$) e positivamente com o clearance de creatinina ($\rho = 0,23$; $p < 0,001$), como apresentado na Tabela 2. Pacientes com antecedentes de DAC apresentavam menor IIEF-5 (17 [8-21] vs. 21 [15 – 23]; $p = 0,006$), Figura 2. O questionário IIEF-5 foi capaz de discriminar indivíduos com diagnóstico de DAC (área sobre a curva ROC = 0,63; $p = 0,006$), como pode ser observado na Figura 3; sendo “20” a pontuação do IIEF-5 mais apropriada para este objetivo.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o IIEF-5 (≤ 20 e > 20) e suas características clínico-demográficas são descritas na Tabela 3. Em resumo, pacientes com menor IIEF-5 tinham idade mais elevada (57 anos [52 – 61] vs. 54 anos [45 – 60]; $p = 0,002$), maior prevalência de DAC (22% vs. 9%; $p = 0,004$), maior histórico de tabagismo (64% vs. 47%; $p = 0,009$) e maior prevalência

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos 263 pacientes hipertensos incluídos no estudo¹

Idade (anos)	55 (50 – 61)
Disfunção Erétil [IIEF-5] (n, %)	
Ausente (> 21)	108 (41%)
Leve (17 – 21)	64 (24%)
Leve-Moderada (12 – 16)	48 (19%)
Moderada (8 – 11)	16 (6%)
Severa (<8)	27 (10%)
Diabete melito (n, %)	78 (30%)
Doença arterial coronária (n, %)	42 (16%)
Tabagismo (n, %)	147 (56%)
IECA / BRA ¹ (n, %)	228 (86%)
Diuréticos (n,%)	199 (76%)
Bloqueadores dos Canais de Cálcio (n, %)	145 (55%)
Betabloqueadores (n,%)	134(51%)
IMC (Kg/m ²)	30,6 ± 5,6
Pressão arterial Média (mmHg)	105 (96 – 119)
Glicose (mg/dL)	95 (86 – 112)
Clearance de creatinina (mL/min)	76,3 (46,1 – 94,7)
Colesterol total (mg/dL)	181 (158 – 208)
Triglicerídeos (mg/dL)	145 (106 – 229)

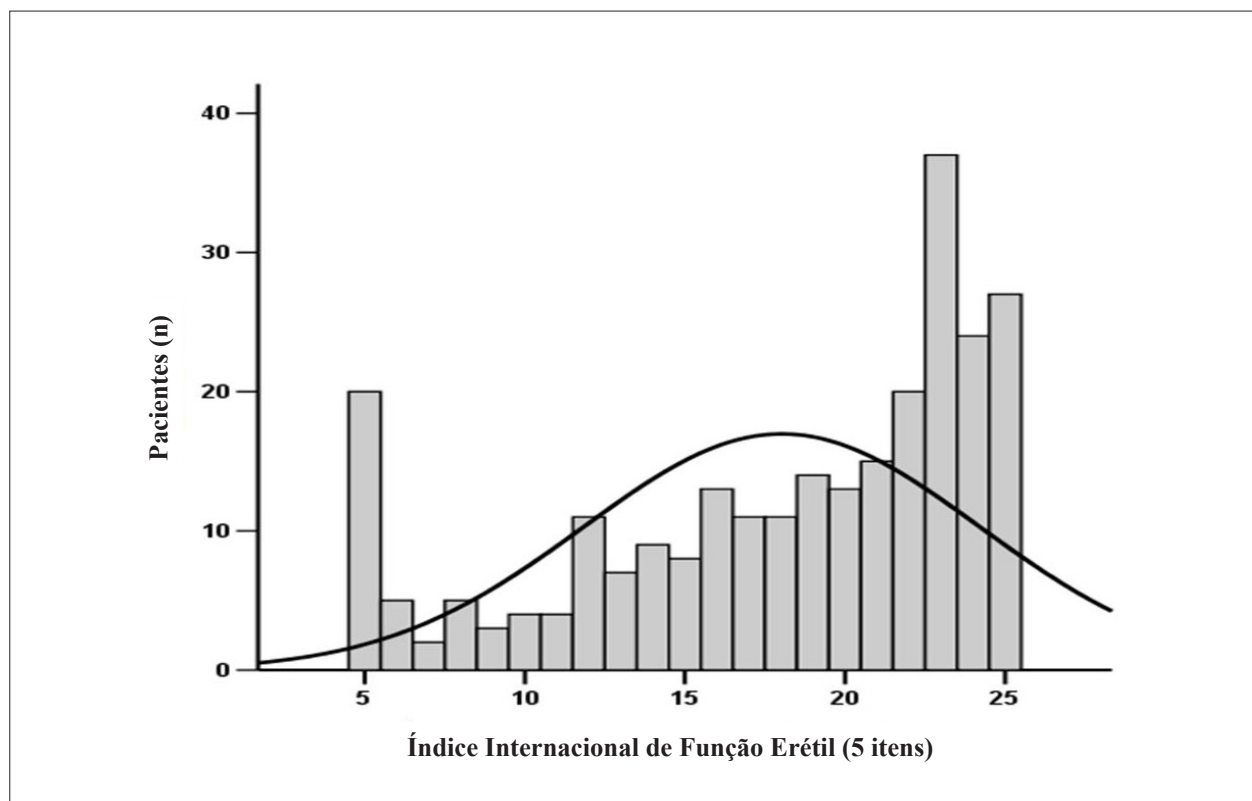
¹ IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA: Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II

Tabela 2 – Correlação entre o índice internacional de função erétil (5 itens) e variáveis clínicas e laboratoriais em 263 pacientes hipertensos

	Spearman (rho)	p
Idade (anos)	- 0,22	< 0,001
IMC (Kg/m ²)	0,04	0,483
Pressão Arterial Média (mmHg)	0,12	0,057
Glicose (mg/dL)	- 0,03	0,694
Clearance de creatinina (mL/min)	0,23	< 0,001
Colesterol total (mg/dL)	- 0,01	0,862
Triglicerídeos (mg/dL)	0,03	0,627

do uso de inibidores dos canais de cálcio (65 % vs. 43%; $p = 0,001$), além de menor clearance de creatinina (67,3 mL/min [30,8 – 88,6] vs. 82,6 mL/min [65,9 – 98,2]; $p < 0,001$).

A análise de regressão logística (Tabela 4) evidenciou que o IIEF-5 ≤ 20 se associava à presença de DAC tanto na análise univariada (Risco relativo = 2,89 [IC 95% 1,39 – 6,05]) quanto após ajustes para potenciais fatores de confusão, como idade, diabetes mellitus, doença renal, tabagismo, pressão arterial média, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores e (Risco Relativo = 2,59 [IC 95%: 1,01 – 6,61]).

**Fig. 1 – Distribuição da pontuação no escore IIEF-5 nos 263 pacientes hipertensos incluídos no estudo.**

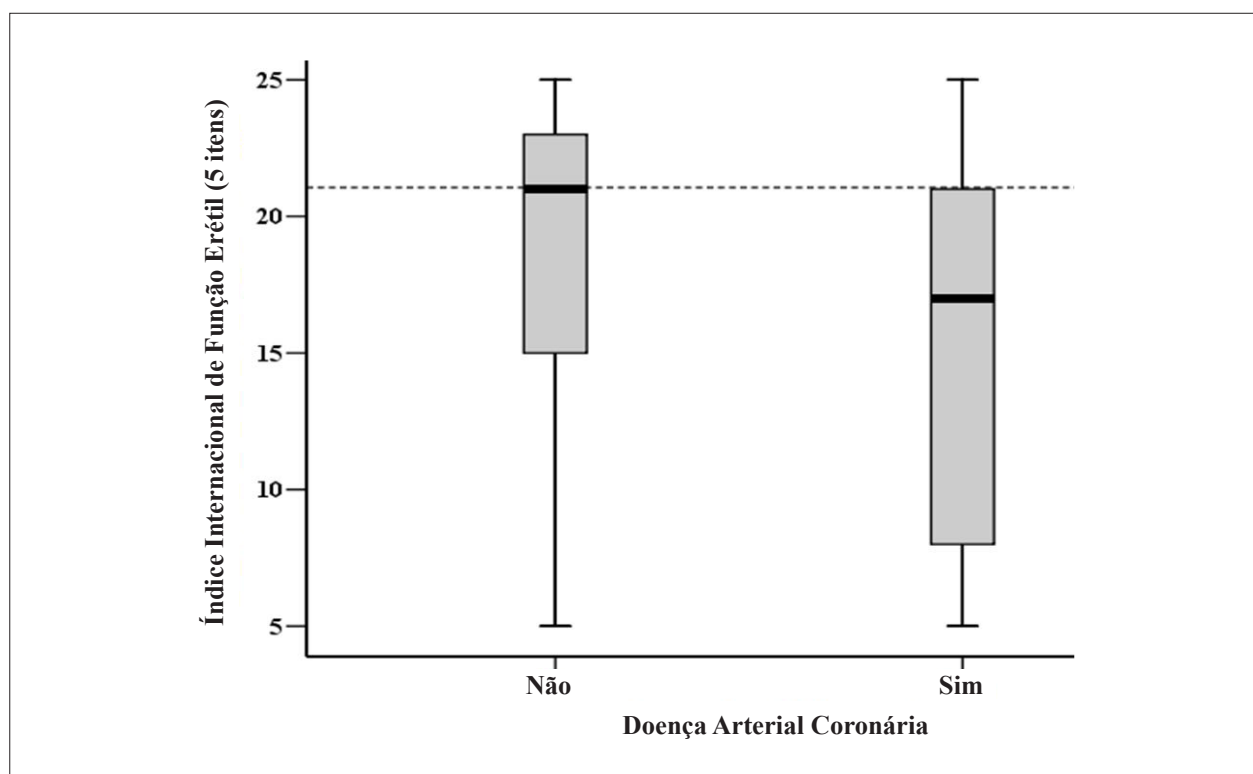


Fig. 2 – Pontuação no escore IIEF-5 nos 263 pacientes hipertensos incluídos no estudo de acordo com o diagnóstico de doença arterial coronária.

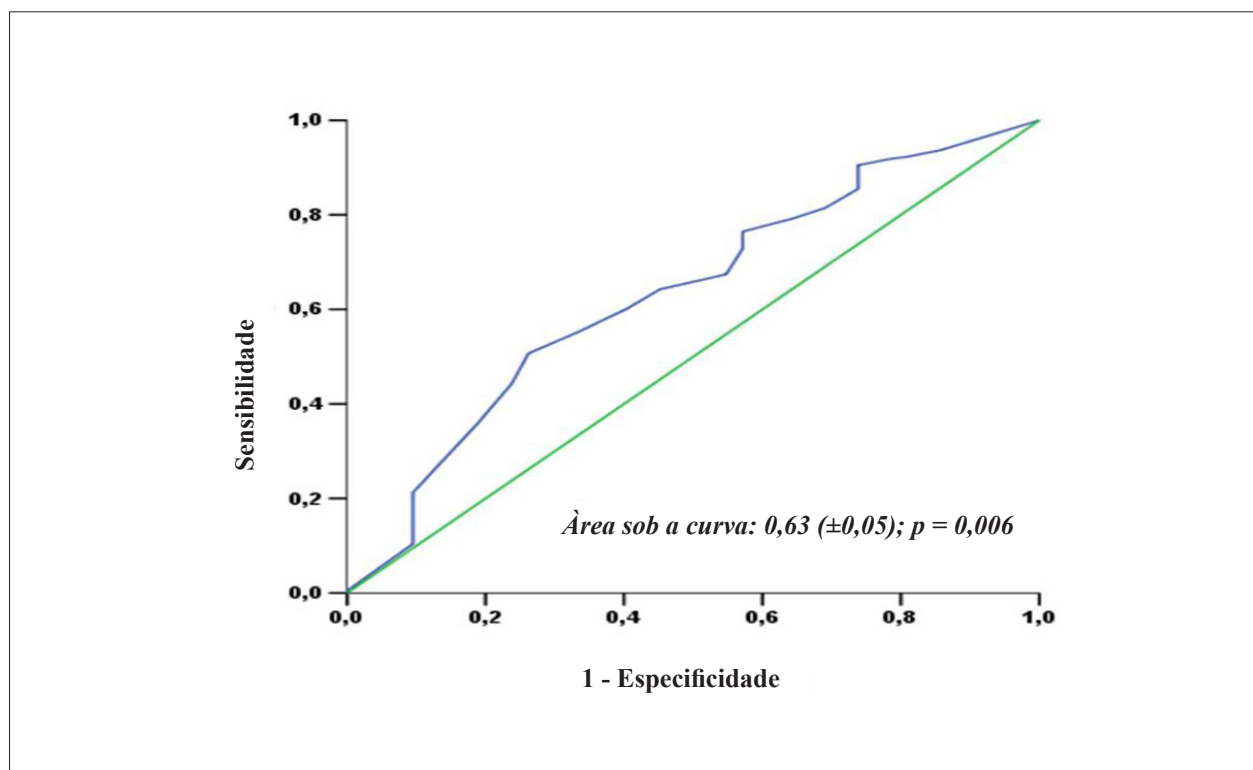


Fig. 3 – Área sob a curva ROC para o diagnóstico de doença arterial coronária de acordo com o escore IIEF-5 nos 263 pacientes hipertensos incluídos no estudo.

Tabela 3 – Características clínicas e demográficas de 263 pacientes hipertensos divididos de acordo com o a divisão pelo IIEF-5¹

	IIEF-5 ≤ 20 (n=140)	IIEF-5 > 20 (n=123)	P
Idade (anos)	57 (52 – 61)	54 (45 – 60)	0,002
Diabetes mellitus (n, %)	47 (34%)	31 (25%)	0,176
Doença arterial coronária (n, %)	31 (22%)	11 (9%)	0,004
Tabagismo (n, %)	89 (64%)	58 (47%)	0,009
IECA / BRA ¹ (n, %)	119 (85%)	108 (88%)	0,591
Diuréticos (n, %)	109 (77,9%)	90 (73,2%)	0,391
Bloqueadores dos Canais de Cálcio (n, %)	91 (65%)	53 (43%)	0,001
Betabloqueadores (n,%)	77 (55%)	57 (47%)	0,215
IMC (Kg/m ²)	29,7 ± 5,6	30,5 ± 5,5	0,190
Pressão Arterial Média (mmHg)	103 (93 – 117)	107 (98 – 117)	0,095
Glicose (mg/dL)	95 (85-111)	95 (87-115)	0,511
Clearance de creatinina (ml/min)	67,3 (30,8 – 88,6)	82,6 (65,9 – 98,2)	< 0,001
Colesterol total (mg/dL)	180 (154 – 210)	181 (159 – 208)	0,686
Triglicérides (mg/dL)	144 (101 – 226)	146 (118 – 236)	0,517

¹ Dados apresentados como média (± desvio padrão), mediana (percentis 25 – 75) ou valor absoluto (n) e relativo (%). IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA: Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II

Tabela 4 – Risco relativo para o diagnóstico de doença arterial coronária em 263 pacientes hipertensos de acordo com o IIEF-5 e variáveis selecionadas em análise de regressão logística¹

Modelo ²	Variáveis	Risco relativo (Intervalo de Confiança 95%)
1	Índice Internacional de Função Erétil (5 itens)	2,89 (1,39 – 6,05)
2	1 + idade	2,75 (1,31 – 5,78)
3	2 + Diabetes e Clearance de Creatinina	2,98 (1,28 – 6,90)
4	3 + PAM + tabagismo	2,93 (1,21 – 7,08)
5	4 + uso de IECA/BRA, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores.	2,59 (1,01 – 6,61)

¹ Pacientes com IIFE-5 > 20 foram utilizados como referência.

² Constante < 0,001 para todos os modelos.

Discussão

O presente estudo mostrou que pacientes hipertensos com IIEF-5 ≤ 20 têm risco 2,59 vezes maior de apresentar diagnóstico de DAC de forma independente da presença de reconhecidos fatores de risco cardiovascular (idade, diabetes, doença renal e tabagismo) e do uso de anti-hipertensivos, reconhecidamente associados ao desenvolvimento de disfunção erétil. Nossos resultados reforçam as evidências da associação entre DE e DAC^{9,11,20-22}.

A DE é considerada uma manifestação clínica de alterações vasculares, funcionais e estruturais, decorrentes da doença cardiovascular generalizada; sendo a circulação peniana afetada de forma mais precoce em virtude do menor diâmetro das artérias penianas, quando comparadas às coronárias, carótidas e femorais¹¹. Dessa forma, DE e DAC podem ser consideradas diferentes manifestações da mesma doença, o

que é realçado pelo fato de os fatores de riscos associados a DAC serem comumente encontrados em pacientes com DE²³, bem como o grau da DE se relacionar à gravidade da DAC²⁴. De fato, evidenciamos que pacientes com DAC, quando comparados àqueles sem antecedentes de coronariopatias, tinham o IIEF-5 significativamente menor.

A estratificação do risco cardiovascular é etapa essencial para o estabelecimento das metas pressóricas a serem alcançadas em pacientes hipertensos²⁵. Dessa forma, sabendo-se que a prevalência de DE é extremamente elevada em pacientes com DAC^{19,20}, sendo aquela um preditor independente de risco para o desenvolvimento desta, além de precedê-la, em média, por três anos²⁰, seria razoável a realização do “screening” para DE em todos os pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Contudo, por se tratar de uma condição necessariamente

autorreportada, muitas vezes propositalmente omitida e sem testes confirmatórios específicos à disposição, a pesquisa de disfunção erétil em consultórios de cardiologia é geralmente negligenciada. Nesse sentido, nossos resultados, evidenciando a associação independente entre o questionário IIEF-5 – ferramenta diagnóstica simples e de fácil aplicabilidade para o diagnóstico da presença e gravidade da DE¹⁷ – e a presença de DAC, ressaltam a sua utilidade no dia a dia dos consultórios, quando pode ser aplicado ainda nas salas de espera, tanto para a identificação da disfunção erétil quanto para estratificação do risco cardiovascular.

Em nossos pacientes, a prevalência de disfunção erétil (59%) foi superior à descrita em outros estudos com a população brasileira^{7,22,27,28}, o que pode ser atribuído ao fato de nossa amostra incluir apenas pacientes hipertensos^{29,30}. Ressaltamos ainda que o “cut-off” de 20 para o IIEF-5 adotado em nossa análise inclui pacientes com DE leve de acordo com a classificação original¹⁷; o que pode estar relacionado a falhas na classificação ou à maior prevalência de alterações psíquicas e não orgânicas como causa de DE em pacientes com IIEF-5 limítrofe. Nosso estudo tem limitações, dentre as quais: a) o fato de se tratar de estudo de corte transversal, que apenas permite o estabelecimento de associações; b) o pequeno número de pacientes avaliados; c) a falta de informação quanto à dose utilizada de anti-hipertensivos; e d) o fato de o diagnóstico de DAC ter sido baseado apenas na

história clínica e revisão de prontuário. Contudo, o diagnóstico de DAC é inicialmente aventado com base na anamnese do paciente; nesse sentido, nosso estudo simulou as condições encontradas pelo clínico em sua rotina diária.

Conclusão

A presença de disfunção erétil está associada ao risco aumentado de doença arterial coronariana. A utilização do IIEF-5 na consulta médica de rotina pode agregar informação ao estadiamento do risco cardiovascular em pacientes de consultório.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Residência Médica em Cardiologia dos alunos, Carolina Christianini Mizzaci, Rafael Modesto Fernandes, Afrânio Galdino de Araújo Junior, Paulo Oliveira Cardoso, Lucas Velloso Dutra pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP.

Referências

- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010;57(5):804-14.
- Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*. 1999;84(1):50-6.
- Burke JP, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Roberts RO, Girman CJ, et al. Diabetes and sexual dysfunction: results from the Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men. *J Urol*. 2007;177(4):1438-42.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. 2003;139(3):161-8.
- Bal K, Oder M, Sahin AS, Karatas CT, Demir O, Can E, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology*. 2007;69(2):356-60.
- Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ; Urologic Diseases in America Project. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):207-12.
- 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;58(4):583-8.
- Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):20-8.
- Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, Mathew V, Prasad A, Pumper G, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2006;27(7):824-31.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(12B):19M-23M.
- Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol*. 2005;48(3):512-8.
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005;294(23):2996-3002.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiladiou C, Alexopoulos N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2640-8.
- Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):350-6.
- Le NA. Inflammation, oxidative stress, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(2):227-9.
- 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;49(6):822-30.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11(6):319-26.

18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
19. 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. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2632-9.
20. 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. *Eur Urol*. 2003;44(3):360-4.
21. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1378-85.
22. Ortiz J, Ortiz ST, Monaco CC, Yamashita CH, Moreira MC, Monaco CA. [Erectile dysfunction: a marker for myocardial perfusion impairment?]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(4):241-6.
23. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int*. 2001;87(9):838-45.
24. Salem S, Abdi S, Mehrsai A, Saboury B, Saraji A, Shokohideh V, et al. Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. *J Sex Med*. 2009;6(12):3425-32.
25. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
26. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2002;14(4):245-50.
27. Moreira ED Jr, Bestane WJ, Bartolo EB, Fittipaldi JA. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2002;120(2):49-54.
28. Reis MM, Abdo CH. Prevalence of erectile dysfunction as defined by the International Index of Erectile Function (IIEF) and self-reported erectile dysfunction in a sample of Brazilian men who consider themselves healthy. *J Sex Marital Ther*. 2010;36(1):87-100.
29. Doumas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(4):269-74.
30. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(3):202-10.