



Sildenafil: mais potencial do que potência?

ISSN 1810-0791 Vol. 3, Nº 6
Brasília, maio de 2006

Lenita Wannmacher*

Resumo

Sildenafil – que revolucionou o tratamento da disfunção erétil por apresentar características farmacocinéticas vantajosas em relação às abordagens anteriores – também tem sido indicado para outras condições clínicas. As evidências contemporâneas apontam benefício definido de sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar, benefício provável (estudos de pequeno porte e insuficiente qualidade metodológica, com resultados conflitantes, às vezes medidos por desfechos substitutos) em ejaculação precoce, parâmetros hemodinâmicos de pacientes com insuficiência cardíaca, distúrbios sexuais em mulheres diabéticas e fenômeno de Raynaud e benefício duvidoso em relação à melhora de desempenho sexual em jovens saudáveis. Adicionalmente, dimensionando-se alguns dos riscos atribuídos ao uso terapêutico de sildenafil, esse foi associado a piora dos eventos respiratórios em pacientes com apnéia do sono, mas não a efeitos visuais ou diminuição de olfato.



Introdução

Aproveitando o título de um editorial da *Circulation*¹, quer-se categorizar, em termos da evidência contemporânea, os benefícios de sildenafil (Viagra) em cenários médicos outros que o da disfunção erétil, e adicionalmente comentar alguns dos riscos a ele atribuídos.

Desde sua introdução em 1998², sildenafil adquiriu a reputação de ser um fármaco capaz de mudar estilos de vida. Isso condicionou uma venda incontrolável, envolvendo somas astronômicas e gerando inúmeros mitos que, compreensivelmente, cercam um terreno delicado e cheio de tabus, qual seja o do desempenho sexual. Como sempre, a mídia leiga tratou de intensificar os apelos mercadológicos, incentivando o uso recreativo e estendendo seus efeitos para a esfera sexual feminina.

Como qualquer fármaco, este deve ser indicado em situações em que haja evidência de eficácia e benefício clínico, e seu uso deve levar em conta a potencialidade de gerar efeitos adversos.

Sildenafil é inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5 específica de monofosfato cíclico de guanosina, segundo mensageiro de óxido nítrico. Ao prolongar a ação deste, aumenta o relaxamento do músculo liso e a vasodilatação. A enzima é expressa em muitos tecidos (vascularização periférica, vascularização pulmonar, mucosa nasal, músculos traqueobrônquicos), além dos sinusóides do corpo cavernoso peniano. Logo, o efeito de sildenafil não se restringe à disfunção erétil, podendo entrar na terapia circulatória em mais de uma indicação.

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

Benefícios definidos

Disfunção erétil

Sildenafil mostrou-se eficaz no tratamento de disfunção erétil (DE) de múltiplas etiologias, sendo usado por grande percentagem de homens de meia-idade para tratar DE. Contornando esse problema, melhorou auto-estima, confiança e satisfação com as relações sexuais nos usuários³. Grande parte do sucesso e da aceitação foi a possibilidade do uso oral, ao contrário de alternativas medicamentosas prévias.

Goldstein e colaboradores² realizaram o primeiro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que avaliou a eficácia de sildenafil em disfunção erétil orgânica, psicogênica e mista. Doses crescentes de sildenafil associaram-se a melhora da função erétil ($P < 0,001$). Nas 4 últimas semanas do estudo, houve ereção em 69% dos intercursos sexuais em homens tomando sildenafil em comparação com 22% dos que receberam placebo ($P < 0,001$). O benefício atribuído à exposição foi de 47%, isto é, em metade dos casos o sucesso deveu-se ao fármaco. Na segunda parte do estudo, com duração de 3 meses, 329 homens foram alocados para receber placebo ou tratamento. Tentativas de relação sexual com sucesso ocorreram em 65% dos pacientes no grupo do sildenafil, em comparação com 20% no grupo placebo. Não houve diferença nas taxas de abandono de tratamento entre os grupos sildenafil (2,5%) e placebo (2,3%). Estudos com populações específicas (diabéticos, hipertensos, cardiopatas, deprimidos em uso de antidepressivos, pacientes com trauma raquimedular, pacientes submetidos a prostatectomia radical) apresentando DE foram também realizados, verificando-se que sildenafil “melhorou as ereções” nos grupos que o receberam em comparação a placebo. A duração dos estudos, a idade dos pacientes e a etiologia da DE não influenciaram os resultados⁴.

Análise retrospectiva⁵ de 11 estudos randomizados e controlados por placebo realizados em 974 diabéticos com DE e fatores de risco cardiovasculares comprovou a superioridade de sildenafil em relação ao placebo (62% vs. 18%, respectivamente; $P < 0,0001$), com boa tolerabilidade do fármaco. Os eventos adversos associados a sildenafil foram leves ou moderados e incluíram cefaléia (5%), vermelhidão da face (7%) e dispepsia (4%), não diferindo do perfil que ocorre na população geral de homens tratados com sildenafil para DE.

Conclusão

Há evidência de nível I sobre a eficácia de sildenafil em disfunção erétil de múltiplas etiologias, com adequado grau de segurança.

Hipertensão pulmonar primária

A hipertensão pulmonar (HP) pode ter causa desconhecida (HP primária) ou dever-se a causa subjacente conhecida (HP secundária), nas quais a vasoconstrição pulmonar arteriolar é a característica mais importante. A ação vasodilatadora de sildenafil tem sido testada na correção do problema.

Revisão sistemática Cochrane⁶ de 4 estudos, totalizando 77 pacientes, estudou efeitos agudos e de longo prazo de sildenafil nesta condição. Evidenciou-se o efeito vasodilatador do fármaco, bem como a melhora dos sintomas da doença. Sildenafil foi bem tolerado em todos os estudos.

Ensaio clínico, duplo-cego e controlado por placebo⁷ randomizou 278 pacientes com HP sintomática para receber sildenafil (20, 40, ou 80 mg, via oral, 3 vezes ao dia) por 12 semanas. Ao término desse período, a distância da caminhada de 6 minutos aumentou em relação aos valores basais em todos os grupos de sildenafil ($P < 0,001$ para todas as comparações). A pressão média da artéria pulmonar reduziu-se significativamente com as três doses crescentes ($P = 0,04$, $P = 0,01$ e $P < 0,001$, respectivamente). A classe funcional também melhorou ($P = 0,003$, $P < 0,001$ e $P < 0,001$, respectivamente). Os efeitos adversos associados foram rubicundez, dispepsia e diarreia. Nos 222 pacientes que completaram um ano em monoterapia de sildenafil, a melhora da distância percorrida em 6 minutos foi de 51 metros, em comparação aos valores basais.

Outro ensaio clínico cruzado e duplo-cego⁸ avaliou o efeito de sildenafil ou placebo em seqüência randomizada, intervalados por período de *washout* de 2 semanas, por 6 semanas, em 20 pacientes com HPP ou secundária à síndrome de Eisenmenger. Evidenciou-se melhora em distância percorrida em caminhada de 6 minutos ($P < 0,0001$), pressão na artéria pulmonar ($P < 0,0001$), classe da doença (NYHA) ($P < 0,0001$) e tolerância ao exercício ($P < 0,0001$) depois do tratamento com sildenafil. Não se observaram sérios efeitos adversos durante o estudo.

A adição de sildenafil oral a tratamento prolongado com prostanóides (8 subcutâneos, 7 intravenosos e 5 inalados), administrados sem sucesso a 20 pacientes com HP grave mostrou melhora de classe funcional (NYHA), teste de caminhada em 6 minutos (de 79 para 105 metros) e sinais ecocardiográficos de insuficiência cardíaca direita em 1 e 2 anos. Não houve sérios efeitos indesejáveis relacionados a sildenafil⁹.

O papel de sildenafil na reversão do quadro de rebote de HP no momento de retirada da terapia com óxido nítrico (NO) em 30 crianças e lactentes foi pesquisado, mediante a administração de 0,4 mg/kg do fármaco ou placebo, 1

hora antes de suspender o NO. O rebote ocorreu em 10 dos 14 pacientes do grupo placebo e em 0 of 15 pacientes que receberam sildenafil ($P < 0,001$). PA pulmonar aumentou em 25% (14-67) no grupo placebo e 1% (-9-5) nos pacientes em sildenafil ($P < 0,001$). Quatro pacientes que receberam placebo não puderam suspender NO por grave instabilidade cardiovascular; no grupo de sildenafil todos os pacientes puderam suspender NO ($P = 0,042$)¹⁰.

Persistente HP ocorre em 6,8 de 1000 nascidos vivos. Apesar de diferentes terapias, a mortalidade está entre 10% a 20%. Avaliou-se a eficácia de sildenafil sobre a oxigenação de recém-nascidos com HP. Sildenafil 1 mg/kg (solução preparada a partir de comprimido de 50 mg) ou placebo foram administrados a 7 e 6 recém-nascidos, respectivamente, por sonda nasogástrica, em menos de 30 minutos da randomização e, depois, a cada 6 horas por 36 horas. No grupo tratamento a oxigenação melhorou em todos os pacientes dentro de 6 a 30 horas, com sobrevida em 6 deles. No grupo placebo, 1 de 6 recém-nascidos sobreviveu¹¹.

Conclusão

Apesar de os estudos terem número restrito de participantes, sildenafil evidencia melhorar sintomas, capacidade funcional e parâmetros hemodinâmicos em pacientes com hipertensão pulmonar grave, seja em monoterapia ou como coadjuvante do tratamento, tanto em adultos como em crianças e recém-nascidos. Em dose única, evita o surgimento de efeito rebote com a retirada de terapia com óxido nítrico.

Benefícios prováveis

Ejaculação precoce

Ejaculação prematura (EP) é considerada a disfunção sexual mais freqüente em homens entre 18 e 59 anos, com prevalência de 21% nos Estados Unidos¹². Atualmente, anestésicos locais e sildenafil oral têm sido considerados no tratamento de EP.

Em estudo ($n = 84$) que comparou cada agente em separado, sua combinação e placebo em pelo menos 8 tentativas sexuais, sildenafil isoladamente não se mostrou superior a placebo ou ao tratamento combinado. Creme tópico de EMLA isolado teve igual eficácia que o tratamento combinado. Logo, o uso tópico de EMLA parece o tratamento mais eficaz em EP¹³.

Em outro estudo¹⁴, sildenafil foi comparado a placebo em ensaio randomizado, duplo-cego, em paralelo, com

duração de 8 semanas e realizado em homens entre 18 e 65 anos com diagnóstico de EP. Sildenafil aumentou a percepção de controle ejaculatório em comparação ao placebo ($P < 0,05$), mas não diferiu significativamente deste em medidas de tempo. Os pacientes em uso de sildenafil relataram aumento de confiança e satisfação durante o intercurso sexual e diminuição do período refratário pós-ejaculatório para atingir uma segunda ereção.

Conclusão

Os resultados dos estudos são controversos. No primeiro, a alternativa mais simples (anestésico local em creme) foi a mais eficaz. No segundo, os benefícios de sildenafil foram parciais. A melhora foi medida por respostas subjetivas.

Insuficiência Cardíaca (IC)

Sildenafil é raramente usado em pacientes com IC, apesar da alta prevalência de DE. No entanto, a preservação de óxido nítrico pode teoricamente melhorar a sobrecarga ventricular esquerda e o trabalho cardíaco. Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego e controlado por placebo¹⁵ foi realizado em 20 pacientes com IC causada por disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (fração de ejeção $< 35\%$). Uma série de parâmetros hemodinâmicos cardíacos foi medida. Sildenafil melhorou o desempenho cardíaco devido à diminuição de carga ventricular esquerda, o que foi causado por diminuição da resistência arterial periférica. Houve aumento de débito cardíaco e de capacidade ao exercício.

Conclusão

Este estudo de pequeno porte, apesar de mostrar resultado positivo, só mediu parâmetros hemodinâmicos em número pequeno de pacientes, não sendo realmente avaliada a relevância clínica de longo prazo de sildenafil na IC.

Distúrbios sexuais em mulheres

Diabetes melito aumenta o risco de disfunção sexual feminina, expressa por diminuição de sensação clitoriana, secura vaginal, desconforto vaginal, distúrbio de orgasmo e dispareunia. Os mecanismos causadores podem envolver dano vascular e de sistema nervoso autônomo, bem como alterações na produção de óxido nítrico. Fisiologicamente, a excitação sexual se acompanha de congestão pélvica e ingurgitamento de clitóris e vagina. Em diabetes ocorrem aterosclerose e microangiopatia, com insuficiência arterial crônica cavernosa clitoriana, produzindo a disfunção sexual feminina.

Um grupo de investigadores italianos tem-se dedicado à investigação deste problema. Num primeiro ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego e controlado por placebo¹⁶, 68 mulheres sadias e sem distúrbios sexuais receberam sildenafil (50 mg) ou placebo por 4 semanas, separados por 2 semanas de *washout*, numa seqüência randomizada. Sildenafil melhorou excitação ($P < 0,001$), orgasmo ($P < 0,05$) e satisfação ($P < 0,001$) comparativamente ao placebo. Os efeitos adversos foram transitórios e leves ou moderados.

Sildenafil em dose única (100 mg) foi dada a 30 mulheres pré-menopáusicas com diabetes tipo I e 39 mulheres pré-menopáusicas sadias em um estudo aberto. O fluxo arterial do clitóris foi medido por ultra-sonografia Doppler, 1 e 4 horas após a ingestão do fármaco. Sildenafil melhorou o fluxo sanguíneo clitoriano 1 hora após a ingestão, com diferença significativa em relação à avaliação basal e após 4 horas ($P < 0,05$), o que evidenciou um efeito transitório. Por meio das respostas a Questionário de Experiência Pessoal, as mulheres com diabetes tipo I mostraram diferenças significativas em relação a excitação, orgasmo e satisfação com a atividade sexual quando comparadas às normais. Dispareunia foi mais freqüente nas primeiras¹⁷.

Em estudo cruzado e duplo-cego¹⁸, 36 mulheres diabéticas tipo I, pré-menopáusicas e com distúrbios sexuais, receberam 100 mg de sildenafil ou placebo por 2 períodos de 8 semanas, com *washout* entre eles. A eficácia foi medida por respostas a Questionário de Experiências Pessoais e por ultra-sonografia Doppler translabial. Os autores concluem que sildenafil parece melhorar aspectos sexuais subjetivos nestas pacientes.

Conclusão

Estes três estudos, com pequeno número de participantes e desenho experimental sem grande poder metodológico, não trazem resultados que possam ser amplamente generalizados.

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud com úlceras distais recalcitrantes pode ser um problema primário ou acompanhar algumas doenças do tecido conjuntivo. Várias terapias não e mostram suficientemente promissoras. O efeito vasodilatador de sildenafil tem sido pesquisado neste contexto¹⁹.

Em ensaio cruzado, duplo-cego e controlado por placebo²⁰, 16 pacientes com fenômeno de Raynaud secundário e resistente à terapia vasodilatadora receberam 50 mg of sildenafil ou placebo, duas vezes ao dia, por 4 semanas. Durante o tratamento, diminuiu a freqüência média das crises ($P =$

0,0064), a duração cumulativa das crises ($P = 0,0038$) e os escores da avaliação sintomática do quadro ($P = 0,0386$). A velocidade de fluxo capilar aumentou em cada paciente, e a média de todos os pacientes quadruplicou com sildenafil ($P = 0,0004$). Dois pacientes suspenderam o tratamento devido a efeitos adversos de sildenafil.

Revisão sistemática da literatura mostrou que as demais publicações sobre o assunto referem-se a vários pequenos estudos e relatos de caso²¹.

Conclusão

Somente um estudo de pequeno porte mostrou eficácia e segurança de sildenafil no tratamento de fenômeno de Raynaud.

Benefícios duvidosos

Sildenafil tem sido considerado como capaz de afetar qualidade, satisfação e desejo no intercurso sexual de homens jovens assintomáticos. Para avaliar tal possibilidade, 10 homens sadios, entre 22 e 34 anos, com parceira fixa por 6 meses ao menos e com no mínimo dois intercursos por semana foram selecionados para receber 4 cápsulas de 50 mg de sildenafil para usar em casa num período de 2 semanas, 1 hora antes da atividade sexual. Num segundo período de 2 semanas, receberam 4 idênticas cápsulas de placebo. Os efeitos encontrados foram muito pequenos, não atingindo significância estatística²².

Conclusão

Em indivíduos jovens e sadios, sildenafil não muda significativamente o desempenho sexual.

Riscos atribuídos

Apnéia do sono

Disfunção erétil é condição altamente prevalente em apnéia obstrutiva do sono. No entanto, não é diagnosticada em 80% dos pacientes, mesmo quando há claros sinais e sintomas daquela condição. Sildenafil, largamente usado em disfunção erétil, prolonga a ação de monofosfato cíclico de guanosina e ácido nítrico por inibir a GMP-fosfodiesterase específica. Óxido nítrico promove congestão de via aérea superior, relaxamento muscular e vasodilatação pulmonar.

Estudo cruzado, duplo-cego e controlado por placebo²³ testou o efeito de sildenafil (50 mg) sobre o sono de 14 pacientes de meia idade, com severa apnéia obstrutiva do sono, sem evidência de co-morbidade respiratória.

A medida do efeito foi feita por polissonografia de noite inteira. Em comparação a placebo, a dose única de sildenafil aumentou a porcentagem do tempo total de sono com saturação de oxigênio arterial menor que 90% ($P < 0,01$), o índice de apnéia-hipopnéia ($P = 0,01$) e o índice de dessaturação ($P < 0,001$). Diminuiu a saturação média de oxigênio arterial ($P = 0,02$). Logo, dose única de sildenafil dada ao deitar piora os eventos respiratórios em pacientes com apnéia do sono.

Conclusão

Sildenafil deve ser usado com cautela em indivíduos com disfunção erétil e distúrbios respiratórios relacionados ao sono.

Efeitos oculares

A isoenzima relacionada à fosfodiesterase (PDE6) está presente em altas concentrações em tecidos oculares que exercem um papel na fototransdução. Cerca de 3% de pacientes tratados com sildenafil referiram eventos visuais transitórios, tais como visão azul, fotossensibilidade e visão borrada.

Ensaio clínico cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo²⁴ avaliou os efeitos de dose única de 100 mg de sildenafil em 9 homens com degeneração macular inicial e relacionada à idade. Depois de 7-14 dias, receberam placebo. Sildenafil não determinou alterações nos vários testes feitos, não havendo diferenças estatísticas ou de relevância clínica em relação ao padrão inicial ou ao placebo. Nenhum efeito adverso visual foi espontaneamente relatado ao investigador.

Outro estudo randomizado, duplo-cego, em paralelo e controlado por placebo²⁵ testou os efeitos de dose única

de 100 mg de sildenafil em 20 voluntários jovens normais. Os testes visuais não diferiram nos dois grupos. Ocorreram alterações estatisticamente significantes de função retiniana, reversíveis dentro de 24 horas.

Em estudo cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo²⁶, foram investigados 14 homens receberam 1 dose de 100 mg de sildenafil ou placebo, em duas visitas separadas. Em comparação a placebo, sildenafil produziu vasodilatação estatisticamente significativa nas maiores veias retinianas, ausente nos primeiros 30 minutos, mas presente e crescente em 90, 180 e 300 minutos. A significância clínica dessa vasodilatação não foi investigada ainda.

Conclusão

Não se encontraram efeitos visuais clinicamente relevantes com dose usual de sildenafil em pequenos estudos realizados em indivíduos normais ou com déficit visual pré-existente. As alterações retinianas foram transitórias e seu significado clínico ainda não estabelecido.

Diminuição de olfato

Cerca de 20% dos pacientes que recebem sildenafil para tratamento de DE queixam-se de congestão nasal. O fluxo de ar está intimamente ligado ao olfato. Por isso a olfação foi avaliada em 20 voluntários jovens e saudáveis depois da administração de 50 e 100 mg de sildenafil ou placebo em ensaio cruzado e duplo-cego. A redução de olfação só ocorreu com a dose de 100 mg²⁷.

Conclusão

A alteração de olfação só foi vista com doses mais altas em voluntários saudáveis.

Referências Bibliográficas

1. Mahler F, Baumgartner I. More Potential for Sildenafil Than Potency. [Editorial] *Circulation* 2005; 112:2894-2895.
2. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
3. Althof SE, O' Leary MP, Cappelleri JC, Glina S, King R, Tseng LJ, Bowler JL; US and International SEAR study group. Self-esteem, confidence, and relationships in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *J Gen Intern Med* 2006; 21(10):1069-1074.
4. Kriston L, Harms A, Berner MM. A meta-regression analysis of treatment effect modifiers in trials with flexible-dose oral sildenafil for erectile dysfunction in broad-spectrum populations. *Int J Impot Res* 2006; 18(6):559-565.
5. Claret L, Cox EH, McFadyen L, Pidgen A, Johnson PJ, Haughie S, et al. Modeling and simulation of sexual activity daily diary data of patients with female sexual arousal disorder treated with sildenafil citrate (Viagra). *Pharm Res* 2006; 23(8):1756-1764.
6. Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003562.
7. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SULPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2148-2157.

8. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151(4):851.
9. Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, Jimenez C, Tello R, Gomez MA, de la Calzada CS. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(11):1353-1357.
10. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9):1042-1047.
11. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117(4):1077-1083.
12. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-544.
13. Atan A, Basar M, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006; 67 (2): 388-391.
14. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughey S, Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005; 2(3):368-375.
15. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96(10): 1436-1440.
16. Caruso S, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Agnello C. The function of sildenafil on female sexual pathways: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 (2): 201-206.
17. Caruso S, Rugolo S, Mirabella D, Intelisano G, Di Mari L, Cianci A. Changes in clitoral blood flow in premenopausal women affected by type I diabetes after single 100-mg administration of sildenafil. *Urology* 2006; 68 (1):161-165.
18. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Intelisano G, Di Mari L, Cianci A. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type I diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1496-1501.
19. Heymann WR. Sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (3): 501-502.
20. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985.
21. Levien TL. Phosphodiesterase Inhibitors in Raynaud's Phenomenon. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40 (7): 1388-1393.
22. Kamin R, Zion IB, Chudakov B, Belmaker RH. Sildenafil effects on sexual function in asymptomatic volunteers: a controlled study. *J Sex Marital Ther* 2006; 32(1):37-42.
23. Roizenblatt S, Guilleminault C, Poyares D, Cintra F, Kauati A, Tufik S. A Double-blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of Sildenafil in Obstructive Sleep Apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166(16):1763-1767.
24. Birch DG, Toler SM, Swanson WH, Fish GE, Laties AM. A double-blind placebo-controlled evaluation of the acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on visual function in subjects with early-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002; 133 (5): 665-672.
25. Jägle H, Jägle C, Sérey L, Yu A, Rilke A, Sadowski B, et al. Visual short-term effects of viagra: double-blind study in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(5): 842-849..
26. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS, Liu C. Effect of viagra on retinal vein diameter in AMD patients. *Exp Eye Res* 2006; 83(1): 128-132.
27. Gudziol V, Muck-Weymann M, Seizinger O, Rauh R, Siffert W, Hummel T. Sildenafil affects olfactory function. *J Urol* 2007; 177 (1):258-261.

Vol. 3, Nº 7 - Novas opções contraceptivas

© Organização Pan-Americana da Saúde/
Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2006.
Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN lote 19
Brasília – DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Representantes institucionais:

James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.
Manoel Roberto da Cruz Santos: Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde.

Coordenação da publicação:

Orenzio Soler (OPAS/OMS). **Texto e pesquisa:** Lenita Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS). **Revisão de Texto:** Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/OMS). **Consultor de Comunicação:** Carlos Wilson de Andrade Filho (OPAS/OMS). **Normalização:** Centro de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). **Conselho Editorial:** Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ); Fabíola Sulpino Vieira (DAF/SCTIE/MS); Rogério Hoefler (CEBRIM). **Layout e Diagramação:** Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Facilidade Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791