

RESPOSTA CLÍNICA À VARDENAFILA EM HIPERTENSOS COM DISFUNÇÃO ERÉTIL VASCULOGÊNICA

VALTER JAVARONI

MARIO Q. MIGUEZ

WILLE OIGMAN

MARIO F. NEVES

RESUMO

A disfunção erétil (DE) tem alta prevalência entre hipertensos e tem sido considerada marcador precoce de risco cardiovascular. A presença e gravidade da DE bem como a resposta clínica aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) parecem depender da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) endotelial e da extensão da doença aterosclerótica. O objetivo deste estudo foi avaliar a correlação entre a gravidade da DE e da resposta clínica da vardenafila usada uma hora antes do intercurso sexual em hipertensos com DE vasculogênica e sem doença cardiovascular maior com dados antropométricos, laboratoriais, escore de risco cardiovascular e parâmetros vasculares funcionais e estruturais. A resposta clínica à vardenafila *on demand* foi avaliada conforme o percentual de respostas positivas à questão 3 do Perfil do Encontro Sexual (PES3). Os parâmetros vasculares considerados foram a espessura médio-intimal (EMI) da carótida comum, a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial e a dilatação nitrato-mediada (DNM). Foram incluídos 100 homens hipertensos com idade entre 50 e 70 anos, sendo 74 portadores de DE vasculogênica e 26 com função erétil normal que serviram de grupo controle. Nos pacientes com DE, o índice de massa corporal, relação cintura-quadril, EMI da carótida, níveis séricos de triglicérides, coles-

terol total e LDL foram significativamente maiores que no grupo controle. Após o uso de vardenafila *on demand*, os pacientes com mais de 50% de respostas positivas ao PES3 ou 50% de respostas afirmativas e um incremento de 6 pontos ou mais em relação ao Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-FE) basal e/ou resposta positiva a Questão de Avaliação Global (QAG), foram considerados respondedores. O escore do IIEF-FE basal se correlacionou negativamente com a EMI da carótida ($r = -0,48$, $P < 0,001$) e com o escore de Framingham ($r = -0,41$, $P < 0,001$) no grupo com DE. Houve forte correlação positiva entre a resposta clínica à vardenafila com a DMF ($r = 0,70$, $P < 0,001$), que não se observou entre o subgrupo de diabéticos. Concluímos que, nessa amostra de hipertensos, a gravidade da DE foi relacionada a parâmetros vasculares estruturais (EMI), enquanto a resposta clínica à vardenafila *on demand* foi mais diretamente dependente da função vascular momentânea (DMF). A falta de eficácia clínica ao inibidor da PDE5 *on demand* pode servir como marcador clínico que identifica homens hipertensos com um risco cardiovascular aumentado.

PALAVRAS-CHAVE: *Disfunção erétil; Vardenafila; Espessura médio-intimal; Dilatação mediada pelo fluxo; Risco cardiovascular.*

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da disfunção erétil (DE) na hipertensão arterial permanece amplamente desconhecida¹. A relação entre essas patologias parece ser a disfunção endotelial que provocaria redução do fluxo vascular^{2,3}. Estudos recentes comprovam que a função endotelial estaria diminuída em indivíduos com DE em comparação com controles de mesma idade, todavia com função erétil normal^{4,5}. Portanto, uma redução da biodisponibilidade do principal mediador químico do endotélio, o óxido nítrico (ON) ligaria a aterosclerose com a DE e reforçaria o papel da ativação endotelial na patogênese das duas condições clínicas⁶.

A eficácia dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE 5) é de cerca de 70%⁷. O mecanismo de ação desse grupo de medicamentos envolve a excitação sexual e consequente relaxamento da musculatura lisa⁸. Portanto, a falta de resposta clínica pode estar relacionada com a disfunção endotelial⁹.

O objetivo principal desse estudo foi testar a hipótese de que hipertensos com disfunção endotelial e com aterosclerose subclínica apresentariam uma resposta clínica inferior que a dos pacientes com função endotelial preservada.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Como o objetivo do estudo era a avaliação da resposta clínica à vardenafila e sua correlação com parâmetros vasculares, incluíram-se homens sexualmente ativos, entre 50 e 70 anos de idade, heterossexuais e com parceira fixa há mais de seis meses, portadores de – pelo menos – um fator de risco cardiovascular comum (HAS), sem doença cardiovascular maior, sendo 74 com DE vasculogênica e 26 sem DE que formaram o grupo controle (Fase 1).

O diagnóstico da DE foi baseado nas respostas ao Índice Internacional de Função Erétil – Domínio da Ereção (IIEF-FE) relativas ao período em que os homens não puderam utilizar medicação eretogênica. A análise das respostas à terceira questão do Perfil do Encontro Sexual (PES3) neste mesmo período, também, foi utilizada para inclusão apenas dos que apresentaram menos de 50% de respostas positivas ao PES3.

Objetivando uma amostra homogênea e com DE vasculogênica, os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: hipertensão não controlada; suspeita clínica de outra etiologia da DE; cirurgia pélvica; tabagismo; hepatopatias ou nefropatias graves; hipogonadismo; contraindicação ao uso de inibidores da PDE5 e outras condições clínicas que, na opinião dos investigadores, prejudicassem a interpretação dos resultados.

Todos os participantes foram estudados pela manhã, em uma sala tranquila, com temperatura controlada e mantida em 23°C. Compareceram em jejum, tendo evitado a ingestão de qualquer substância vasoativa nas 12 horas que antecederam o exame. A pressão arterial, sistólica e diastólica, era aferida em três ocasiões (um minuto de intervalo) utilizando-se um aparelho digital (Omron 705 IT - Omron Healthcare Co. Ltd. Kyoto, Japão), com os indivíduos sentados e depois de um período de 10 minutos de repouso. O valor médio foi usado com pressão arterial clínica. Depois de mais 20 minutos de repouso na posição supina, os exames vasculares eram realizados. Um transdutor linear de multifrequência (7 a 10MHz) acoplado a um ultrassonógrafo de alta qualidade foi utilizado para adquirir as imagens sempre realizadas pelo mesmo radiologista, que desconhecia os dados clínicos dos pacientes e com mais de 15 anos de experiência em ultrassonografia vascular. Todas as aquisições de imagens foram feitas em sin-

cronia com o eletrocardiograma e as medidas realizadas no período final da diástole.

Todos os pacientes foram orientados (oralmente e por escrito), pelo mesmo especialista, quanto à importância do controle adequado dos fatores de risco cardiovascular e de sua relação com a disfunção erétil, recebendo orientações para incentivar as modificações de estilo de vida. Foi, então, solicitado a todos os participantes que permanecessem sem medicação para melhorar o desempenho sexual durante os dois meses seguintes, e para que respondessem ao PES3 após cada intercurso, procurando manter a média de, pelo menos, uma atividade sexual por semana.

Os selecionados que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram motivos para exclusão foram convidados a participar das etapas seguintes. Repetiu-se a avaliação do IIEF-EF e 74 homens com DE prosseguiram no estudo, em conjunto com 26 hipertensos que possuíam função erétil normal e que compuseram o grupo controle. Ocorreu coleta de sangue para avaliação laboratorial. Segundo a metodologia descrita anteriormente¹⁰, procedeu-se aos exames ultrassonográficos para avaliação da espessura médio-intimal (EMI) das carótidas, dilatação mediada pelo fluxo (DMF) e dilatação nitrato-mediada (DNM) na artéria braquial.

Em seguida, os 74 homens com DE receberam orientação do urologista sobre a maneira correta de utilização do inibidor da PDE5. Foram alertados para a importância do momento da ingestão, interferência de álcool e alimentos e necessidade da excitação sexual para o funcionamento da medicação. Receberam dois comprimidos de 20mg de vardenafila, com instrução para utilização de um comprimido por semana, uma hora antes da atividade sexual. Foram instruídos sobre a importância de procurar manter a média de uma atividade sexual por semana e para o

preenchimento do PES 3 após cada intercurso, devendo retornar em duas semanas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados dos dados contínuos e com distribuição normal são mostrados como média \pm desvio padrão e comparados com o teste t de Student. Modelos de regressão logística univariados e multivariados foram usados para avaliar a associação entre a gravidade da DE e resposta clínica ao vardenafil nos dois regimes terapêuticos com idade e demais variáveis clínicas, laboratoriais e vasculares. O teste exato de Fisher foi usado para avaliar a influência de medicamentos (anti-hipertensivos e estatinas) na DE e sobre a eficácia da vardenafila. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS (Versão 18.0; Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Dos 284 hipertensos inicialmente selecionados, foram incluídos 74 homens que preencheram os critérios de inclusão. Todos eram sexualmente ativos, heterossexuais, com parceira estável por mais de seis meses, sem história, sintomas ou outras evidências de doença cardiovascular maior e que não necessitaram ajustes no tratamento de base nos últimos seis meses. Esses 74 homens apresentavam DE por, no mínimo, seis meses e responderam positivamente a menos da metade da PES3 durante o período de seleção. Outros 26 homens oriundos do grupo inicial possuíam todos os critérios de inclusão, mas demonstraram função erétil normal (IIEF-EF escore > 25) e caracterizaram o grupo controle.

As características clínicas da

amostra estudada (n=100) estão demonstradas na Tabela 1. Nos pacientes com DE, a IMC, relação cintura-quadril, EMI da carótida, níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total e LDL foram significativamente maiores que no grupo controle.

A frequência do uso de anti-hipertensivos e estatinas foi semelhante nos dois grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de inibidores da ECA entre os homens com DE (84,6%) e os controles (81,1%), nem quanto ao uso das estatinas (30,8% e 45,9%, respectivamente).

DETERMINANTES DA GRAVIDADE DA DE

O escore do IIEF-FE basal se correlacionou negativamente com a EMI da

carótida ($r=0,48$, $P < 0,001$, Fig.1) e com o escore de Framingham ($r = -0,41$, $P < 0,001$) entre o grupo com DE. Após um modelo de ajuste para o perfil de risco cardiovascular, usando regressão logística multivariada, o escore do IIEF-FE se associou de maneira independente e isolada com a EMI da carótida IMT ($\beta = 6,105$, $P = 0,019$).

DETERMINANTES DA RESPOSTA CLÍNICA À VARDENAFILA ON DEMAND

Após o uso de vardenafila on demand, os pacientes com mais de 50% de respostas positivas ao PES3 ou 50% de respostas afirmativas e um incremento de 6 pontos ou mais em relação ao IIEF basal e/ou resposta positiva a QAG, foram considerados respondedores. Os respon-

Tabela 1. Características basais da população estudada: controle e DE.

Características	Controle (n=26)	Disfunção Erétil (n=74)	Valor de P
Idade (anos)	60,6±5,8	58,9±5,8	0,194
Escore IIEF-FE (pontos)	28,2±1,4	10,6±3,5	<0,001
Escore de Framingham (pontos)	10,4±2,2	11,7±3,3	0,075
IMC (kg/m ²)	25,7±3,2	27,7±3,3	0,013
Circunferência abdominal (cm)	94,9±8,0	96,5±10,4	0,196
Relação cintura-quadril	0,95±0,06	0,99±0,04	<0,001
PA Sistólica (mmHg)	138±7,5	138±10,7	0,980
PA Diastólica (mmHg)	80±8,0	79±7,7	0,595
EMI da carótida (mm)	0,74±0,1	0,88±0,3	0,002
FMD (%)	10,5±4,5	7,1±3,3	<0,001
NMD (%)	14,4±3,0	11,7±2,9	0,080
Glicose (mg/dl)	87±9,9	91±14,9	0,207
Colesterol total (mg/dl)	192±16,8	204±16,1	0,002
LDL colesterol (mg/dl)	125±17,4	137±17,0	0,004
HDL colesterol (mg/dl)	39±5,4	37±4,5	0,131
Triglicerídeos (mg/dl)	141±14,7	151±19,9	0,037
Testosterona total (ng/dl)	424±39,6	407±61,2	0,178
Inibidores da ECA(%)	84,6	81,1	0,775
Diuréticos (%)	69,2	59,5	0,482
Antagonistas de cálcio (%)	7,7	14,9	0,504
Antagonistas dos receptores da AII (%)	7,7	5,4	0,648
Estatinas (%)	30,8	45,9	0,248

Dados são apresentados como média±DP ou proporções (%) quando apropriado. DE, disfunção erétil; IIEF-FE, Índice Internacional de Função Erétil – Domínio da ereção; IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; EMI, espessura médio-intimal; DMF, dilatação mediada pelo fluxo; DNM, dilatação nitrato mediada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; AII, angiotensina II.

dedores eram mais jovens, tinham menor risco cardiovascular, EMI da carótida e um escore do IIEF-FE inicial mais alto, maior DMF, DNM e HDL colesterol que os não respondedores. A frequência de uso das estatinas e anti-hipertensivos foi semelhante nos dois grupos (Tab.2).

A Figura 2A mostra a forte correlação positiva entre a resposta clínica à vardenafila com a DMF ($r = 0,70$, $P < 0,001$). Correlação moderada e positiva também foi observada com a gravidade da DE (es-

figura 2B. De forma interessante, entre os homens diabéticos ($n = 15$), não se verificou correlação significativa entre a resposta a vardenafila e a DMF. Apenas a gravidade da DE avaliada pelo escore do IIEF inicial ($r = 0,59$, $P = 0,019$) e a EMI da carótida ($r = -0,55$, $P = 0,032$) demonstraram correlação significativa com a resposta clínica ao inibidor da PDE5 neste subgrupo.

A eficácia da vardenafila entre os homens com $EMI < 1,0\text{mm}$ foi de 60% (33 respondedores entre 50 in-

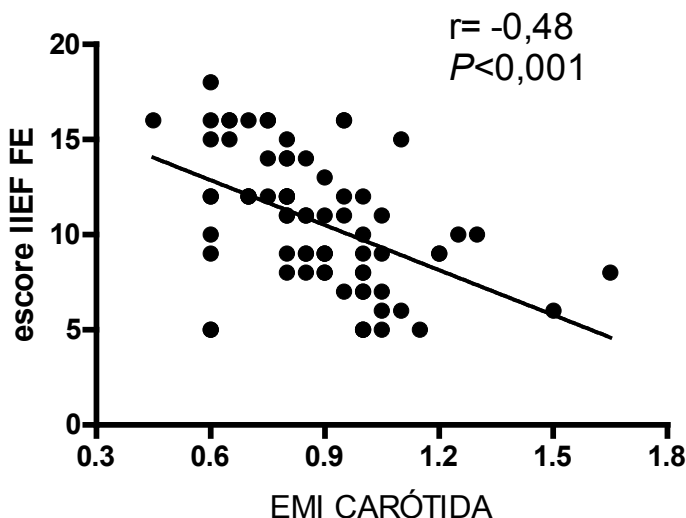


Figura 1. Correlação entre gravidade da DE (escore IIEF-FE inicial) e EMI da carótida na fase1. IIEF, índice internacional de função erétil. EMI, espessura médio-intimal.

core basal do IIEF-FE) ($r = 0,43$, $P < 0,001$) e com a DNM ($r = 0,32$, $P < 0,001$). Outras variáveis se correlacionaram negativamente com a resposta clínica à vardenafila como a idade ($r = -0,27$, $P < 0,001$), escore de Framingham ($r = -0,43$, $P < 0,001$), EMI da carótida ($r = -0,52$, $P < 0,001$) e colesterol total ($r = -0,26$, $P < 0,01$).

Quando os diabéticos foram excluídos da análise, a correlação entre resposta clínica e DMF se tornou ainda mais forte ($r = 0,79$, $P < 0,001$) como ilustrado na

divíduos) enquanto caiu para 33% (6 respondedores entre 24) naqueles indivíduos com $EMI \geq 1,0\text{mm}$ (Fig.3).

Baseado em um modelo de regressão logística multivariado, a resposta clínica à vardenafila se associou de maneira independente com a DMF da artéria braquial ($\beta = 1,085$, $P = 0,002$).

DISCUSSÃO

Neste estudo envolvendo hipertensos com DE e sem evidência clínica de aterosclerose, a EMI da carótida se associou de maneira independente com a gravidade da DE, enquanto a DMF avaliada na artéria braquial foi o melhor preditor da resposta clínica à vardenafila usada em regime *on demand*.

Em acordo com outros autores¹¹⁻¹³, nossos achados confirmaram que mesmo na ausência de aterosclerose clínica, a DE vasculogênica está associada com alterações vasculares estruturais e funcionais. Segundo nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que avaliou parâmetros vasculares em homens hipertensos e com DE e os correlacionou com

a resposta clínica ao inibidor da PDE5.

Um endotélio saudável contribui para a manutenção do tônus e da estrutura vascular na medida em que regula a balança entre vasodilatação e vasoconstrição, inibição e promoção do crescimento celular, trombose e antitrombose, efeitos anti-inflamatórios e pró-inflamatórios e oxidantes e antioxidantes¹⁴. A menor biodisponibilidade do NO (diminuição da produção e/ou aumento de sua degradação) induz à disfunção endotelial que tem sido postulada como causa básica para a redução da DMF em pacientes com fatores de risco cardiovascular como a hipertensão¹⁵ e também tem sido implicada na fisiopatologia da DE, na medida em que ela tem sido considerada parte de uma vasculopatia sistêmica, não confinada ao território peniano¹⁶.

Tabela 2. Dados clínicos, laboratoriais e testes vasculares dos participantes com DE: respondedores e não respondedores à vardenafila *on demand* (n=74).

Características	Respondedores (n=39)	Não respondedores(n=35)	Valor de P
Idade (anos)	57,3±4,8	60,8±6,3	0,008
Escore IIEF-FE (pontos)	11,8±3,5	9,3±2,9	<0,001
Escore de Framingham (pontos)	10,4±2,9	13,1±3,1	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,2±3,3	27,1±3,3	0,128
Circunferência abdominal (cm)	97,4±10,8	95,5±9,9	0,457
Relação cintura-quadril	0,95±0,06	0,99±0,04	<0,001
PA Sistólica (mmHg)	137±9	138±12	0,811
PA Diastólica (mmHg)	79±8	79±7	0,905
EMI da carótida (mm)	0,78±0,17	0,99±0,20	<0,001
DMF (%)	9,2±1,5	4,7±3,1	<0,001
DNM (%)	12,5±3,4	10,7±1,9	0,004
Glicose (mg/dl)	89,0±13,7	93,3±16,1	0,227
Colesterol total (mg/dl)	202±14,5	207±17,6	0,186
LDL colesterol (mg/dl)	134±16,3	141±17,4	0,099
HDL colesterol (mg/dl)	37,8±4,7	35,8±4,1	0,047
Triglicerídeos (mg/dl)	149±20,6	152±19,4	0,572
Testosterona total (ng/dl)	412±52,3	403±70,4	0,529
Inibidores da ECA(%)	84,6	82,9	1,000
Diuréticos (%)	61,5	57,1	0,813
Antagonistas de cálcio (%)	10,3	17,1	0,502
Antagonistas dos receptores da AII (%)	2,6	8,6	0,338
Estatinas (%)	38,5	51,4	0,349

Dados são apresentados como média±DP ou proporções (%) quando apropriado. DE, disfunção erétil; IIEF-FE, Índice Internacional de Função Erétil – Domínio da ereção; IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; EMI, espessura médio-intimal; DMF, dilatação mediada pelo fluxo; DNM, dilatação nitrito mediada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; ECA, enzima conversora da angiotensina; AII, angiotensina II.

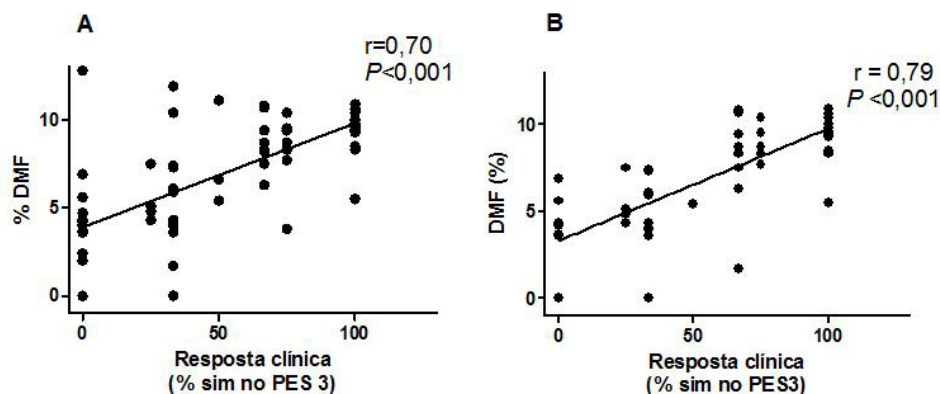


Figura 2. Correlação entre resposta clínica à vardenafila e a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) entre todos os participantes com DE (A, n=74) e após exclusão dos diabéticos (B, n=59).

Evidências recentes sugerem que a DMF é uma medida dinâmica que reflete o impacto de influências agudas e crônicas sobre o endotélio e aparenta ser um indicador mais acurado do status arterial corrente quando comparado aos níveis individuais dos fatores de risco¹⁷ e também um valioso preditor de desfechos clínicos relevantes em pacientes com doença cardiovascular¹⁸. Por outro lado, a EMI da carótida que fornece uma medida das alterações estruturais acumuladas na parede arterial, tem sido cada vez mais utilizada como um desfecho substituto e intermediário da aterosclerose precoce e também considerado um forte preditor de eventos vasculares futuros¹⁹.

Yavuzgil et al. avaliaram a função endotelial de homens com DE comparando com pares de mesma idade, com fatores de risco semelhantes, mas com função erétil normal. Os autores identificaram significativa redução da DMF nos pacientes com DE, sugerindo que a disfunção endotelial nestes casos não estaria limitada à circulação cavernosa, mas seria parte de um distúrbio vasomotor generalizado que envolveria também as artérias periféricas de condução⁴. De maneira se-

melhante, nossos pacientes com DE tiveram DMF menor e DNM equivalente aos do grupo controle. Ao passo que uma redução significativa da DNM foi observada entre os não respondedores em comparação com os que obtiveram resposta com o uso da vardenafila on demand. Nossa hipótese para explicar esta diferença é a de que haveria um dano vascular mais avançado entre os não respondedores.

A eficácia clínica à vardenafila on demand mostrou forte correlação com a DMF registrada no momento da inclusão. Além disso, DMF foi a variável independente e com maior valor preditivo sobre a resposta clínica. O achado sugere que uma maior disponibilidade de NO favoreceria a eficácia do inibidor da PDE5, fato que encontra respaldo experimental²⁰ e em ensaios clínicos iniciais²¹. De maneira semelhante, Mazo et al. avaliando pacientes com DE de diferentes etiologias observaram que a dilatação mediada pelo fluxo nas artérias cavernosas uma hora após a vardenafila oral é um preditor da eficácia clínica desta medicação somente entre os que tinham DE de origem aterogênica. Este estudo, todavia, não mostrou relação entre resposta clínica

e DMF basal no leito vascular peniano²².

Com relação à avaliação da carótida observamos uma maior EMI em hipertensos com DE quando comparamos ao grupo controle, além de uma forte correlação entre a EMI e a gravidade da DE calculada a partir do escore do IIEF-FE basal. De maneira semelhante, Bocchio et

mostrou valores maiores da EMI em comparação com os respondedores. Entretanto, na análise da regressão logística incluindo também as outras variáveis significativas, a resposta clínica à vardenafila só se associou com o valor da DMF na braquial.

O escore de risco de Framingham não foi diferente entre os hipertensos com

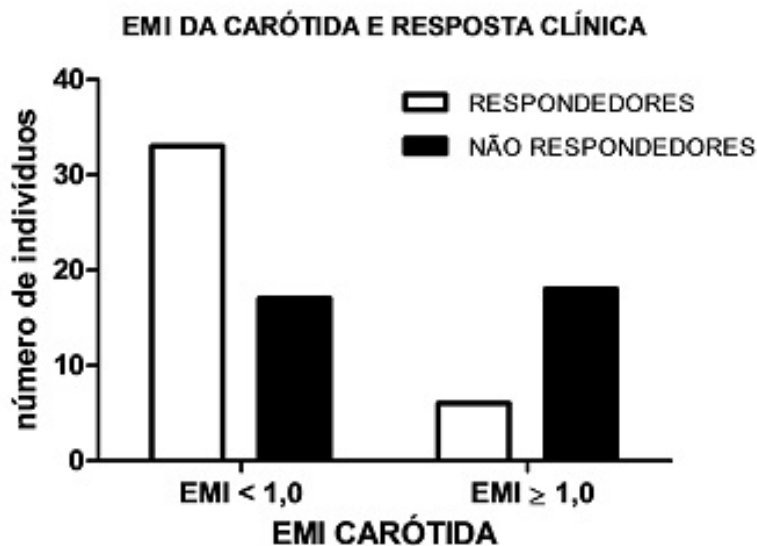


Figura 3. Número de respondedores e não respondedores conforme a EMI da carótida.

al. demonstraram que o aumento da EMI da carótida estava associado com um risco maior de DE grave em homens sem evidências de doença cardiovascular clínica²³. Em acordo com nosso estudo, Vlachopoulos et al. observaram que a EMI da carótida e a DMF estavam mais alteradas nos hipertensos com DE quando comparado aos hipertensos com função erétil preservada, sugerindo que a menor biodisponibilidade do NO e/ou um estado pró-inflamatório como mecanismos para esses achados¹². Evidências recentes confirmam essa relação entre EMI da carótida e a gravidade da DE^{24,25}.

Considerando somente os participantes com DE, o grupo que não respondeu ao tratamento *on demand* com a vardenafila

DE e o grupo controle, mas foi significativamente maior entre os não respondedores à vardenafila *on demand*. Portanto, a falta de resposta à vardenafila *on demand* deveria ser considerada um marcador clínico que determinaria um risco cardiovascular mais elevado. Considerando as limitações dos fatores de risco tradicionais avaliados pelo escore de Framingham em diferentes faixas etárias^{26,27}, a ausência de resposta clínica aos inibidores da PDE5 poderia somar informação importante para adequação das medidas terapêuticas e prevenção. Jarow et al. observaram que não respondedores à sildenafil *on demand* apresentavam um escore do IIEF basal mais baixo quando comparados aos que

responderam a esse inibidor e apontaram que os melhores preditores da resposta clínica à vardenafila seria a severidade da DE basal e sua etiologia. Todavia, eles não identificaram que características seriam úteis para prever de maneira absoluta a falha na terapia com a sildenafil²⁸. A etiologia da DE, segundo esses autores, pareceu ter significativo impacto nas taxas de sucesso com a terapia baseada nos inibidores da PDE5, com as de causa neurológica apresentando resultados inferiores à DE psicogênica e vasculogênica.

No presente estudo, incluímos 15 pacientes que além da HAS apresentavam diabetes melito tipo 2, história clínica compatível com DE vasculogênica e Doppler peniano sugerindo insuficiência arterial. Não identificamos um fator preditivo para a resposta clínica nesse subgrupo. Diferente do restante da amostra, a DMF não foi útil como preditora e somente a severidade da DE e a EMI da carótida demonstraram correlação significativa com a eficácia à vardenafila. Pegge *et al.* após observarem que a DE nos diabéticos e não diabéticos se caracterizava pela presença de disfunção endotelial, não encontraram valor preditivo na avaliação da função endotelial ou da função autonômica com relação a resposta clínica à sildenafil. Particularmente entre os diabéticos avaliados, a resposta clínica ao sildenafil pareceu se correlacionar somente à gravidade inicial da DE⁸. De maneira semelhante, Vicari *et al.* destacaram que uma resposta insatisfatória à sildenafil estaria associada com a extensão do processo aterosclerótico²⁹. Também Costa *et al.* observaram que o único fator preditor da resposta à tadalafila em diabético seria a gravidade da DE³⁰.

CONCLUSÕES

Nesta amostra de homens hipertensos com DE vasculogênica e sem evidência clínica de aterosclerose, pode-se concluir que:

a) A gravidade da DE se correlacionou com a EMI da carótida, parâmetro vascular estrutural; e

enquanto a resposta clínica à vardenafila *on demand* foi mais diretamente dependente da função vascular momentânea representada pela DMF.

A falta de eficácia clínica do inibidor da PDE5 *on demand* pode servir como marcador clínico que auxilie na identificação de homens hipertensos com um risco cardiovascular aumentado.

Como perspectivas futuras, análises do mecanismo fisiopatológico por trás desta resposta clínica, bem como a realização de ensaios mais abrangentes, incluindo uma amostra maior, outras etiologias de DE e um período de acompanhamento prolongado parecem necessárias.

REFERÊNCIAS

1. Jin L, *et al.*, NADPH oxidase activation: a mechanism of hypertension-associated erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2008. 5(3): p. 44-51.
2. Doumas M, *et al.*, Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl*, 2006. 27(3): p. 469-77.
3. Guay AT, Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: implications for treatment. *Am J Cardiol*, 2005. 96(12B): p. 52M-56M.
4. Yavuzgil O, *et al.*, Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol*, 2005. 103(1): p. 19-26.

5. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res*, 2006. 18(1): p. 55-60.
6. Francavilla S, et al. Vascular aetiology of erectile dysfunction. *Int J Androl*, 2005. 28 Suppl 2:p. 35-9.
7. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol*, 2000. 164(4): p. 1192-6.
8. Pegge NC, et al. The role of endothelial dysfunction in the pathophysiology of erectile dysfunction in diabetes and in determining response to treatment. *Diabet Med*, 2006. 23(8): p. 873-8.
9. Agarwal A, et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl*, 2006. 27(3): p. 335-47.
10. Javaroni V, et al. Brachial flow-mediated dilation correlates with vardenafil response in hypertensive men with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology*, 2011. 78(2): p. 68-74.
11. Bocchio M, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol*, 2004. 171(4): p. 1601-4.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Tsekoura D, Vasiliadou C, Stefanadi E, Askitis A, Stefanadis C. Arterial function and intima-media thickness in hypertensive patients with erectile dysfunction. *J Hypertens*, 2008. 26: p. 1829-36.
13. Kaiser DR, 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*, 2004. 43(2): p. 179-84.
14. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*, 1989. 13(6 Pt 2): p. 658-67.
15. Heitzer T, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001. 104(22): p. 2673-8.
16. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart*, 2003. 89(3): p. 251-3.
17. Halcox JP, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*, 2009. 119(7): p. 1005-12.
18. Kitta Y, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(4): p. 323-30.
19. Lorenz MW, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007. 115(4): p. 459-67.
20. Fukuhara S, et al. Vardenafil and resveratrol synergistically enhance the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in corpus cavernosal smooth muscle cells and its therapeutic potential for erectile dysfunction in the streptozotocin-induced diabetic rat: preliminary findings. *J Sex Med*, 2011. 8(4): p. 1061-71.
21. Herrmann HC, et al. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med*, 2006. 3(2): p. 303-8.
22. Mazo EB, Gamidov SI, Iremashvili VV. Does the clinical efficacy of vardenafil correlate with its effect on the endothelial function of cavernosal arteries? A pilot study. *BJU Int*, 2006. 98(5): p. 1054-8.
23. Bocchio M, et al., Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis *J Urol*, 2005. 173(2): p. 526-9.
24. Stolic RV, Bukumiric ZM. Intima-media thickness of carotid arteries and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2010. 14(4): p. 510-4.
25. Caretta N, et al., Cavernous artery intima-media

- thickness: a new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2009. 6(4): p. 1117-26.
26. Zarich S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diab Vasc Dis Res*, 2006. 3(2): p. 103-7.
27. De Ruijter W, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*, 2009. 338: p. a3083.
28. Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. *J Urol*, 1999. 162(3 Pt 1): p. 722-5.
29. Vicari E, et al. Efficacy and limits of sildenafil citrate in patients with arterial erectile dysfunction: role of peripheral arterial disease and cardiovascular comorbidities. *Asian J Androl*, 2008. 10(6): p. 847-53.
30. Costa P, et al. Predictors of tadalafil efficacy in men with erectile dysfunction: the SURE study comparing two dosing regimens. *J Sex Med*, 2006. 3(6): p. 1050-8.

ABSTRACT

We investigated whether vasculogenic erectile dysfunction (ED) severity and clinical response to vardenafil were associated with structural and functional vascular changes in patients with uncomplicated hypertension. Sexually active hypertensive males (n=100), aged 50-70

years, answered the International Index of Erectile Function - Erection Function Domain (IIEF-EF) and were divided in 74 subjects with mild to moderate, moderate and severe ED (IIEF-EF \leq 18) and no major cardiovascular disease and 26 controls (IIEF-EF \geq 25). Clinical and laboratorial evaluation were carried out followed by measurement of carotid intima-media thickness (IMT) and brachial flow-mediated dilation (FMD) before four attempts with 20 mg of vardenafil. Responders had at least 50% positive answers on SEP3. Carotid IMT was significantly higher while FMD was significantly lower in patients with ED compared to control patients. Baseline IIEF-EF score was negatively correlated with carotid IMT ($r = .48, P < .001$) and with Framingham score ($r = -.41, P < .001$) among ED subjects. After multivariable logistic regression, baseline IIEF score was independently and only associated with carotid IMT ($\beta = 6.105, P = .019$). Responders were younger, had lower cardiovascular risk profile, carotid IMT, and higher baseline IIEF-EF score and FMD than non responders. Based on logistic regression, response to vardenafil was independently associated with brachial FMD ($\beta = 1.085, P = 0.002$). We concluded that In hypertensive males with vasculogenic ED and no other clinical evidence of arteriosclerosis, ED severity correlated with carotid IMT, while phosphodiesterase-5 effectiveness correlated with brachial FMD.

KEYWORDS: Erectile dysfunction; Vardenafil; Intima-media thickness; Flow-mediated dilation; Cardiovascular risk.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

ARTIGO 1: A IMPORTÂNCIA DOS QUESTIONÁRIOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

LETÍCIA N. C. DEL CASTILLO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Fisioterapeuta.

GUSTAVO LEPORACE

Mestrando - Engenharia Biomédica/COPPE/UFRJ;
Fisioterapeuta - Laboratório de Biomecânica e Comportamento.

THEMIS M. CARDINOT

Doutora - FM/USP;
Professora Adjunta - IB/UFRRJ.

ROGER A. LEVY

Doutor - Ciências Biológicas/UFRJ;
Professor Adjunto - FCM/UERJ.

LISZT P. OLIVEIRA

Doutor - FCM/UERJ;
Professor Adjunto - FCM/UERJ.

ARTIGO 2: EPIDEMIOLOGIA DA SARCOIDOSE NO BRASIL E NO MUNDO

VINÍCIUS L. SILVA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Vide Editorial.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Doutora - UFRJ;
Professora Adjunta e Coordenadora - Disciplina de Pneumologia e Tisiologia/FCM/UERJ.

ARTIGO 3: SÍNDROMES MIOLODISPLÁSTICAS (SMD)

MARIA CHRISTINA PAIXÃO MAIOLI

Professora Adjunta - Disciplina de Hematologia/
FCM/UERJ.

MARIA HELENA FARIAS ORNELLAS DE SOUZA

Professora Associada - Departamento de Patologia e Laboratório/FCM/HUPE/UERJ.

ARTIGO 4: PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES DISPÉPTICOS SEM DIARRÉIA

DIALINA C. M. MACHADO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Professora - Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia/FCM/UERJ.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

Professora Adjunta - Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva/FCM/UERJ.

DAURITA DARCI DE PAIVA

Doutora - Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz;
Professora Adjunta - Anatomia Patológica/FCM/UERJ.

LÚCIA TURAZZI CARVALHO

Especialização - Microbiologia e Imunologia/
UFRJ;
Biomédica - Laboratório de Imunologia/ HUPE/
UERJ.

ARTIGO 5: TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS SEMIQUANTITATIVAS E DE ANÁLISE DE IMAGENS DIGITAIS NA AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA PELOS VÍRUS B E C

CARLOS F.F. CAMPOS

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Patologista - Hospital Federal de Bonsucesso.

Titulação dos Autores

DAURITA D. PAIVA

Vide Artigo 4.

PARANAGUÁ S. MOREIRA

Mestre - Anatomia Patológica/UFRJ;
Professor Adjunto/UERJ.

HUGO P. P. BARBOSA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Pós-graduando/UERJ.

RENATA PEREZ

Doutora em Gastroenterologia pela UFSP;
Professora Adjunta da UFRJ.

CARLOS TERRA

Doutor em Medicina - Universidade de Barcelona;
Professor Visitante da UERJ.

LUIZ F. F. ARECO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ
Médico.

FÁTIMA A. F. FIGUEIREDO

Pós-Doutora em Ecoendoscopia Terapêutica no
Instituto Paoli-Calmettes-França;
Médica da Endoscopia Digestiva do Hospital Uni-
versitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

ARTIGO 6: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA O ESPESSEAMENTO MÉDIO-INTIMAL DA CARÓTIDA EM MULHERES HIPERTENSAS

MICHELLE TRINDADE

Doutoranda - PGCM/FCM/UERJ;
Nutricionista.

RENATA B. MARTUCCI

Professora Adjunta do Instituto de Nutrição da
UERJ;
Nutricionista.

ADRIANA K. BURLÁ

Doutora - PGCM/FCM/UERJ;
Médica.

WILLE OIGMAN

Professor Titular do Departamento de Clínica Mé-
dica da FCM/UERJ.

MÁRIO F. NEVES

Vide Editorial.

DENIZAR V. ARAÚJO

Vide Editorial.

ARTIGO 7: ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA COMO EFEITO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

MAURÍCIO P. COSTA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Supervisor Médico - Instituto Nacional do Câncer-
INCA/HC III.

MÁRCIA BUENO CASTIER

Doutora em Cardiologia - USP;
Professora Adjunta/UERJ;
Chefe do Setor de Ecocardiografia do Serviço de
Cardiologia/UERJ.

ARTIGO 8: TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO POR MEIO DA ELETROESTIMULAÇÃO FUNCIONAL DOS MÚSCULOS DO ASSOALHO PÉLVICO

RODRIGO M. P. DANTAS

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Especialista em Geriatria e Gerontologia;
Fisioterapeuta.

CÉLIA P. CALDAS

Pós-doutora - UNIFESP;
Vice-diretora - Programa Universidade Aberta da
Terceira Idade/UERJ.

**ARTIGO 9: DESEMPENHO DA ULTRASSONO-
NOGRAFIA TRANSVAGINAL NO DIAGNÓSTI-
CO DA ENDOMETRIOSE INFILTRATIVA PRO-
FUNDA DE COMPARTIMENTO POSTERIOR**

JULIANA V. DE MENDONÇA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (Habili-
tação em Videoesteroscopia).

MARCO AURÉLIO P. DE OLIVEIRA

Professor Adjunto - Ginecologia/FCM/UERJ;
Chefe do Departamento/DGO;
Coordenador do Laboratório de Endometriose/
HUPE/UERJ.

**ARTIGO 10: RESPOSTA CLÍNICA À VARDE-
NAFILA EM HIPERTENSOS COM DISFUNÇÃO
ERÉTIL VASCULOGÊNICA**

VALTER JAVARONI

Doutor - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Urologista.

MÁRIO Q. MIGUEZ

Médico Radiologista/HUPE/UERJ.

WILLE OIGMAN

Vide Artigo 6.

MARIO F. NEVES

Vide Editorial.