

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

Sofia Alexandra Néri Fialho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina

Mestrado Integrado

Orientador: Prof. Doutor José Augusto Rodrigues Simões

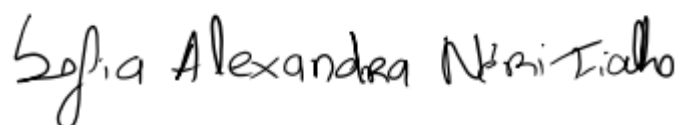
março de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Sofia Alexandra Néri Fialho, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39039 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 22/03/2023

A handwritten signature in black ink that reads "Sofia Alexandra Néri Fialho". The signature is written in a cursive, slightly slanted style.

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Aos meus pais, por continuamente me mostrarem que sem esforço, trabalho e dedicação nada se consegue. A vossa ética de trabalho é o que me move.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Professor Doutor José Augusto Rodrigues Simões, por ter aceitado tão prontamente o meu pedido de orientação nesta dissertação, e por toda a disponibilidade e dedicação demonstrada neste projeto.

Aos meus pais, a quem tudo devo. Obrigada por me fazerem acreditar em mim e por sempre insistirem a que siga os meus sonhos.

À minha irmã, por ser o meu exemplo a seguir e a minha “terapeuta” nos momentos mais exasperantes.

Ao Nuno, por ser o meu porto seguro e confidente de todas as horas.

Ao Habemus, por tornarem estes seis anos inesquecíveis. Obrigada pelas memórias felizes. Levo-vos para a vida.

Prefácio

"A Vida é breve, a Arte é longa, a Ocasão fugidia,
a Experiência arriscada, e o Juízo difícil"
- Hipócrates

Resumo

A disfunção erétil, definida como a incapacidade persistente do homem em obter e/ou manter uma ereção peniana suficiente, de forma a garantir um desempenho sexual satisfatório, tem visto a sua prevalência aumentar nos últimos anos. De entre todos os tipos de disfunção erétil, a orgânica vasculogénica é a mais prevalente. Para além da idade avançada, esta doença possui fatores de risco sobreponíveis aos da doença coronária, isto é, fatores de risco cardiovasculares.

A doença coronária é, atualmente, a doença à qual se associa maior morbidade e mortalidade, a nível global. Tem como principais fatores de risco a dislipidemia, *diabetes mellitus*, hipertensão, obesidade e tabagismo.

Estas duas patologias têm como elo comum a lesão endotelial, que leva à acumulação de placas de aterosclerose nos vasos sanguíneos. À medida que ocorre esta acumulação de aterosclerose, vão surgindo as primeiras repercussões da obstrução sanguínea, nomeadamente a disfunção erétil e, anos mais tarde, a doença coronária.

Como a expressão clínica da disfunção erétil frequentemente antecede a doença coronária, o desenvolvimento de disfunção erétil sintomática pode servir como um forte preditor de eventos cardiovasculares no futuro. Assim, há uma potencial utilidade clínica na deteção e tratamento precoce da disfunção erétil na prevenção de doenças cardiovasculares, nomeadamente a doença coronária.

Palavras-chave

Disfunção erétil; Doença coronária; Disfunção endotelial; Doença cardiovascular; Aterosclerose.

Abstract

Erectile dysfunction, defined as a man's persistent inability to obtain and/or maintain a penile erection sufficient to ensure satisfactory sexual performance, has seen its prevalence rise in recent years. Of all types of erectile dysfunction, the organic vasculogenic is the most prevalent. In addition to advanced age, this disease has risk factors that overlap those of coronary heart disease, that is, cardiovascular risk factors.

Coronary heart disease is currently the disease associated with greater morbidity and mortality globally. Its main risk factors are dyslipidemia, *diabetes mellitus*, hypertension, obesity and smoking.

These two entities have the endothelial lesion as a common link, which leads to the accumulation of atherosclerotic plaques in blood vessels. As the accumulation of atherosclerosis occurs, the first repercussions of blood obstruction appears, namely erectile dysfunction and, years later, coronary heart disease.

As the clinical expression of erectile dysfunction often precedes coronary heart disease, the development of symptomatic erectile dysfunction may serve as a strong predictor of cardiovascular events in the future. Thus, there is potential clinical utility in the early detection and treatment of erectile dysfunction in the prevention of cardiovascular diseases, namely coronary heart disease.

Keywords

Erectile dysfunction; Coronary heart disease; Endothelial dysfunction; Cardiovascular disease; Atherosclerosis.

Índice

Capítulo 1 – Introdução	1
Capítulo 2 – Metodologia	2
Capítulo 3 – Disfunção Erétil	3
3.1 – Definição	3
3.2 – Epidemiologia	3
3.3 – Patofisiologia	3
3.4 – Classificação	5
3.5 – Fatores de Risco	6
3.6 – Avaliação Diagnóstica	8
3.7 – Tratamento	12
3.8 – Perspetivas Futuras de Tratamento	16
Capítulo 4 – Doença Coronária	19
4.1 – Definição	19
4.2 – Epidemiologia	19
4.3 – Patofisiologia	20
4.4 – Fatores de risco	22
4.5 – Avaliação Diagnóstica	24
4.6 – Tratamento	32
Capítulo 5 – Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária	
5.1 – Hipóteses Explicativas	36
5.2 – Doença Cardiovascular Subclínica	37
5.3 – Doença Coronária Documentada	39
Capítulo 6 – Conclusão	41
Referências bibliográficas	42
Anexos	47

Lista de Figuras

Figura 1 – Cascata de eventos subjacentes à ereção peniana.

Figura 2 – Tratamento/Seguimento recomendado consoante a estratificação do risco cardiovascular em homens com DE.

Figura 3 – Algoritmo de tratamento da DE.

Figura 4 – Avaliação do risco cardiovascular para adultos com idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos.

Figura 5 – Probabilidades pré-teste da DC, de acordo com a idade, sexo e natureza dos sintomas.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação da DE orgânica.

Tabela 2 – Estratificação do Risco Cardiovascular.

Tabela 3 – Classificação clínica da dor torácica.

Tabela 4 – Classificação da gravidade da angina segundo a Sociedade Cardiovascular Canadiana.

Tabela 5 – Exame diagnóstico inicial mais apropriado, tendo por base as condições clínicas do doente e as condições do seu sistema de saúde.

Tabela 6 – Resultados das diferentes modalidades de exames diagnósticos de um doente de alto risco.

Lista de Acrónimos

DE	Disfunção Erétil
DC	Doença Coronária
EM	Enfarte do Miocárdio
ON	Óxido Nítrico
cGMP	Monofostato de guanosina cíclico
PDE5	Fosfodiesterase tipo 5
GMP	Monofosfato de guanosina
PDE5-I	Inibidores da fosfodiesterase tipo 5
PR	Prostatectomia radical
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
IIEF	Índice Internacional de Função Erétil
SHIM	Sexual Health Inventory for Men
PSA	Prostate Specific Antigen
PGE-1	Prostaglandina E-1
ERO	Espécies reativas de oxigénio
LDL	Low-density lipoproteins
CML	Células do músculo liso
FHS	Framingham Heart Study
HDL	High-density lipoproteins
ECG	Eletrocardiograma
PPT	Probabilidade pré-teste
SPECT	Tomografia Computarizada de Emissão de Fotão Único

PET	Tomografia de Emissão de Positrões
AC-TC	Angiografia Coronária por Tomografia Computarizada
ACI	Angiografia Coronária Invasiva
BB	Beta-bloqueantes
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAMF	Dilatação arterial mediada por fluxo

Capítulo 1 - Introdução

A Disfunção Erétil (DE), é uma doença bastante comum, contudo subdiagnosticada. Caracteriza-se pela incapacidade persistente do homem em obter e/ou manter uma ereção suficiente, de forma a garantir um desempenho sexual satisfatório. (1) De todos os tipos de DE, a vasculogénica é a mais frequente a nível global, e tem uma forte correlação com fatores de risco cardiovasculares.

A Doença Coronária (DC) é a principal causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo. É uma doença crónica, inflamatória e de natureza aterosclerótica, sendo que quando se torna clinicamente aparente, pode manifestar-se através de angina estável, angina instável, enfarte do miocárdio (EM) ou, em alguns casos, morte súbita. (2)

Ambas as entidades clínicas supracitadas têm como base comum a disfunção endotelial e o posterior desenvolvimento de aterosclerose, alterações que ocorrem como consequência dos fatores de risco cardiovasculares.

O objetivo principal desta dissertação é compreender se existe correlação entre a disfunção erétil vasculogénica e a doença coronária, e qual a relação temporal entre estas entidades. Pretende-se, também, averiguar qual a melhor gestão clínica dos doentes que se apresentam aos cuidados de saúde com queixas relacionadas com disfunção erétil.

Para um melhor enquadramento do tema, esta dissertação está organizada em três secções: na primeira faz-se uma breve descrição da disfunção erétil; na segunda secção são abordados conceitos relacionados com a doença coronária; e, na terceira parte, é analisado o impacto que o aparecimento de disfunção erétil pode ter em termos de diagnóstico, prevenção e tratamento da doença coronária aterosclerótica.

Capítulo 2 – Metodologia

Na elaboração desta dissertação foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica em variadas bases de dados eletrônicos, tais como PubMed, ClinicalKey e ResearchGate, assim como o recurso a livros, de forma a reunir informação pertinente sobre a disfunção erétil como primeira manifestação de doença coronária.

Para esta pesquisa, procurou-se selecionar artigos dos últimos 10 anos, bem como artigos com grande número de citações. De todos os artigos apresentados em cada uma das bases de dados, foram eliminados aqueles que, pelo seu *abstract*, se desviavam do objetivo principal deste trabalho. Quando encontradas referências bibliográficas consideradas pertinentes nos artigos previamente selecionados foi feita a consulta do artigo original. As secções da avaliação diagnóstica e tratamento da disfunção erétil foram realizadas de acordo com informações e *guidelines* da Associação Europeia de Urologia. As secções da avaliação diagnóstica e tratamento da doença coronária foram efetuadas segundo as *guidelines* de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico e gestão das síndromes coronárias crónicas. Para a realização do último capítulo, “A disfunção erétil como primeira manifestação de doença coronária”, valorizaram-se essencialmente revisões sistemáticas e meta-análises.

Foram pesquisados, maioritariamente, os termos “*erectile dysfunction*”, “*endothelial dysfunction*”, “*coronary artery disease*” e “*cardiovascular disease*”. Esta pesquisa foi realizada de julho de 2021 a maio de 2022.

Capítulo 3 – Disfunção Erétil

3.1 Definição

Disfunção erétil (DE) define-se como a incapacidade persistente do homem em obter e/ou manter uma ereção suficiente, de forma a garantir um desempenho sexual satisfatório. (1)

3.2 Epidemiologia

A DE é uma entidade clínica bastante frequente, com incidências em crescimento, contudo, permanece uma doença subdiagnosticada devido à, ainda existente, relutância dos pacientes em procurar ajuda médica no que concerne à sua saúde sexual.

Curiosamente, esta entidade clínica já era mencionada em registos históricos antigos, existindo descrições de homens que sofriam ereções penianas fracas nas escrituras egípcias, com mais de 5.000 anos. (3)

Segundo o Comitê Internacional de Medicina Sexual, a prevalência de DE varia entre 2 a 9% em homens com idades compreendidas entre os 40 e 49 anos, aumenta para os 20-40% em homens na sexta década de vida, e estima-se que atinja os 50-75% em homens com idades superiores a 70 anos. Prevê-se também que o número de casos de DE, a nível mundial, se aproxime dos 322 milhões, no ano de 2025. (3)

Já na realidade portuguesa, segundo o Estudo Português da Disfunção Erétil, um trabalho realizado entre julho de 2004 e janeiro de 2005, em que foram incluídos 3.548 homens com idades compreendidas entre os 40 e os 69 anos, determinou-se que a prevalência de disfunção sexual na população masculina portuguesa era de 48.1%. (4)

3.3 Patofisiologia

A normal função erétil é um processo complexo que depende da interação entre fatores vasculares, neuronais, hormonais e psicológicos. (5)

A artéria pudenda interna suprime a grande maioria do fluxo arterial para o pénis, através de ramos cavernosos, enquanto que o fluxo venoso do pénis é composto por uma rede de vénulas facilmente compressíveis. (6)

Quando ocorre excitação sexual, a atividade parasimpática com origem em segmentos sacrais (S2-S4) da medula espinhal inicia uma cascata de eventos, que culmina com a liberação de óxido nítrico (ON) e acetilcolina dos nervos cavernosos. A acetilcolina vai estimular o endotélio a libertar ON de uma forma mais sustentada. Esta liberação de ON vai fazer aumentar os níveis intracelulares de monofostato de guanosina cíclico (cGMP) nas células do músculo liso, o que diminui a concentração intracelular de cálcio, levando ao relaxamento dos músculos lisos, quer do vascular quer do trabecular peniano (Figura 1). Devido a este relaxamento muscular, vai ocorrer um rápido influxo de sangue arterial nos corpos cavernosos que, conseqüentemente, irá comprimir a rede venosa, impedindo o fluxo de saída. Como resultado desta compressão, a pressão intracavernosa vai sofrer um incremento, levando à instituição da ereção, durante a qual tanto o influxo como o efluxo de sangue cessam temporariamente. (3) (6) (7)

A fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) é uma enzima responsável pela degradação do cGMP em monofostato de guanosina (GMP), contribuindo para a detumescência peniana. (5) A descoberta do papel desta enzima no fenómeno subjacente à resolução da ereção peniana conduziu ao reconhecimento de que a utilização de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5-I) no tratamento da DE facilita a ereção, pois desta inibição resulta uma atividade prolongada do cGMP, o que diminui ainda mais a concentração intracelular de cálcio, mantendo o relaxamento do músculo liso e, assim, contribui para ereções penianas rígidas. (3)

Posto isto, qualquer alteração nestas vias, sejam elas vasculares, neuronais, hormonais e/ou psicológicas, pode levar à ocorrência de DE.

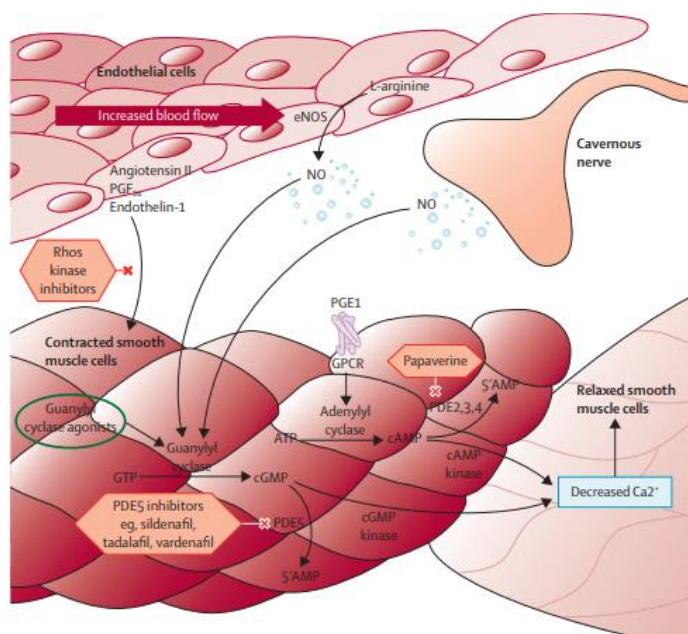


Figura 1: Cascata de eventos subjacentes à ereção peniana. Retirado de: Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. Lancet [Internet]. 2013 Jan;381(9861):153–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60520-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60520-0)

3.4 Classificação

Existem dois grandes subtipos de DE: a primária, em que o homem, durante toda a sua vida, nunca foi capaz de alcançar ou manter uma ereção peniana; e a secundária ou adquirida, na qual a DE teve início após um período de normal atividade erétil e sexual. Cada um destes subtipos pode ter causas orgânicas e/ou psicogênicas. (5)

A DE classifica-se como sendo psicogênica, orgânica (de origem neurogênica; hormonal; vasculogênica; estrutural ou induzida por fármacos), ou mista (psicogênica e orgânica). (3)

Os principais fatores psicológicos envolvidos na DE são a depressão, trauma psicológico, insatisfação com o parceiro ou relação, pressões sociais e ansiedade de *performance*. (3)

(5) De entre as causas orgânicas, as mais prevalentes encontram-se sistematizadas na Tabela 1, sendo que o maior enfoque deste trabalho é a DE vasculogênica. (8)

Por fim, a DE pode também ser secundária ao uso de certos medicamentos, sendo os fármacos psicotrópicos e os anti-hipertensivos os mais comumente envolvidos no desenvolvimento desta doença. De entre o grupo dos anti-hipertensivos, os diuréticos tiazídicos e os β -bloqueadores são os principais fármacos responsáveis pelo aparecimento de DE. Já dentro do grupo dos psicotrópicos, a risperidona e a olanzapina são os medicamentos com a maior probabilidade de causar DE, sendo, contudo, os antidepressivos, nomeadamente a venlafaxina e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, os fármacos mais frequentemente associados a elevadas taxas de DE, devido à sua vasta e crescente utilização. (3)

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

Tabela 1: Classificação da DE orgânica

Neurogénica	<u>Centrais:</u> Esclerose Múltipla; Doença de Parkinson; tumores cerebrais; Acidente Vascular Cerebral; <u>Periféricos:</u> <i>Diabetes mellitus</i> ; alcoolismo; insuficiência renal; polineuropatia; cirurgia <i>major</i> pélvica ou retroperitoneal
Hormonal	Hipogonadismo Hiperprolactinemia Patologia da tiróide
Vasculogénica	Doença cardiovascular Hipertensão <i>Diabetes mellitus</i> Dislipidemia Tabagismo Cirurgia major (por exemplo: prostatectomia radical ou radioterapia pélvica/retroperitoneal)
Estrutural	Doença de Peyronie Fratura peniana Micropénis Curvatura peniana congénita Hipospádias ou epispádias

Retirado de: Dias J, Lopes T. Urologia fundamental na prática clínica. Lisboa: Lidel; 2010.

3.5 Fatores de Risco

O principal fator de risco associado à DE é a idade, sendo que a prevalência e severidade desta doença aumenta substancialmente com o avançar da mesma. (3)

A DE partilha numerosos fatores de risco com as doenças cardiovasculares, sendo a disfunção endotelial o denominador comum entre estas doenças. Assim sendo, o desenvolvimento de DE está relacionado com o tabagismo, obesidade, estilo de vida sedentário, uso crónico de álcool, *diabetes mellitus*, dislipidemia, síndrome metabólico e hipertensão. (6)

A prostatectomia radical (PR) também é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DE, quer na sua forma aberta, laparoscópica ou robótica, devido ao risco de lesão nervosa, fraca oxigenação do corpo cavernoso e insuficiência vascular. De facto, entre 25 a 75% dos homens submetidos a PR experienciam DE. (9)

A existência de sintomas do trato urinário inferior, sejam sintomas de armazenamento, como urgência ou frequência urinária; sintomas de esvaziamento, como o esforço miccional, jato fraco ou hesitação; ou sintomas pós-miccionais, como o gotejamento pós-miccional ou a sensação de esvaziamento incompleto, muito frequentes em homens com hiperplasia benigna da próstata (HBP), correlaciona-se também com a existência de DE, de uma forma que é independente da idade e de outras comorbilidades. (10)(11) Efetivamente, modelos animais demonstraram que obstruções ao nível do colo vesical originam um aumento do tónus muscular do músculo liso cavernoso, prejudicando a função erétil. (5)

O uso de certos medicamentos também pode contribuir para o desenrolar desta doença, sendo os anti-hipertensivos, os antidepressivos e os anti-psicóticos, os fármacos mais prováveis de causar DE, apesar do mecanismo subjacente ainda não estar esclarecido. De facto, este efeito secundário destes fármacos contabiliza até cerca de 25% de todos os casos de DE. (6)

Similarmente, uma saúde mental deteriorada também se associa a uma diminuição da função erétil. No estudo Atitudes Masculinas em Relação à Saúde Sexual, que contou com a presença de 2.173 homens, aqueles com sintomas depressivos tinham uma maior probabilidade (OR 1.73) de desenvolver DE, do que aqueles que não sofriam de depressão. (5)

A testosterona tem um papel importante no desejo sexual, na manutenção das ereções noturnas e na regulação da expressão da síntese de ON e da PDE5. A hiperprolactinemia inibe a hormona libertadora de gonadotropina que, por sua vez, diminui a secreção da hormona luteinizante, a responsável pela secreção de testosterona. Posto isto, a hiperprolactinemia, a deficiência de testosterona ou o hipogonadismo estão correlacionados com o aparecimento de DE. (3)

Também as alterações da função tiroideia, quer seja o hipotiroidismo ou o hipertiroidismo, podem causar alterações hormonais significativas, que culminam no desenvolvimento de DE. (6)

3.6 Avaliação Diagnóstica

Segundo as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, a avaliação clínica básica de um homem que se apresenta com sintomas de DE compreende: a recolha de uma história sexual e médica detalhada; um exame físico minucioso; um estudo laboratorial; e a estratificação dos doentes consoante o seu risco cardiovascular. (7)

Uma história médica detalhada é essencial para: identificar possíveis fatores de risco modificáveis, como sejam o uso de certos medicamentos ou a adoção de hábitos de vida insultuosos; para diferenciar entre DE orgânica, psicogénica ou mista; e para esclarecer a presença ou não de doenças crónicas concomitantes. (5) A presença de ereções rígidas noturnas ou ao acordar é sugestivo de DE com causas psicogénicas; uma DE com início súbito, curso intermitente, ou curta duração sugere também fatores psicogénicos; já uma DE com início gradual, curso progressivo, ou longa duração sugere uma causa orgânica predominantemente. (3)

Uma história sexual aprofundada é fundamental para determinar a severidade da doença, o início, a duração e o impacto na qualidade de vida. (5) Para a obtenção destes dados, muitos clínicos regem-se pela aplicação de certos questionários validados, os quais auxiliam tanto no diagnóstico como no acompanhamento da eficácia do tratamento. (6) O *gold standard* destes questionários é o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF), um instrumento com cinco domínios (função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação com relações sexuais e satisfação em geral) e quinze questões, desenvolvido com o intuito de ser utilizado em ensaios clínicos. O IIEF tem uma elevada sensibilidade e especificidade, contudo é um instrumento extenso, o que o torna ineficiente para aplicação em cenários clínicos. Derivado deste questionário, existe o *Sexual Health Inventory for Men (SHIM)*, também denominado IIEF-5, um dos instrumentos mais frequentemente utilizados em contexto clínico para avaliar a severidade da DE, dada a sua reduzida extensão. Compreende cinco questões com respostas baseadas numa escala *Likert* de cinco pontos. Em ambos os questionários mencionados, quanto mais baixa a pontuação mais severa é a DE, sendo que a classificam em cinco graus de severidade: sem sinais de DE, DE ligeira, DE ligeira a moderada, DE moderada e DE severa. (5)

Face à suspeita da presença de hipogonadismo concomitante à DE, e sabendo da relação entre ambos, os clínicos podem utilizar o questionário validado *Androgen Deficiency in the Aging Male*, que consiste em dez questões de sim/não e possui uma sensibilidade de 84-88% e uma especificidade de 37-60%. Para adquirir uma história médica mais detalhada, e sabendo da sólida relação entre saúde mental deteriorada e DE, deve ser efetuada uma avaliação dos sintomas depressivos e do estado psicossocial do doente. Para

tal, os clínicos podem reger-se, entre outros, do *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) e do *Beck Depression Inventory* (BDI). (5)

Para além de uma história médica, sexual e psicosocial detalhadas, o diagnóstico de DE requer um exame físico apropriado. Para tal, o médico deve avaliar pulsos, pressão arterial e peso do doente, dada a associação da DE com obesidade e hipertensão. Os pacientes também devem ser examinados quanto à presença de sinais sugestivos de deficiência de testosterona, como sejam a diminuição da massa muscular, o aumento da gordura corporal ou a diminuição de pilosidade. (6) O exame da genitália, com o intuito de detetar lesões, cicatrizes e fibroses, e para identificar o tamanho do pénis e testículos, bem como o posicionamento do meato uretral, pode ajudar na deteção de comorbilidades associadas à DE, nomeadamente a doença de *Peyronie*, hipo ou epispádias, micropénis, hipogonadismo, entre outros. O toque retal é outro exame essencial, pois permite caracterizar o tamanho e consistência da próstata e, assim, excluir a possibilidade de HBP. (3) (5)

Estudos laboratoriais não são obrigatórios para o diagnóstico de DE, contudo, dada a robusta correlação entre esta doença e certas doenças crónicas, homens com DE recentemente diagnosticada devem ver avaliados o seu perfil lipídico, a sua glicemia em jejum e, em certos casos, a concentração matinal de testosterona total. (6) (7) Testes da função tiroideia devem ser efetuados se a situação clínica do doente assim o sugerir. Em homens com mais de 40 anos, o *Prostate Specific Antigen* (PSA) deve ser avaliado para descartar a possibilidade de uma HBP. (5)

As recentes descobertas de que a DE é um forte preditor de doença coronária (DC), levaram à adoção de medidas mais rigorosas durante a avaliação de doentes que se apresentam com ereções fracas. (3) Assim, e segundo as *guidelines* de 2022 da Associação Europeia de Urologia para o diagnóstico e tratamento de homens com DE, estes devem ser estratificados em três categorias de risco cardiovascular (Tabela 2), estratificação esta que apoia o clínico na escolha do tratamento/seguimento mais apropriado (Figura 2). (12)

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

Tabela 2: Estratificação do Risco Cardiovascular

Baixo Risco	Risco Intermédio	Alto Risco
Assintomático; <3 fatores de risco para DC (excluindo sexo)	≥3 fatores de risco para DC (excluindo sexo)	Arritmias de alto risco
Angina ligeira e estável (avaliada e/ou em tratamento)	Angina moderada e estável	Angina instável ou refratária
Enfarte do miocárdio prévio sem complicações	Enfarte do miocárdio recente (>2, <6 semanas)	Enfarte do miocárdio recente (<2 semanas)
Classe I ou II de NYHA	Classe III de NYHA	Classe IV de NYHA
Pós-revascularização coronária bem sucedida	Sequelas não cardíacas de doença aterosclerótica (p. ex. Acidente Vascular Cerebral, doença vascular periférica)	Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e outras cardiomiopatias
Hipertensão controlada		Hipertensão não controlada
Doença valvular ligeira		Doença valvular moderada a severa

Adaptado de: Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Eur Assoc Urol [Internet]. 2022;232. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

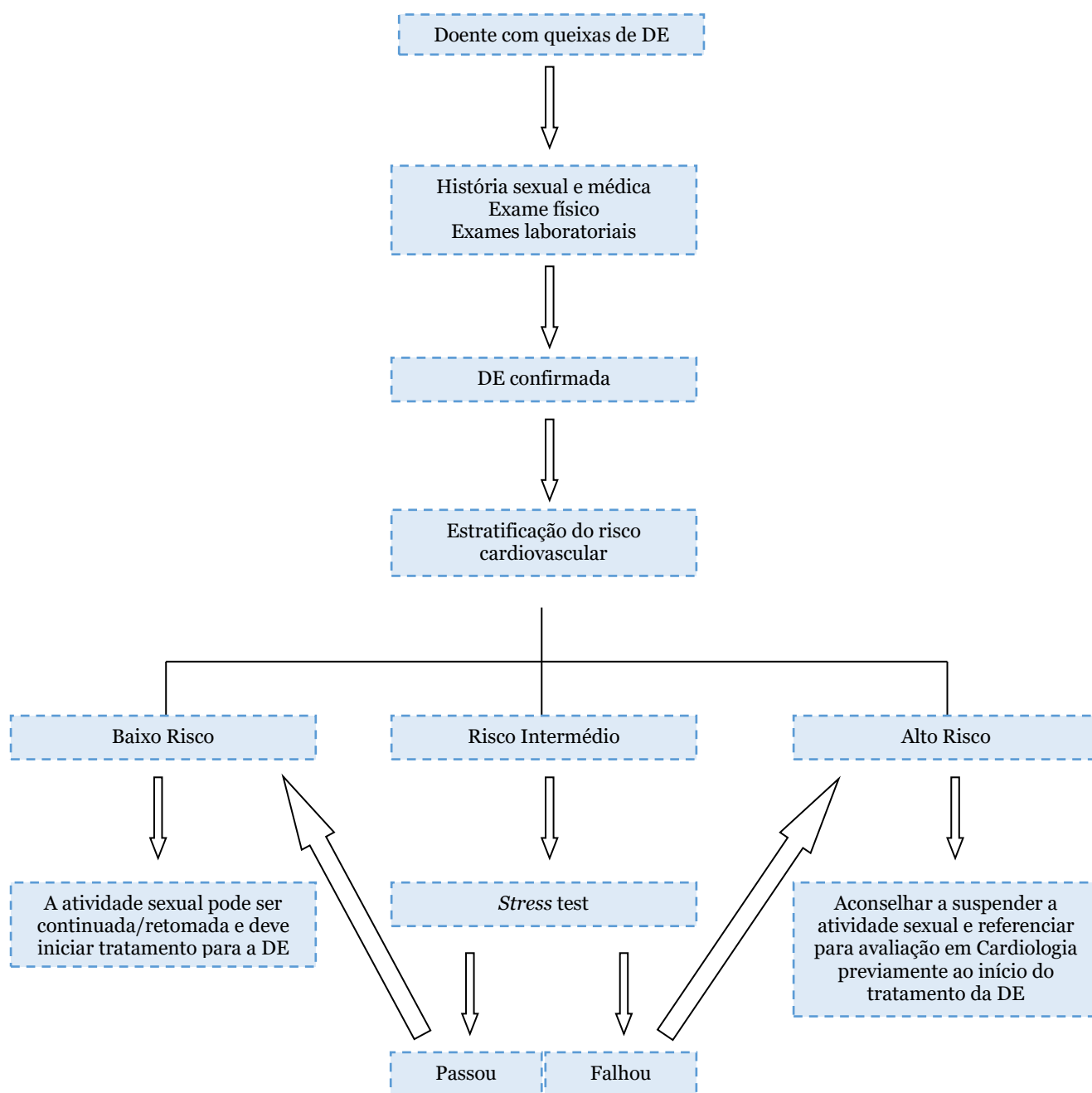


Figura 2: Tratamento/Seguimento recomendado consoante a estratificação do risco cardiovascular em homens com DE. Adaptado de: Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Eur Assoc Urol [Internet]. 2022;232. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>

3.7 Tratamento

A diminuição da função sexual tem um impacto negativo na vida dos homens que sofrem de DE, sendo que pode originar nestes doentes sintomas depressivos, diminuição da autoestima e problemas relacionais/conjugais. (13) De forma a evitar as consequências negativas supracitadas, é essencial o rápido reconhecimento e tratamento da doença.

O tratamento da DE engloba terapia psicosexual, modificações no estilo de vida, tratamento médico e cirúrgico. (5) A escolha do tratamento mais adequado deve ter em conta as expectativas e preferências do doente, e deve ser efetuada após uma discussão acerca dos riscos e benefícios de cada opção terapêutica. (6)

A terapia psicosexual é o método de tratamento mais utilizado quando a origem da DE é maioritariamente psicogénica. Esta terapia integra técnicas de foco sensorial, educação sexual e aconselhamento interpessoal. (3) Existem, atualmente, evidências científicas que corroboram a eficácia que estas intervenções psicológicas têm no tratamento de doentes com disfunção sexual. (14)

Quando se identificam causas orgânicas, uma das primeiras formas de atuar é através de alterações no estilo de vida, de forma a eliminar ou controlar possíveis fatores de risco modificáveis que possam estar a contribuir para o desenvolvimento desta doença. Estas alterações passam pela cessação tabágica, revisão da tabela terapêutica do doente, consumo moderado de álcool, controlo da hipertensão e diabetes, prática regular de exercício físico e perda de peso no caso de doentes com excesso de peso. (7)

Estes ajustes no estilo de vida não só reduzem o risco cardiovascular, como também melhoram os sintomas da DE. *Gupta* e colegas, numa meta-análise de 2011 de seis ensaios clínicos randomizados, com um total de 740 participantes, verificaram uma melhoria da pontuação no questionário SHIM, após 6 semanas de adoção de um estilo de vida mais saudável, mesmo na ausência de tratamento com PDE5-I ou com estatinas. (3) (5) A pesquisa recente sugere que modificações no estilo de vida podem afetar positivamente a função sexual, porém só após cerca de 2 anos, um tempo considerável. Contudo, uma abordagem combinada de alterações no estilo de vida e tratamento oral com PDE5-I vê os seus efeitos surtirem efeito após cerca de 3 meses. (3)

Caso a DE seja secundária a alguma doença, como sejam a HBP ou o hipogonadismo, a abordagem à DE passa, inicialmente, pelo tratamento da doença de base.

Atualmente, os PDE5-I são a pedra basilar do tratamento médico da DE, sendo eficazes e bem tolerados em mais de 70% dos casos. (7) Estes medicamentos, ao inibirem a enzima fosfodiesterase 5, principal responsável pela degradação do cGMP, vão prolongar a

atividade deste nucleótido, o que faz com que a concentração intracelular de cálcio nas células do músculo liso cavernoso e vascular diminua, levando ao seu relaxamento, e consequente ereção peniana. (3)

É uma classe de medicamentos que possui propriedades vasodilatadoras e que exerce efeitos hemodinâmicos sistêmicos, sendo contraindicado o seu uso concomitante com nitratos, pois a combinação destes fármacos pode criar uma hipotensão sustentada grave. Também possuem a peculiaridade de não atuar na libido, logo, a ereção peniana só irá ocorrer na presença de estimulação erógena. Esta característica oferece uma conotação de espontaneidade ao ato sexual, o que representa uma vantagem do ponto de vista psicológico. (7)

No momento atual, estão aprovados quatro destes fármacos, sendo eles o sildenafil, vardenafil, tadalafil e avanafil. Os efeitos adversos descritos são ligeiros, sendo os principais as cefaleias, dispepsia, *flushing*, tonturas e mialgias. Estes efeitos adversos ocorrem devido à inibição de outras isoformas de fosfodiesterases noutros tecidos para além do peniano. (7) O tadalafil possui a singularidade de poder ser administrado antes do ato sexual, tal como os restantes PDE5-I, ou diariamente, na dose de 5 mg, apesar da eficácia entre ambas as opções ser similar. (6) Não existem critérios reconhecidos para a seleção de determinado PDE5-I em detrimento de outro, não havendo diferenças significativas entre eles no que concerne à segurança e eficácia. (7) Com o uso destes fármacos não se verificaram incrementos nas taxas de enfartes do miocárdio ou mortes, nem um agravamento da isquémia ou hemodinâmica cardíaca na prova de esforço em doentes com DC ou insuficiência cardíaca, logo são fármacos considerados seguros. (3)

Apesar dos PDE5-I serem uma boa primeira opção para a abordagem da DE, até cerca de 35% dos doentes podem não obter resposta com este tipo de tratamento. Assim sendo, a segunda linha de tratamento passa pela administração de injeções intracavernosas, terapia intrauretral ou dispositivos de ereção por vácuo. (3)

A terapia intracavernosa consiste na injeção de agentes vasoativos nos corpos cavernosos, sendo a prostaglandina E-1 (PGE-1), ou alprostadil, o agente vasoativo mais utilizado. Esta opção terapêutica é independente do desejo sexual e permite uma ereção previsível e que ocorre rapidamente. (3) Foram identificados escassos efeitos secundários a esta terapia intracavernosa, sendo eles a sensação de queimadura e dor no local da injeção, priapismo e fibrose peniana. Exemplos de outros agentes vasoativos são a fentolamina, a papaverina e o péptido vasoativo intestinal. (7)

A terapia intrauretral também utiliza o alprostadil como agente vasoativo, sendo que as taxas de sucesso desta opção terapêutica são inferiores às da terapia intracavernosa. Os

efeitos adversos descritos incluem dor peniana, dor ou sensação de queimadura uretral, hipotensão, síncope e priapismo. (3)

Num estudo com 596 homens, a taxa de satisfação total com o tratamento à base de alprostadil foi de 78.3%, com 86% dos pacientes dispostos a recomendar a terapia com PGE-1. (6)

Os dispositivos de ereção por vácuo atuam através da aplicação de pressão negativa contínua na cabeça do pénis, o que contribui para o contínuo armazenamento de sangue dentro dos corpos cavernosos, sangue este que depois é retido com a ajuda de uma banda elástica colocada na base do pénis. (3) Estes dispositivos são baratos, têm poucas desvantagens e as suas taxas de eficácia aproximam-se das dos PDE5-I e das injeções intracavernosas, contudo, possuem uma aceitação mais baixa por parte dos doentes e elevadas taxas de descontinuação devido ao facto de produzirem uma ereção de forma não natural e de ser necessário um mecanismo mecânico para produzi-la. (5) Como efeitos adversos foram descritos a ocorrência de ejaculação prematura, petéquias e dormência peniana. (3)

Como terceira linha de tratamento existe a possibilidade de colocação de uma prótese peniana. Existem duas formas disponíveis, a semi-rígida e a hidráulica. A prótese semi-rígida é mais facilmente implantável e dura mais tempo que uma hidráulica, mas não consegue produzir um pénis totalmente ereto. (3) Podem ser uma melhor opção para homens com fraca destreza manual e, por isso, com dificuldade em usar a bomba das próteses hidráulicas. (5) Estas últimas são normalmente constituídas por três partes, incluindo dois cilindros penianos, no lugar dos corpos cavernosos, uma bomba escrotal para insuflar e um reservatório retropúbico preenchido com soro fisiológico. A bomba escrotal é utilizada para transferir o soro fisiológico do reservatório para os cilindros, originando uma ereção rígida. (3) As taxas de satisfação após a implantação de próteses penianas são elevadas, atingindo valores de 70% nos doentes e de 90% nos parceiros. Estes dispositivos necessitam de uma substituição a cada 8-15 anos e a complicação mais comum após a cirurgia é a infeção, ocorrendo apenas em 1 a 4% dos casos. (5)

A Figura 3 pretende esquematizar o algoritmo de tratamento da DE.

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

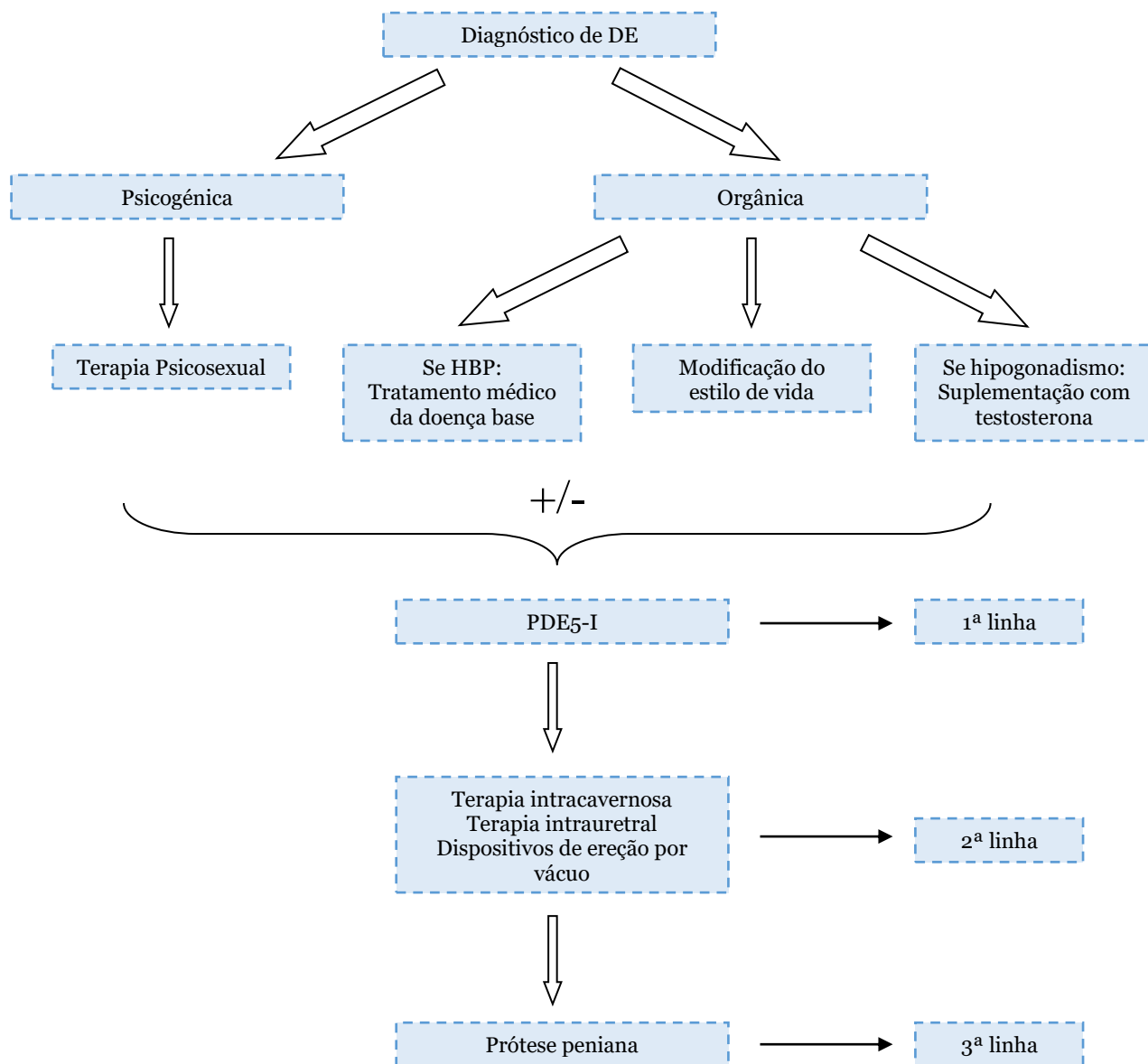


Figura 3: Algoritmo de tratamento da DE.

Adaptado de: Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. Curr Sex Heal Reports [Internet]. 2014 Sep 14;6(3):164–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11930-014-0023-9>

3.8 Perspetivas Futuras de Tratamento

Apesar dos tratamentos supracitados mostrarem ser eficazes para a grande maioria dos doentes com DE, uma parte destes têm contraindicações ou estão insatisfeitos com estas opções. Assim, encontram-se a ser desenvolvidas terapias genéticas, intervencionais e medicamentosas que podem substituir ou complementar os tratamentos atuais. (5)

Quanto a futuras terapias medicamentosas, alguns ativadores da guanilato ciclase já foram submetidos a ensaios pré-clínicos, tendo sido reportados resultados promissores. Outros potenciais medicamentos que estão a ser submetidos a pesquisa experimental são os inibidores dos canais de potássio, ativadores do sistema de melanocortina e inibidores da Rho quinase. (3)

Dentro das terapias intervencionais destaca-se a utilização de *stents* periféricos eluidores de zotarolimus, cuja aplicação percutânea em artérias pudendas estenosadas de 3 doentes com DE ofereceu benefícios significativos. (5) Contudo, a seleção de pacientes, a segurança e eficácia a longo prazo deste tratamento e as potenciais complicações de uma intervenção deste tipo são questões que devem ser abordadas e estudadas antes de reconhecer os *stents* vasculares periféricos como opção terapêutica para a DE. (3)

Um interessante novo método de tratamento da DE baseia-se na aplicação dos princípios da terapia genómica. O pénis é um dos poucos órgãos do corpo humano que fornece uma localização ideal para a terapia genómica devido à sua fácil acessibilidade e ao seu conteúdo parenquimatoso homogéneo, o que permite a rápida entrega e conveniente disseminação do material genético transferido. Um estudo clínico de tamanha importância publicado em 2006, garantiu melhorias significativas na função erétil de 14 homens através da utilização de terapia genómica com o canal de potássio maxi-K dado nas doses máximas. Infelizmente, o pequeno número de pacientes envolvidos neste estudo (n=14), a ausência de um grupo de controlo e o baixo poder estatístico do estudo impedem uma conclusão definitiva da eficácia de terapias genómicas no tratamento da DE. (3) (5)

Por fim, uma inovadora forma de tratar a DE passa pela utilização de terapias restauradoras. Estas são um recente conjunto de tratamentos para a DE que se baseiam no conceito de reparação ou substituição de tecido danificado através da estimulação endógena das capacidades regenerativas. Incluem-se nestes tratamentos a terapia à base de células estaminais, terapia com plasma rico em plaquetas e terapia com ondas de choque de baixa intensidade. (15)

A terapia com ondas de choque de baixa intensidade é um tratamento à base de ondas criadas por um gerador, ondas estas que transferem energia para os tecidos, levando a um

stress mecânico direto, a nível microscópico. Segundo vários estudos pré-clínicos, estas ondas de choque favorecem a função erétil através da promoção da neoangiogénese, do recrutamento de células progenitoras e de células estaminais residentes, do aperfeiçoamento da microcirculação, da vasodilatação com conseqüente aumento do ON, da diminuição da fibrose e, por fim, da regeneração nervosa. (15)

O primeiro grande estudo publicado sobre esta matéria foi um ensaio clínico randomizado, realizado por *Vardi et al*, em que 60 doentes foram recrutados e divididos, sendo que 40 doentes compunham o grupo que ia receber a terapia com ondas de choque de baixa intensidade e 20 doentes formaram o grupo de controlo. Os doentes foram tratados com 12 sessões de 300 choques cada uma, a uma densidade energética de 0.09 mJ/mm² e a uma frequência de 120 choques por minuto em 5 localizações penianas diferentes. A eficácia deste estudo foi avaliada pela alteração da pontuação no IIEF, no qual o grupo submetido à terapia com ondas de choque teve um progresso de 6.7 pontos comparado com os apenas 3 pontos no grupo de controlo. (16) Coletivamente, os resultados dos vários ensaios clínicos à base da terapia com ondas de choque de baixa intensidade sugerem um grau promissor de eficácia e de segurança. (15)

As células estaminais são células com potencial de auto-renovação e pluripotentes, ou seja, têm a capacidade de se diferenciarem em qualquer outro tipo de célula. Recentemente, vários estudos demonstraram que estas células exibem efeitos regenerativos através da libertação de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas; da inibição da apoptose; da promoção da angiogénese e da cicatrização de feridas e da redução da inflamação. (15)

O primeiro estudo que empregou células estaminais para o tratamento da DE foi realizado por *Bahk et al*, e utilizou células estaminais derivadas de tecido embriológico em 7 doentes diabéticos com DE resistente à terapia médica. Os doentes foram tratados com células estaminais derivadas do sangue do cordão umbilical, um total de 1.5×10^7 células, que foram injetadas em ambos os corpos cavernosos, sendo que se compararam os resultados deste tratamento com os de 3 doentes controlo, tratados com solução salina. Aos 3 meses, 6 dos 7 doentes tinha recuperado as ereções matinais, e quando sob terapia com PDE5-I antes do ato sexual, 2 dos 7 doentes obtiveram ereções suficientemente fortes para possibilitar a penetração. (17)

Os dados pré-clínicos relacionados com a terapia à base de plasma rico em plaquetas são escassos, contudo demonstram que este plasma é composto por um ambiente rico em fatores de crescimento, nomeadamente fatores de crescimento derivado de plaquetas, *insulin-like*, endotelial vascular, epidérmico e fibroblástico, e também em plaquetas ativadas, que trabalham conjuntamente de forma a facilitar a mitogénese e a

neoangiogénese, reconstituindo, desta forma, tecidos danificados. Tal como a terapia à base de células estaminais, o plasma rico em plaquetas é uma opção atrativa para o tratamento da DE, porque pode ser injetado seletivamente no órgão alvo, o que facilita a cicatrização local do tecido danificado e minimiza os efeitos secundários sistémicos. (15)

Um estudo clínico realizado por *Matz et al* pretendeu verificar a associação entre a administração de plasma rico em plaquetas e a melhoria na pontuação do IIEF-5. Neste estudo foram tratados 5 doentes, os quais foram submetidos a injeções intracavernosas de uma matriz de fibrina rica em plaquetas. Os autores aferiram melhorias no *score* IIEF-5, com uma subida de 4.1 pontos no questionário durante um período de 15.5 meses de *follow-up*. O tratamento foi, no geral, bem tolerado, com a maioria dos doentes a experienciarem apenas dor ligeira e hematomas no local da injeção, sem qualquer evento adverso significativo. (18)

Apesar de todas estas tecnologias envolvidas na terapia restauradora serem promissoras e poderem representar uma nova era no tratamento da DE, muitos destes tratamentos só foram estudados em ensaios pré-clínicos. Assim, são necessários ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, com uma seleção de doentes bem caracterizada e em grande número, de forma a assegurar a segurança e a demonstrar a eficácia destas mais recentes terapias. (15)

Capítulo 4 – Doença Coronária

4.1 Definição

A doença coronária é a doença cardiovascular mais prevalente em todo o mundo e envolve o comprometimento do fluxo sanguíneo que chega ao miocárdio. É caracterizada pela acumulação de lípidos e células imunes na camada subendotelial das artérias coronárias, isto é, é uma doença de natureza aterosclerótica. (19)

Trata-se de uma doença crónica, progressiva na grande maioria dos casos, podendo manifestar-se clinicamente de diversas formas, nomeadamente através de angina estável, angina instável, enfarte do miocárdio (EM) ou morte súbita. A angina instável e o EM constituem as síndromes coronárias agudas. (20) (2)

4.2 Epidemiologia

A doença coronária é a principal causa de mortalidade e de morbilidade, quer nos países desenvolvidos, quer nos países em desenvolvimento, o que coloca uma elevada carga económica e médica nas sociedades. (2)

Em 2016, a prevalência global de DC foi de 154 milhões de pessoas, o que representava 32.7% da carga global das doenças cardiovasculares e 2.2% da carga global de todas as doenças. Com base em dados recolhidos entre 2009 e 2012 para uma pesquisa nacional de saúde, a *American Heart Association* estimou uma prevalência de DC de 15.5 milhões, isto é, 7.6% dos homens e 5.0% das mulheres americanas estariam a viver com DC durante este período de tempo. (21)

4.3 Patofisiologia

Os fatores de risco cardiovasculares têm o potencial de prejudicar a função endotelial através de vários mecanismos complexos. Um endotélio disfuncional apresenta um aumento na permeabilidade a lipoproteínas e a outros constituintes do plasma, e um incremento na formação de moléculas de adesão na sua superfície, moléculas estas que são responsáveis pela adesão, migração e acumulação de células imunes. (22)

Assim sendo, é seguro afirmar que, antecedendo a formação de placas de aterosclerose, encontra-se o fenómeno de disfunção endotelial.

4.3.1 Disfunção endotelial

O endotélio reveste todo o sistema circulatório, desde o coração até aos mais pequenos capilares. (22) É constituído por uma só camada de células, as quais separam a parede das artérias do sangue que circula intravascularmente. (19)

Através da sua capacidade de sentir e responder a estímulos mecânicos e bioquímicos, o endotélio desempenha um papel essencial em quase todas as funções vasculares biológicas básicas. Posto isto, um endotélio saudável desempenha um papel anti-inflamatório, inibindo a adesão e migração de leucócitos; anti-trombótico, através da inibição da adesão e agregação plaquetária; anticoagulante e pró-fibrinolítico; anti-hipertrofico, devido à inibição da migração e proliferação das células musculares lisas vasculares e, não menos importante, um papel crucial na regulação fisiológica do tónus vascular. (22)

Uma grande variedade de fatores pode danificar as células endoteliais, nomeadamente lesões físicas, bioquímicas e imunomediadas. De entre este repertório, destacam-se as lesões endoteliais causadas pelo excesso de produção de espécies reativas de oxigénio (ERO), e conseqüente aumento do *stress* oxidativo, que representa o mecanismo patogénico comum a todos os fatores de risco cardiovasculares que contribuem para a patogénese desta doença. Num estado constante de *stress* oxidativo, a produção enzimática de ERO excede a capacidade de defesa antioxidante disponível. (22)

Assim, um endotélio disfuncional caracteriza-se por alterações no tónus vascular, um aumento na sua atividade pró-trombótica, um favorecimento na migração e proliferação de células musculares lisas e um incremento na adesão e migração de leucócitos. (22)

4.3.2 Formação da placa de aterosclerose

Quando a função endotelial da parede arterial é perturbada, inicia-se o processo de aterosclerose, que ocorre devido à acumulação de gotículas de lipoproteínas na camada íntima dos vasos sanguíneos. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL), quando presentes em concentrações elevadas na corrente sanguínea, possuem a capacidade de permear o endotélio disfuncional até à camada íntima e, posteriormente, sofrer oxidação. Este processo de oxidação das LDL faz com que estas atraiam leucócitos até à íntima dos vasos sanguíneos, leucócitos estes que vão ser envolvidos por macrófagos, levando à formação de células espumosas. Estas células de textura espumosa multiplicam-se e formam lesões, que são denominadas estrias gordurosas, e que correspondem às lesões mais precocemente identificáveis da aterosclerose. (2)

A formação das lesões previamente citadas aciona sinais que atraem células do músculo liso (CML) aos locais das estrias gordurosas, sendo que estas células são responsáveis pela proliferação e produção de matriz extracelular, composta essencialmente por colagénio e proteoglicanos. A placa aterosclerótica começa a desenvolver-se e acumula um grande volume de matriz extracelular produzida pelas CML, levando à progressão da lesão para uma placa fibrótica. Esta placa fibrótica invade o lúmen dos vasos e, conseqüentemente, pequenos vasos sanguíneos são formados à volta da placa, responsáveis pela subsequente calcificação da mesma. A lesão final é uma lesão altamente trombogénica, constituída por uma cápsula fibrótica que cobre um núcleo rico em lípidos e que contém material necrótico. (2)

Os eventos coronários agudos resultam, na sua grande maioria, da rutura de placas ateroscleróticas e, num terço dos casos, da erosão das mesmas. Quando ocorre rutura da placa de aterosclerose, há uma perda na integridade da cápsula fibrótica que separa o núcleo necrótico do sangue que passa no lúmen da artéria, ou seja, estas duas entidades vão ficar em contato. Já a erosão das placas de aterosclerose é definida como a presença de trombose luminal na ausência de rutura da placa, isto é, a placa não possui endotélio no local da erosão, mas mantém a cápsula fibrótica intacta. (23)

As placas ateroscleróticas podem classificar-se em placas estáveis ou instáveis. As placas ateroscleróticas instáveis possuem um grande núcleo lipídico; uma alta concentração de macrófagos, o que sugere a presença de um considerável processo inflamatório; pequenas quantidades de colagénio; e uma fina cápsula que cobre toda a placa. Pelo contrário, uma placa aterosclerótica estável é composta por um núcleo lipídico pequeno; grandes quantidades de colagénio; pequenas concentrações de macrófagos, o que sugere um processo inflamatório mínimo ou ausente; e uma robusta cápsula a cobrir a placa. A

qualquer momento, uma placa aterosclerótica estável pode tornar-se instável, e vice-versa. (24)

Uma placa aterosclerótica instável pode sofrer ruptura, levando à formação de trombose intravascular e oclusão vascular. Se a formação do trombo não ocluir completamente a artéria, pode ocorrer angina instável ou um enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST. Se o trombo produzir uma oclusão arterial completa, ocorre um enfarte do miocárdio com elevação de ST. (24)

Como resultado da formação de placas de aterosclerose nas artérias coronárias, ocorre uma obstrução ao fluxo sanguíneo que suprime o miocárdio, que condiciona uma incompatibilidade entre a demanda e a oferta de oxigênio ao músculo cardíaco. É este fenômeno que leva ao aparecimento dos sintomas associados à DC, nomeadamente o desconforto/peso/pressão paraesternal, que pode irradiar para a mandíbula, ombro, braço ou costas. Tipicamente, estes sintomas têm a duração de vários minutos e são provocados por refeições pesadas, *stress* emocional, exercício físico intenso ou frio, sendo que podem ser aliviados através do descanso ou pela toma de nitroglicerina. (2)

4.4 Fatores de Risco

O conhecimento dos fatores de risco que precedem as doenças cardiovasculares tem um papel inestimável na identificação dos indivíduos mais propensos a sofrer eventos cardiovasculares, o que vai permitir implementar estratégias que mitiguem ou eliminem estes fatores de risco.

O estudo INTERHEART, realizado em 52 países, demonstrou que 9 fatores de risco modificáveis são os responsáveis por mais de 90% do risco de sofrer um EM. Estes fatores de risco são a dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade abdominal, tabagismo, fatores psicosociais, a inatividade física, baixo consumo de frutas e vegetais e um consumo elevado de bebidas alcoólicas. (25)

Um estudo prospetivo que proporcionou um grande contributo para o conhecimento e domínio da epidemiologia da DC foi o *Framingham Heart Study* (FHS). O FHS é o mais longo estudo observacional da história, com início no ano 1948 e que, atualmente, já estuda uma terceira geração populacional. Tem como principal objetivo a identificação de fatores de risco clínicos e laboratoriais para as doenças cardiovasculares. (26)

Uma grande conquista deste estudo foi o desenvolvimento de um modelo matemático, o Framingham Risk Score, que dita o risco a 10 anos de sofrer algum evento cardiovascular fatal, tendo em conta as variáveis: idade, sexo, tabagismo, pressão arterial sistólica e níveis de colesterol total. (26) É um modelo utilizado fundamentalmente em prevenção primária, sendo que o risco é classificado em sete categorias, desde inferior a 1% até 15% ou superior, cada uma com uma cor correspondente, conforme a Figura 4. Considera-se como de risco alto, suscetível de medidas mais intensivas de prevenção, inclusive farmacológicas, um risco absoluto igual ou superior a 5%. (27)

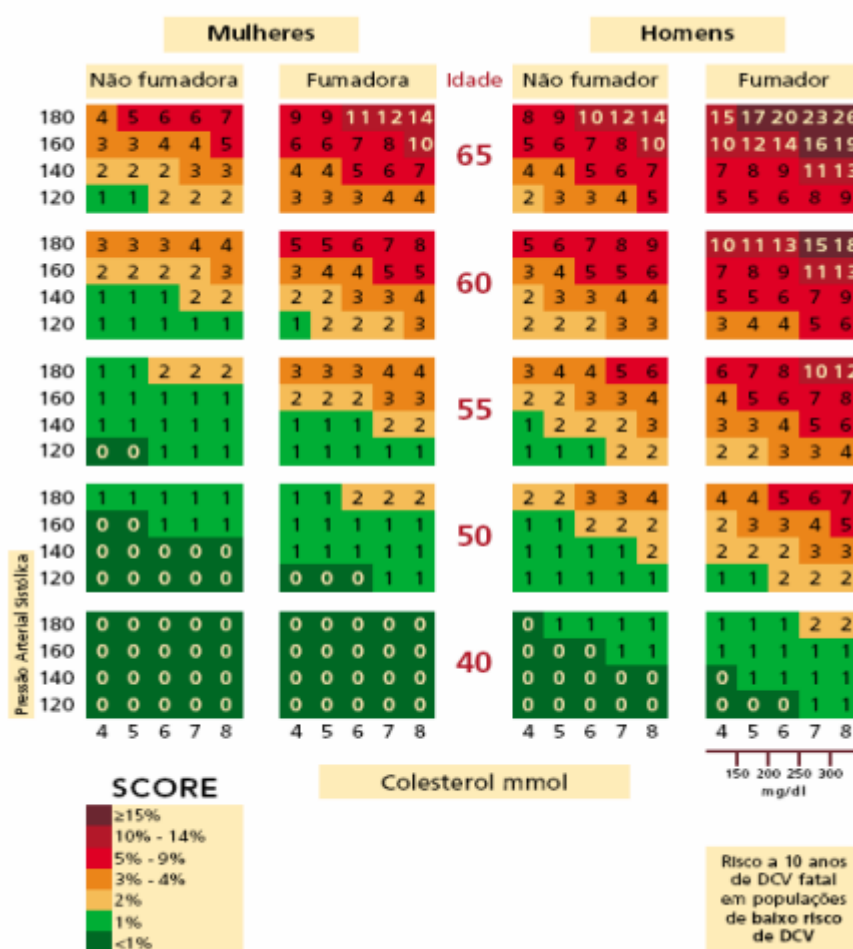


Figura 4: Avaliação do risco cardiovascular para adultos com idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos. Retirado de: Cardiovascular R. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Risco Cardiovascular Médicos e Enfermeiros do Sistema Nacional de Saúde Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt). 2013;1–13.

Mais recentemente, foi criado um novo modelo de risco, que tem em conta mais variáveis, a Equação de Avaliação de Risco de Coorte Agrupada, que estima o risco a 10 anos de sofrer um EM ou acidente cerebral vascular. (26) As variáveis que entram neste algoritmo são a idade, raça, sexo, pressão arterial sistólica, níveis de colesterol total, níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), diabetes, tabagismo ativo e, por fim, se está sob terapêutica anti-hipertensiva. Os doentes são estratificados em três categorias: risco baixo (<5%), risco intermédio (5-20%) e risco elevado (>20%). (28)

4.5 Avaliação Diagnóstica

Segundo as mais recentes *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico e gestão das síndromes coronárias crónicas, a avaliação diagnóstica inicial dos doentes que se apresentem com angina e com suspeita de DC obstrutiva deve ser realizada em 6 passos. (20)

1º passo

O primeiro passo consiste na avaliação dos sinais e sintomas do doente, de forma a averiguar se se trata efetivamente de angina *pectoris* e determinar qual a sua gravidade.

Normalmente, esta entidade clínica manifesta-se como um desconforto retroesternal, mas que pode ser sentido em qualquer localização, desde o epigastro até à mandíbula, entre as omoplatas ou em qualquer um dos membros superiores. Este desconforto é frequentemente descrito como uma pressão, aperto ou peso; por vezes, como uma sensação de estrangulamento, constrição ou queimadura. A angina pode fazer-se acompanhar de falta de ar, fadiga, perda de consciência, náuseas, inquietação ou sensação de desgraça iminente.

A duração do desconforto é geralmente de poucos minutos e uma dor torácica que dure apenas alguns segundos é pouco provável que se deva a doença coronária. Classicamente, os sintomas iniciam-se, ou tornam-se mais severos, à medida que se aumentam os níveis de esforço como, por exemplo, ao subir um piso inclinado ou caminhar contra o vento, e desaparecem rapidamente em poucos minutos quando estes fatores precipitantes são eliminados. A exacerbação dos sintomas após uma refeição pesada ou após acordar de manhã são características típicas de angina, assim como o rápido alívio dos sintomas após a administração de nitrato sublingual. Os sintomas da angina *pectoris* não se relacionam com a respiração nem com a posição corporal.

As características da dor/desconforto permitem classificar o sintoma em angina típica, angina atípica ou dor torácica não-anginosa (Tabela 3). A grande maioria dos doentes com suspeita de DC apresentam-se como tendo angina atípica ou dor torácica não-anginosa, com apenas 10-15% a apresentarem angina típica.

De forma a quantificar a gravidade da angina *pectoris*, a Sociedade Cardiovascular Canadiana criou um sistema de classificação, que permite relacionar a intensidade do esforço físico com o início dos sintomas anginosos (Tabela 4). (20)

Tabela 3: Classificação clínica da dor torácica

Angina Típica	Possui todas as seguintes características: a) Desconforto em aperto no tórax ou no pescoço, mandíbula, ombro ou membro superior b) Desconforto precipitado por esforço físico c) Desconforto aliviado pelo descanso ou por nitratos, dentro de 5 minutos.
Angina Atípica	Possui apenas 2 das características supracitadas
Dor torácica não-anginosa	Possui apenas 1 ou nenhuma das características supracitadas

Adaptado de: Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>

Tabela 4: Classificação da gravidade da angina segundo a Sociedade Cardiovascular Canadiana

Classe I	Angina apenas com esforço extenuante	Angina durante atividade física intensa, prolongada ou rápida
Classe II	Angina com esforço moderado	Angina ao caminhar ou subir degraus rapidamente, após refeições, no frio, ao vento, sob <i>stress</i> emocional ou durante as primeiras horas após acordar
Classe III	Angina com esforço ligeiro	Angina ao caminhar um a dois quarteirões ou a subir um lance de escadas, a um ritmo normal e sob condições normais
Classe IV	Angina em repouso	Não é necessário esforço físico para desencadear angina

Adaptado de: Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>

2º passo

O passo seguinte tem como objetivo avaliar a condição geral do doente, a sua qualidade de vida e possíveis comorbilidades. Se a condição geral do doente estiver fragilizada e, por isso mesmo, a revascularização das artérias obstruídas por placas de aterosclerose não estiver indicada, os testes adicionais devem ser reduzidos ao mínimo clinicamente aceitável e a terapêutica instituída deve ser o menos invasiva possível.

Se se concluir que a dor/desconforto não é de origem anginosa, podem estar indicados outros testes diagnósticos, de forma a identificar possíveis causas gastrointestinais, pulmonares ou musculoesqueléticas para a dor torácica. (20)

3º passo

O terceiro passo compreende a realização de certos exames em doentes com suspeita de DC. Estes exames não permitem o diagnóstico de DC, mas podem tornar a DC uma hipótese diagnóstica mais robusta. Estes testes incluem análises bioquímicas, um eletrocardiograma (ECG) em repouso, um raio-X torácico, um ecocardiograma transtorácico ou, se inconclusivo, uma ressonância magnética cardíaca em repouso.

A investigação laboratorial bioquímica tem o propósito de identificar possíveis causas reversíveis de isquémia, verificar a presença de fatores de risco cardiovasculares e determinar o prognóstico. Posto isto, deve ser efetuado um hemograma completo com a quantificação da hemoglobina e, quando há suspeita clínica de distúrbios da tiroide, devem ser mensurados os níveis das hormonas tiroideias. A glicemia em jejum, assim como a hemoglobina glicada, devem ser determinados em todos os doentes com suspeita de DC. Um perfil lipídico, incluindo o colesterol total, HDL, LDL e triglicérides, também deve ser obtido de forma a averiguar o perfil de risco cardiovascular do doente e a necessidade de iniciar tratamento para a dislipidemia. A função renal deve ser avaliada através da determinação dos valores de creatinina e da taxa de filtração glomerular, uma vez que a disfunção renal tem um impacto negativo no prognóstico da DC. Na eventualidade de, da avaliação médica, resultar a suspeita de instabilidade clínica ou de um evento coronário agudo, os marcadores bioquímicos de lesão do miocárdio, como a troponina T ou troponina I, devem ser aferidos de forma a excluir dano ao miocárdio.

O ECG de 12 derivações permanece um componente indispensável na avaliação inicial de um doente que se apresente com dor torácica. Este exame permite o diagnóstico de isquémia do miocárdio, se forem registadas alterações no segmento ST durante os episódios de angina.

Contudo, como a angina regride rapidamente com o repouso, raramente é possível efetuar um ECG durante o episódio anginoso. Não obstante, mesmo na ausência de anomalias de repolarização no traçado, um ECG pode demonstrar sinais indiretos de DC, tais como, sinais de um EM prévio, através da existência de ondas Q patológicas, ou anomalias de condução, principalmente um bloqueio de ramo esquerdo.

Um raio-X do tórax é frequentemente realizado aquando da avaliação de doentes que se apresentem com dor torácica, contudo, nas síndromes coronárias crónicas não oferece informação específica para o diagnóstico nem para a estratificação de risco do doente. A sua utilidade advém do facto de que permite excluir outras causas de dor torácica, em casos de apresentações atípicas.

Um ecocardiograma transtorácico fornece informação importante acerca da anatomia e função cardíaca. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é frequentemente normal em doentes com doença coronária crónica, porém uma função ventricular esquerda diastólica diminuída e/ou uma hipocinésia ou acinésia da parede cardíaca elevam a suspeita de dano isquémico no miocárdio. A ressonância magnética cardíaca pode ser considerada em doentes com suspeita de DC, quando o ecocardiograma é inconclusivo. (20)

4º passo

O próximo passo requer a determinação da probabilidade pré-teste (PPT) dos doentes e, em certos casos, a avaliação da sua probabilidade clínica de DC.

A PPT é uma plausibilidade estimada de um paciente ter certa doença, antes de realizar um teste diagnóstico. Esta variável é de extrema importância, pois o conhecimento do seu valor pode reduzir substancialmente a realização de exames invasivos e não-invasivos em doentes com suspeita de DC, com benefícios quer para o doente quer para os sistemas de saúde. Assim, um modelo preditivo simples pode ser utilizado para estimar a PPT de DC de determinado doente, com base na sua idade, sexo e natureza dos seus sintomas (Figura 5).

Age	Typical		Atypical		Non-anginal		Dyspnoea ^a	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Figura 5: Probabilidades pré-teste da DC, de acordo com a idade, sexo e natureza dos sintomas. Retirado de: Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>

Doentes com uma PPT $\leq 5\%$ têm uma probabilidade tão reduzida de sofrerem de DC, que os exames diagnósticos só devem ser realizados se houver uma fundamentação sólida para tal. Por outro lado, os doentes com uma PPT $> 15\%$ representam o grupo em que os exames de diagnóstico não-invasivos são mais benéficos.

Já no caso dos doentes com uma PPT entre 5 a 15%, a forma de atuar já não é tão linear. Estudos recentes demonstraram que, quando submetidos a exames diagnósticos, a prevalência de DC obstrutiva nestes doentes foi inferior a 5%, e que os *outcomes* destes mesmos doentes foram positivos, com um risco anual de morte cardiovascular ou EM inferior a 1%. Contudo, a realização de exames de diagnóstico pode ser considerada neste grupo de doentes, após averiguar a sua probabilidade clínica de DC, nomeadamente através da presença ou não de fatores de risco para doença cardiovasculares, de alterações específicas no ECG de repouso e de disfunção ventricular esquerda sugestiva de isquémia. Assim sendo, a preferência dos doentes, os recursos locais, a disponibilidade de exames de diagnóstico, o julgamento clínico e um doente corretamente informado permanecem aspetos importantes a ter em conta aquando da tomada de decisão de prosseguir para exames de diagnóstico não invasivos, em doentes com uma PPT entre 5 a 15%. (20)

5º passo

O passo seguinte prende-se com a seleção do exame diagnóstico mais apropriado tendo em conta as características do doente que temos à nossa frente. As *guidelines* mais recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam, na grande maioria dos casos, o uso de exames não-invasivos como exame inicial para o diagnóstico de DC.

Estes exames não-invasivos incluem testes funcionais, cujo objetivo é detetar isquémia do miocárdio aquando da realização de esforço físico, ou uma avaliação anatómica, através da visualização das artérias coronárias tendo por base a utilização de um agente de contraste.

Os testes funcionais não-invasivos detetam a isquémia do miocárdio através de anomalias do movimento da parede cardíaca, visíveis quer na ressonância magnética cardíaca quer no ecocardiograma transtorácico, ambos realizados em esforço; ou de alterações na perfusão visíveis na tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) ou na tomografia de emissão de positrões (PET).

A avaliação anatómica não-invasiva pode ser realizada através de uma angiografia coronária por tomografia computadorizada (AC-TC), que proporciona uma elevada precisão na deteção de estenoses obstrutivas.

A utilização de exames de diagnóstico invasivos, nomeadamente a angiografia coronária invasiva (ACI), só é necessária nos doentes em que os exames não-invasivos foram inconclusivos, ou nos casos em que estes sugeriram um risco elevado para a ocorrência de eventos adversos. Neste último caso, a ACI é de extrema importância para a identificação de lesões passíveis de revascularização. Deve-se ter em atenção que uma ACI não deve ser realizada em doentes que recusem procedimentos invasivos, que preferem evitar a revascularização, que não são candidatos a intervenções coronárias percutâneas ou a

cirurgia de revascularização do miocárdio, ou a quem a realização de uma revascularização não é expectável que melhore o *status* funcional ou a própria qualidade de vida.

A Tabela 5 pretende esquematizar de uma forma simples qual o exame diagnóstico inicial mais adequado para determinado doente, tendo por base as suas condições clínicas e as condições do seu sistema de saúde.

Tabela 5: Exame diagnóstico inicial mais apropriado, tendo por base as condições clínicas do doente e as condições do seu sistema de saúde

Exame Diagnóstico	Considerar se:
Teste funcional não-invasivo	<ul style="list-style-type: none">- Probabilidade clínica de DC elevada;- Provável necessidade de revascularização;- Conhecimento e disponibilidade locais.
Avaliação anatómica não-invasiva (AC-TC)	<ul style="list-style-type: none">- Probabilidade clínica de DC baixa;- As características do doente sugerem a obtenção de imagens de qualidade;- Conhecimento e disponibilidade locais;- Sem história conhecida de DC;
Angiografia coronária invasiva (ACI)	<ul style="list-style-type: none">- Probabilidade clínica de DC elevada e sintomas severos refratários à terapêutica médica;- Angina típica a níveis baixos de esforço físico e se a avaliação clínica sugere risco elevado de eventos adversos;- Disfunção ventricular esquerda sugestiva de DC.

Adaptado de: Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>

A prova de esforço com ECG tem um papel diagnóstico inferior comparativamente com os exames previamente mencionados. Assim, as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia não recomendam a realização deste exame como primeiro teste diagnóstico para DC obstrutiva. (20)

6º passo

Por fim, o último passo na avaliação diagnóstica de doentes que se apresentem com angina e com suspeita de DC obstrutiva, é a estratificação do risco destes doentes. A avaliação do risco de eventos adversos é recomendada em todos os doentes que são avaliados por suspeita de DC, ou com DC recentemente diagnosticada, visto que esta estratificação tem impactos importantes na decisão terapêutica.

Os doentes com o diagnóstico de doença coronária crónica, são estratificados consoante o seu risco anual de morte cardíaca. Assim, um doente classificado como de risco elevado tem um risco anual de morte cardíaca $>3\%$, enquanto que um de baixo risco, tem um risco anual de morte cardíaca $<1\%$.

É importante referir que esta estratificação de risco cardiovascular difere da anteriormente mencionada no subcapítulo “Fatores de Risco”, na medida em que esta nova estratificação define o risco anual de sofrer morte cardíaca em indivíduos sintomáticos com doença coronária crónica estabelecida, enquanto que a estratificação previamente mencionada define o risco a 10 anos de morte cardiovascular em indivíduos assintomáticos, aparentemente saudáveis.

A estratificação de risco anual de morte cardíaca é baseada nos resultados dos diferentes exames realizados ao doente aquando do diagnóstico de DC, isto é, nos resultados dos testes funcionais não-invasivos, dos exames anatómicos não-invasivos e/ou da ACI. A título de exemplo, a Tabela 6 pretende demonstrar os resultados das diferentes modalidades de exames diagnósticos que permitem classificar um doente com doença coronária crónica estabelecida como sendo de alto risco. (20)

Tabela 6: Resultados das diferentes modalidades de exames diagnósticos de um doente de alto risco

SPECT / PET	Área de isquémia do miocárdio do ventrículo esquerdo $\geq 10\%$
Ecocardiograma em esforço	≥ 3 de 16 segmentos com hipocinésia ou acinésia induzida por esforço
Ressonância magnética cardíaca	≥ 2 de 16 segmentos com defeitos de perfusão aquando da realização de esforço ou ≥ 3 segmentos disfuncionais induzidos pela dobutamina
AC-TC / ACI	Doença em 3 vasos com estenoses proximais, doença principalmente no lado esquerdo ou doença na artéria descendente anterior proximal

Adaptado de: Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>

4.6 Tratamento

O tratamento dos doentes com DC crónica tem como principal objetivo a redução dos sintomas, o controlo dos fatores de risco e a melhoria do prognóstico cardiovascular, através da implementação de um estilo de vida saudável, terapêuticas farmacológicas apropriadas e/ou intervenções cirúrgicas. (20)

Modificação do estilo de vida

A implementação de um estilo de vida saudável diminui o risco de subsequentes eventos cardiovasculares, incluindo a própria morte. Assim sendo, os doentes devem adotar uma alimentação saudável à base da dieta Mediterrânea, devem cessar o consumo de tabaco, devem procurar realizar atividade física regular e devem obter e manter um peso corporal saudável.

A vacina anual da gripe também é recomendada, pois pode ajudar a prevenir EM agudos em doentes com DC crónica. (20)

Terapêuticas farmacológicas

O tratamento médico de doentes sintomáticos requer o uso de fármacos para o alívio da angina, em combinação com fármacos que previnam secundariamente a ocorrência de eventos cardiovasculares agudos. (20)

Em SOS, para o alívio imediato da angina *pectoris*, os doentes devem tomar formulações à base de nitroglicerina, quer sejam sublinguais ou em *spray*. Quando os sintomas anginosos têm início, o doente deve repousar sentado e tomar formulações à base de nitroglicerina a cada 5 minutos, até a dor desaparecer.

Como primeira linha de tratamento para o controlo da dor anginosa, os beta-bloqueantes (BB) e/ou os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são as classes farmacológicas recomendadas para uso diário.

A dose de BB deve ser ajustada de forma a que a frequência cardíaca em repouso do doente se encontre entre os 55 e os 60 batimentos por minuto, sendo que os principais efeitos adversos desta classe farmacológica são a fadiga, depressão, bradicardia, broncoespasmo, bloqueio cardíaco, vasoconstricção periférica, hipotensão postural, impotência e simulação de sintomas de hipoglicemia.

Os BCC melhoram os sintomas relacionados com a isquémia do miocárdio, mas ainda não foi demonstrado que reduzam a morbidade e mortalidade em doentes com DC crónica. O papel desta classe farmacológica como agentes anti-isquémicos advém do facto de serem potentes vasodilatadores coronários.

Nenhum estudo clínico randomizado até à data comparou a utilização de outros agentes anti-isquémicos como primeira opção, ou até mesmo se a combinação de um BB com um BCC é mais benéfica do que a utilização de qualquer um destes medicamentos em separado. Independentemente da estratégia inicial eleita, a resposta à terapêutica anti-anginosa instituída deve ser reavaliada após 2 a 4 semanas do início do tratamento.

Formulações à base de nitratos de longa duração, como o dinitrato de isossorbida ou o mononitrato de isossorbida, devem ser consideradas como tratamento de segunda linha para o alívio dos sintomas anginosos quando a terapêutica inicial com um BB ou um BCC é contraindicada, mal tolerada ou insuficiente para controlo dos sintomas. Outros fármacos de segunda linha são a ivabradina, o nicorandilo, a ranolazina e a trimetazidina.

A ativação e agregação plaquetária é o que provoca a ocorrência de trombose coronária sintomática, o que justifica o uso de fármacos anti-agregantes em doentes com DC crónica. Assim sendo, recomenda-se a toma diária de aspirina para a prevenção de eventos isquémicos em doentes com DC, mas em dose baixa (75-100 mg), de forma a evitar os

efeitos adversos gastrointestinais que ocorrem com o uso de doses elevadas deste medicamento. Apesar disto, o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons é recomendado em doentes que fazem aspirina em monoterapia e que têm um risco elevado de hemorragia gastrointestinal. Em doentes com intolerância à aspirina, a toma diária de clopidrogel 75 mg é recomendada como alternativa à aspirina.

Fármacos que auxiliem no controlo de fatores de risco cardiovasculares também são recomendados, nomeadamente no que diz respeito à dislipidemia, à hipertensão arterial e à diabetes *mellitus*.

Doentes com DC estabelecida são considerados de muito alto risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares, logo é recomendado que iniciem tratamento com estatinas. O objetivo deste tratamento é reduzir os níveis de LDL para valores inferiores a 55 mg/dL. Se este objetivo não é atingido mesmo com a dose máxima tolerada de estatinas, uma combinação com ezetimiba é recomendada.

Várias meta-análises sugerem que por cada redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica, a DC pode ser reduzida em 17%, logo é recomendado que doentes hipertensivos com DC crónica tenham a pressão arterial estabilizada à volta dos 130/80 mmHg. Para tal, os doentes com angina sintomática devem fazer BB e/ou BCC para controlo da pressão arterial.

Já no que concerne aos doentes que sofrem de diabetes *mellitus* concomitantemente à DC, a sua hemoglobina glicada deve ser inferior a 7%. (20)

Intervenções cirúrgicas

A revascularização do miocárdio através de técnicas cirúrgicas desempenha um papel fulcral na gestão dos doentes com DC, mas sempre como adjuvante da terapêutica médica otimizada. Tem como principais objetivos o alívio sintomático em doentes com angina e a melhoria do prognóstico cardiovascular. (20)

A revascularização pode ser realizada quer através de uma intervenção coronária percutânea (ICP) quer através de uma cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Estas intervenções eliminam a isquémia do miocárdio e a consequente angina associada, diminuem a utilização de medicamentos anti-anginosos, aumentam a capacidade de esforço físico e a qualidade de vida dos doentes e reduzem o risco de eventos cardiovasculares agudos. (20)

Segundo as *guidelines* de 2018 da Sociedade Europeia de Cardiologia, a ICP é habitualmente realizada em doentes com doença arterial coronária de um ou dois vasos, enquanto que a CRM é normalmente realizada quando há doença de três ou mais vasos ou quando o doente é diabético. (29)

Capítulo 5 – Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

5.1 Hipóteses Explicativas

A DE vasculogénica e a DC possuem uma variedade de fatores de risco em comum, tais como a idade, hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, obesidade, inatividade física e síndrome metabólico. (31) Estes fatores de risco são responsáveis por alterações que contribuem para um pobre fluxo sanguíneo, como a disfunção endotelial e, conseqüentemente, o desenvolvimento de aterosclerose. (32)

A DE vasculogénica, o tipo de DE mais frequente, associa-se precisamente à aterosclerose. (33) Esta, sendo uma doença sistémica generalizada, que envolve vasos de médio e grande calibre do sistema arterial, tanto é responsável pelo aparecimento de doença coronária aterosclerótica como de DE vasculogénica. (34)

Este tipo de DE caracteriza-se por ter um início gradual, com um enfraquecimento progressivo da rigidez da ereção, bem como uma menor duração desta. Estas alterações são evidentes em praticamente todas as circunstâncias, incluindo as ereções matinais, noturnas e as sexualmente estimuladas. (35)

Uma das hipóteses que procura defender a razão pela qual, habitualmente, a DE antecede a DC é a teoria do tamanho arterial, que afirma que a aterosclerose afeta todos os leitos vasculares na mesma extensão, mas que o aparecimento de sintomas tão distintos, como sejam a DE e a DC, deve-se aos diferentes tamanhos das artérias que nutrem estes leitos vasculares. Assim sendo, as artérias penianas, que têm um lúmen mais pequeno do que as artérias coronárias, são mais vulneráveis à obstrução causada pelas placas de aterosclerose, levando a que a DE seja normalmente observada antes de qualquer evento cardiovascular. (36) Tem sido demonstrado que a DE antecede a ocorrência de eventos cardiovasculares em cerca de três a cinco anos. (37) Posto isto, a hipótese do tamanho arterial constata a ocorrência de diferentes apresentações clínicas da mesma patologia, e o porquê da DE poder ser um preditor da DC. (34)

Outra hipótese que tenta explicar o aparecimento de DE antes da DC clinicamente sintomática, prende-se com o dano precoce que os primeiros indícios de aterosclerose impõem na via de sinalização do ON-cGMP na vasculatura peniana. Contrariamente a outras artérias que dilatam apenas até cerca de 15% durante testes de dilatação mediados por fluxo, as artérias que suprimem os tecidos trabeculares e sinusoides penianos precisam de dilatar até cerca de 80%, de forma a fornecer fluxo sanguíneo

suficiente que permita a compressão venosa e, assim, sustentar a ereção peniana. Como a obtenção e a manutenção da ereção é significativamente dependente do grau de vasodilatação destes suprimentos arteriais cavernosos, uma redução do fluxo sanguíneo máximo devido ao comprometimento da via de sinalização do ON-cGMP pode contribuir mais rapidamente para o prejuízo da ereção peniana do que para a ocorrência de eventos cardiovasculares, que mais frequentemente ocorrem devido à ruptura ou erosão das placas ateroscleróticas. (33)

5.2 Doença Cardiovascular Subclínica

A doença cardiovascular subclínica prevê, de forma independente, a ocorrência de eventos cardiovasculares, e a sua ausência associa-se a um risco cardiovascular mínimo. Assim, definir uma associação forte e consistente entre a DE vasculogénica com a doença cardiovascular subclínica permitirá estabelecer a DE como um marcador simples e eficaz de doença cardiovascular subclínica e, conseqüentemente, de possíveis eventos cardiovasculares futuros. (32)

O estudo desta associação foi o objetivo da revisão sistemática e meta-análise realizada por *Osondu* e colegas, que pretendeu averiguar precisamente a associação de DE com a doença cardiovascular subclínica. Para tal, fizeram uso de maioritariamente duas variáveis: a dilatação arterial mediada por fluxo (DAMF), que é uma medida indireta da disfunção endotelial, e a espessura das camadas média e íntima da carótida, que serve como marcador do grau de aterosclerose. (32)

A DAMF é maioritariamente avaliada na artéria braquial, e o valor é obtido por medição ultrassonográfica da variação do diâmetro do vaso arterial, medição esta efetuada após cerca de 60 segundos da desinsuflação da braçadeira que comprime a artéria braquial. Estas variações de diâmetro são medidas em pontos percentuais, comparando sempre com o diâmetro basal da artéria. A espessura das camadas média e íntima da carótida também é medida por ultrassom, e é expressa em milímetros. (32)

Deste estudo resultou que a presença de DE associa-se a uma redução de 2.64 pontos percentuais na DAMF, quando comparado com homens que não sofrem de DE, o que permite depreender que os doentes com DE apresentam maior disfunção endotelial. Homens com DE também apresentam uma espessura 0.09mm superior das camadas média e íntima da carótida, do que aqueles que não sofrem de DE. (32)

As variáveis supracitadas podem ser obtidas através de procedimentos não invasivos, que não submetem os doentes a riscos de radiação. Assim, estes métodos fáceis e seguros de avaliar a presença de doença cardiovascular subclínica, bem como a capacidade de identificar DE através do uso de breves questionários certificados como o IIEF-5, fazem com que o diagnóstico de DE e subsequente avaliação de doença cardiovascular subclínica, sejam procedimentos viáveis de realizar nos cuidados de saúde primários. (32)

Um outro exame que permite identificar a presença de doença cardiovascular subclínica é o *score* de cálcio das artérias coronárias, realizado por tomografia computadorizada. Consoante os resultados obtidos neste exame, pode optar-se por diversas medidas terapêuticas: modificações do estilo de vida do doente, iniciar farmacoterapia com estatinas e/ou aspirina, ou referenciar para um especialista de cardiologia quando os valores deste *score* são muito elevados. Um contra deste exame diagnóstico é que expõe os doentes aos riscos da radiação e não pode ser efetuado nos cuidados de saúde primários. (35)

Num artigo publicado em 2018, conclui-se que este *score* deve ser o primeiro teste diagnóstico a realizar para avaliar a presença de doença aterosclerótica subclínica, em todos os homens com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos, que tenham DE vasculogénica confirmada, mas sem qualquer sintomatologia cardiovascular. (35) De facto, num estudo com 65 doentes com idades compreendidas entre os 38 e os 73 anos, que sofriam de DE, mas que não exibiam qualquer sintoma cardíaco, verificou-se que 81% destes doentes apresentavam placas calcificadas em tomografia computadorizada. (38)

Posto isto, a DE predominantemente vasculogénica é um marcador independente do risco cardiovascular e pode revelar a presença de doença cardiovascular subclínica em homens sem qualquer sintomatologia de doença coronária. (35)

A relação temporal entre a existência de doença cardiovascular subclínica e o desenvolvimento, no futuro, de DE, foi investigada por *Feldman* e colegas no Estudo Multiétnico de Aterosclerose. Neste estudo, em que participaram 1.862 homens sem doença cardiovascular conhecida, demonstrou-se que os indivíduos com um *score* de cálcio nas artérias coronárias elevado, isto é, com doença aterosclerótica subclínica documentada, começavam a desenvolver DE cerca de 9 a 10 anos após a realização deste exame diagnóstico. (39) Isto sugere que a deteção precoce de aterosclerose subclínica pode providenciar uma oportunidade para prever o início de DE vasculogénica, e, conseqüentemente, de DC clínica. (33)

Assim, ressalva-se a importância de uma melhor gestão dos doentes que se apresentem com DE, nomeadamente através de uma avaliação mais rigorosa do seu risco cardiovascular. (32)

Uma meta-análise de 2019 demonstrou que, quando comparados com homens sem DE, os homens que sofrem desta doença têm um incremento no risco de sofrerem de DC de 59%. Esta meta-análise examinou vários estudos de *coorte* prospetivos recentes, com uma amostra total considerável de cerca de 154,794 indivíduos, de forma a fornecer resultados mais atualizados, abrangentes e confiáveis. (36)

Uma conclusão relevante deste estudo foi que permitiu definir a DE como um fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares, nomeadamente eventos decorrentes da DC. (36)

As ferramentas de cálculo de risco cardiovascular mais utilizadas na Europa e Estados Unidos, como o *Framingham Risk Score* e a Equação de Avaliação de Risco de Coorte Agrupada, não incluem a DE como uma variável no cálculo do risco cardiovascular global. (33) De facto, o QRISK-3, uma ferramenta de cálculo do risco cardiovascular criada pelo Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, é um dos primeiros e únicos algoritmos a implementar a DE como um fator de risco independente nos modelos de risco cardiovascular a 10 anos. A partir desta incorporação da DE no modelo de cálculo, observou-se um incremento de 25% no risco cardiovascular a 10 anos nos homens de meia-idade com DE. (35)

5.3 Doença Coronária Documentada

Em 2003, *Montorsi* e colegas avaliaram a prevalência de DE em 300 homens, que se apresentavam com dor torácica aguda e que possuíam DC documentada angiograficamente. Os dados recolhidos revelaram a presença de DE em 49% destes doentes, e que a DE surgiu 38,8 meses antes do aparecimento dos sintomas da DC em 67% dos homens. (40)

A associação bidirecional entre a DE e a DC também foi suportada por outro estudo angiográfico, envolvendo 50 doentes de idades compreendidas entre os 41 e os 74 anos, realizado por *Vlachopoulos* e colegas, no qual quase 20% dos doentes com DE vasculogénica foram diagnosticados com DC assintomática. (41)

Numa meta-análise de estudos longitudinais, com 92,757 participantes e com um *follow-up* de cerca de 6,1 anos, *Vlachopoulos* e colegas verificaram que homens com DE têm um risco 44% superior de vir a sofrer de um evento cardiovascular, quando comparados com homens que não sofrem de DE. Este grupo de trabalho definiu como eventos cardiovasculares a ocorrência de morte cardiovascular, EM, a realização de revascularização, angina, entre outros. (42)

A análise deste grupo de investigadores mostrou que o risco que a DE confere à ocorrência de eventos cardiovasculares é de uma magnitude semelhante à do risco conferido por fatores já fortemente relacionados com doenças cardiovasculares, como a hipertensão e a dislipidemia. (42)

Uma meta-análise realizada por *Fan* e colegas, que envolveu 111.440 indivíduos da população geral, concluiu que os homens que sofrem de DE têm um risco 11% superior de morte cardiovascular do que os homens sem DE. (43)

Noutra meta-análise de 2020, com cerca de 573 participantes, os investigadores pretenderam determinar qual a correlação entre os doentes que sofrem de DE virem a desenvolver, no futuro, um primeiro episódio de EM. Os resultados deste estudo sugerem que a presença de DE deve ser considerada como fator de risco independente para a ocorrência de um primeiro episódio de EM, episódio este potencialmente fatal, visto que a correlação estabelecida foi de cerca de 56,57%. (34) Para além disto, num estudo retrospectivo de 62 homens admitidos no hospital devido a um primeiro episódio de EM, 51,6% destes doentes sofriam de DE. (37)

A severidade da DE também tem sido correlacionada com a extensão da DC. Doentes com rigidez erétil reduzida e severamente reduzida têm uma probabilidade 1,6 e 2,6 vezes superior de sofrer de DC, respetivamente, quando comparados com os indivíduos com rigidez erétil normal. (41)

Capítulo 6 – Conclusão

Da análise dos estudos supracitados, conclui-se que a DE é uma doença fortemente relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos, e que, para muitos autores, deve ser considerada como um fator de risco independente para DC.

Contudo, apesar desta evidência crescente que liga a DE à DC, nenhuma ferramenta de cálculo do risco cardiovascular utilizada nos serviços de saúde portugueses incorpora a presença de DE nos seus modelos. Assim, é imprescindível que haja uma atualização nos modelos atuais de cálculo de risco cardiovascular, de forma a incorporarem a DE como um fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares. (37)

A doença cardiovascular subclínica, documentada preferencialmente pelo *score* de cálcio das artérias coronárias através de tomografia computadorizada, parece preceder a DE vasculogénica em cerca de uma década, com esta DE a preceder a DC clinicamente evidente em cerca de 2 a 5 anos. (33)

Isto oferece uma janela de oportunidade bastante valiosa e alargada para os profissionais de saúde atuarem o mais precocemente possível, quer seja através da modificação de estilos de vida ou da instituição de medidas farmacológicas, de forma a evitar os *outcomes* negativos que advêm da doença mais mortífera mundialmente, a doença cardiovascular. (42)

Assim sendo, o rastreio e diagnóstico precoce de DE adquire um papel de extrema importância para a possível prevenção de eventos coronários. Para além disto, a avaliação da presença de DE nos doentes que se deslocam aos cuidados de saúde, através da implementação de questionários simples e rápidos, é uma alternativa fácil e de baixo custo às atuais investigações cardiovasculares. (36)

Assim, urologistas, cardiologistas e, principalmente, médicos de medicina geral e familiar devem fazer proveito das consultas de rotina para avaliar a saúde sexual dos seus pacientes, de forma a excluir um dos fatores de risco para DC, que é a DE, e, caso existam indícios de DC na posterior investigação do doente, possibilitar que o tratamento seja instituído o mais precocemente possível, de forma a evitar eventos cardiovasculares adversos. (36)

Referências Bibliográficas

1. Silva AB, Sousa N, Azevedo LF, Martins C. Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2017 Oct;51(19):1419–24. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2016-096418>
2. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Oct 20;234(10):16812–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.28350>
3. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* [Internet]. 2013 Jan;381(9861):153–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60520-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60520-0)
4. Teles AG, Carreira M, Alarcão V, Sociol. D, Aragüés JM, Lopes L, et al. Prevalence, Severity, and Risk Factors for Erectile Dysfunction in a Representative Sample of 3,548 Portuguese Men Aged 40 to 69 Years Attending Primary Healthcare Centers: Results of the Portuguese Erectile Dysfunction Study. *J Sex Med* [Internet]. 2008 Jun;5(6):1317–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194181/>
5. Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Heal Reports* [Internet]. 2014 Sep 14;6(3):164–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11930-014-0023-9>
6. Irwin GM. Erectile Dysfunction. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2019 Jun;46(2):249–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.006>
7. Mitidieri E, Cirino G, d’Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R. Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Apr;208:107493. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107493>
8. Dias J, Lopes T. *Urologia fundamental na prática clínica*. Lisboa: Lidel; 2010.
9. 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* [Internet]. 2010 May;57(5):804–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.020>

10. Figueiredo A, Pereira M, Príncipe P, Nogueira R, Lopes T, Maricoto T. Protocolos clínicos: Sintomas do trato urinário inferior (LUTS) no Homem [Internet]. 2017 [cited 18 July 2022]. Available from: <https://apurologia.pt>
11. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Tubaro A. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2018 Aug 1;19(8):61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11934-018-0817-9>
12. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2022;232. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>
13. Özkent MS, Hamarat MB, Taşkapu HH, Kılınc MT, Göger YE, Sönmez MG. Is erectile dysfunction related to self-esteem and depression? A prospective case-control study. *Andrologia* [Internet]. 2021 Feb 20;53(1):1–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13910>
14. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, Munder T, Barth J. Efficacy of Psychological Interventions for Sexual Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav* [Internet]. 2013 Aug 5;42(6):915–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10508-012-0062-0>
15. Liu JL, Chu KY, Gabrielson AT, Wang R, Trost L, Broderick G, et al. Restorative Therapies for Erectile Dysfunction: Position Statement From the Sexual Medicine Society of North America (SMSNA). *Sex Med* [Internet]. 2021 Jun;9(3):100343. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100343>
16. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Have a Physiological Effect on Erectile Function? Short-Term Results of a Randomized, Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol* [Internet]. 2012 May;187(5):1769–75. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2011.12.117>
17. Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases. *Exp Clin Transplant* [Internet]. 2010 Jun;8(2):150–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565373>

18. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol* [Internet]. 2018 Oct;59(1):61. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2018.07.024>
19. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 8;22(8):3850. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/3850>
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>
21. Bauersachs R, Zeymer U, Brière J-B, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2019 Nov 26;2019:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cdtp/2019/8295054/>
22. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2014 Dec;25(8):713–24. Available from: <https://journals.lww.com/00019501-201412000-00014>
23. Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 Sep;40(9):1982–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.119.312864>
24. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016 May;58(6):676–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062016300299>
25. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol* [Internet]. 2021 May;37(5):733–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X21001112>
26. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The Framingham Heart Study after 70 years and the Seven Countries Study after 60 years. *Kardiol Pol* [Internet]. 2019 Feb 26;77(2):173–80. Available

- from: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/83148
27. Cardiovascular R. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Risco Cardiovascular Médicos e Enfermeiros do Sistema Nacional de Saúde Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt). 2013;1–13.
 28. Nam K -W., Kwon H -M., Jeong H -Y., Park J -H., Kwon H, Jeong S -M. Pooled cohort risk equation and subclinical cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020 May 14;27(5):793–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14155>
 29. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jan 7;40(2):87–165. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/2/87/5079120>
 30. Mostafaei H, Mori K, Hajebrahimi S, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Shariat SF. Association of erectile dysfunction and cardiovascular disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BJU Int* [Internet]. 2021 Jul 9;128(1):3–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.15313>
 31. Osondu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, et al. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* [Internet]. 2018 Feb 15;23(1):9–20. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X17725809>
 32. Orimoloye OA, Feldman DI, Blaha MJ. Erectile dysfunction links to cardiovascular disease—defining the clinical value. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 Nov;29(8):458–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.002>
 33. Adam A, McDowall J, Aigbodion SJ, Enyuma C, Buchanan S, Vachiat A, et al. Is the History of Erectile Dysfunction a Reliable Risk Factor for New Onset Acute Myocardial Infarction? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Urol* [Internet]. 2020 Oct;14(3):122–9. Available from: <https://journals.lww.com/10.1159/000499249>
 34. Miner M, Parish SJ, Billups KL, Paulos M, Sigman M, Blaha MJ. Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. *Sex Med Rev* [Internet]. 2019 Jul;7(3):455–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.01.001>
 35. Zhao B, Hong Z, Wei Y, Yu D, Xu J, Zhang W. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *J Sex Med* [Internet]. 2019 Jul;16(7):1005–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.04.004>
36. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh T-C. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. *Am J Mens Health* [Internet]. 2017 May 4;11(3):552–63. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1557988316630305>
37. Jackson G. Erectile dysfunction and asymptomatic coronary artery disease: frequently detected by computed tomography coronary angiography but not by exercise electrocardiography. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2013 Nov;67(11):1159–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.12275>
38. Feldman DI, Cainzos-Achirica M, Billups KL, DeFilippis AP, Chitale K, Greenland P, et al. Subclinical Vascular Disease and Subsequent Erectile Dysfunction: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Clin Cardiol* [Internet]. 2016 May;39(5):291–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.22530>
39. 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* [Internet]. 2003 Sep;44(3):360–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283803003051>
40. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, et al. A Systematic Review of the Association Between Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Eur Urol* [Internet]. 2014 May;65(5):968–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.023>
41. Vlachopoulos C V., Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Erectile Dysfunction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2013 Jan;6(1):99–109. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903>
42. Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol* [Internet]. 2018 Oct 3;36(10):1681–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2318-3>

Anexos

Autorização para utilização da figura 1 nesta dissertação:

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Dec 27, 2022

This Agreement between Miss. Sofia Fialho ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5457211331819
License date	Dec 27, 2022
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet
Licensed Content Title	Erectile dysfunction
Licensed Content Author	Rany Shamloul, Hussein Ghanem
Licensed Content Date	12–18 January 2013
Licensed Content Volume	381
Licensed Content Issue	9861
Licensed Content Pages	13
Start Page	153
End Page	165

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Erectile dysfunction as the first manifestation of coronary disease
Institution name	Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior
Expected presentation date	Jul 2023
Portions	Figure 1: Microscopic mechanisms underlying penile smooth muscle relaxation (page 154)
Requestor Location	Miss. Sofia Fialho Rua Centro de Artes, lote 8, 2ºB Covilhã, 6200-505 Portugal Atm: Miss. Sofia Fialho
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR

Autorização para utilização da figura 3 nesta dissertação:

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Dec 27, 2022

This Agreement between Miss. Sofia Fialho ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5457220788849
License date	Dec 27, 2022
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Current Sexual Health Reports
Licensed Content Title	Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction
Licensed Content Author	Alexander W. Pastuszak
Licensed Content Date	Jun 14, 2014
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Erectile dysfunction as the first manifestation of coronary disease
Institution name	Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior
Expected presentation date	Jul 2023
Portions	Fig. 1 Treatment algorithm for erectile dysfunction (page 170)
Requestor Location	Miss. Sofia Fialho Rua Centro de Artes, lote 8, 2ºB Covilhã, 6200-505 Portugal Attn: Miss. Sofia Fialho
Total	0.00 EUR

Autorização para utilização da figura 5 nesta dissertação:

OXFORD UNIVERSITY PRESS ORDER DETAILS

Dec 27, 2022

Order Number 501782932

Order date Dec 27, 2022

Licensed content publisher Oxford University Press

Licensed content publication European Heart Journal

Licensed content title 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Licensed content author Kuvuti, Juhani; Wijns, William

Licensed content date 2019-08-31

Type of Use Thesis/Dissertation

Institution name

Title of your work Erectile dysfunction as the first manifestation of coronary disease

Publisher of your work Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior

Disfunção Erétil como primeira manifestação de doença coronária

Expected
publication date Jul 2023

Permissions cost Not Available

Value added tax 0.00 EUR

Total Not Available

Title Erectile dysfunction as the first manifestation of coronary disease

Institution name Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior

Expected
presentation
date Jul 2023

Portions Table 5 - Pre-test probabilities of obstructive coronary artery disease in 15
815 symptomatic patients according to age, sex, and the nature of
symptoms in a pooled analysis of contemporary data (page 422)

Miss. Sofia Fialho
Rua Centro de Artes, lote 8, 2ºB

Requestor
Location Covilhã, 6200-505
Portugal
Attn: Miss. Sofia Fialho

Publisher Tax
ID GB125506730

Total Not Available