

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5, BENEFÍCIOS E RISCOS: UMA REVISÃO

André Oliveira da Silva¹, Álefe Brito Monteiro^{2}*

¹Universidade Regional do Cariri, Crato-CE, Brasil.

²Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil.

*Corresponding author: alefebmgmail.com

RESUMO

Os inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5) são medicamentos de fácil acesso e têm-se observado um aumento no uso indiscriminado, atribuído, particularmente, à falta de informação dos seus efeitos adversos. Assim, essa revisão tem por objetivo apontar os benefícios e precauções ao uso dos iPDE5 no tratamento da disfunção erétil. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica elaborada a partir do levantamento de trabalhos de acesso livre disponíveis em indexadores acadêmicos. O advento dos inibidores da fosfodiesterase 5 representou um grande avanço no tratamento da disfunção erétil, beneficiando não somente a autoestima do indivíduo afetado diretamente, mas também do seu cônjuge. Embora estudos clínicos demonstrem boa tolerância aos iPDE5, efeitos adversos potencialmente fatais podem ocorrer em portadores de condições cardiovasculares, sobretudo nos pacientes em uso de medicações à base de nitratos orgânicos ou doador de óxido nítrico; é uma medicação, também, estritamente contraindicada em portadores de hiperplasia prostática benigna. A ausência de controle de compra dos iPDE5 viabiliza que indivíduos, que não apresentam problema erétil, os obtenham livremente e de forma irracional. Embora, a incidência de toxicidade ou efeitos adversos graves sejam baixos, os iPDE5 não são isentos de riscos e o uso constante ou de forma indiscriminada podem levar o indivíduo à dependência psicológica. Assim, faz-se necessário maior aplicação da atenção farmacêutica, particularmente, no âmbito comercial a fim de garantir a saúde dos usuários.

Palavras-chave: Sildenafil. Vardenafila. Disfunção erétil.

PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITORS, BENEFITS AND RISKS: A REVIEW

ABSTRACT

Phosphodiesterase 5 inhibitors (iPDE5) are readily available drugs and there has been an increase in indiscriminate use, attributed, particularly, to the lack of information on its sides effects. This review aims to point out the benefits and precautions to the use of iPDE5 in the treatment of erectile dysfunction. The present study is a bibliographical review elaborated from the survey of open access works available in academic indexers. The advent of phosphodiesterase 5 inhibitors represented a breakthrough in the treatment of erectile dysfunction, benefiting not only the self-esteem of the individual affected but also of his or her spouse. Although clinical studies demonstrate good tolerability to iPDE5, potentially fatal adverse events may occur in patients with cardiovascular conditions, especially in patients taking organic nitrate or nitric oxide donor medications; this medication, also, strictly contraindicated in patients with benign prostatic hyperplasia. The absence of control of purchase of iPDE5 enables individuals, who do not have an erectile problem, to obtain them freely and irrationally. Although the incidence of serious adverse effects or toxicity is low, iPDE5 are not without risk and constant or indiscriminate use can lead to psychological dependence. Thus, it is necessary to increase the application of pharmaceutical care, particularly in the commercial field in order to guarantee the health of users.

Keywords: Sildenafil. Vardenafil. Erectile dysfunction.

INTRODUÇÃO

O ato sexual faz parte da vida social e fisiológica dos seres humanos, logo qualquer fator que ocasione uma atividade sexual insatisfatória ou incompleta pode impactar de forma negativa na autoestima dos indivíduos (LIDÓRIO; TATAREN, 2012).

A disfunção erétil (DE) refere-se à incapacidade constante ou periódica de se atingir e manter a ereção peniana até a conclusão do ato sexual. Trata-se de uma condição multifatorial de origem emocional, social e física, a qual pode, também, ser um sinal/indicativo de doenças do sistema circulatório (FREITAS et al., 2015; GRESSER; GLEITER, 2002). Estima-se que mais de 30% da população masculina mundial sofram de DE (MOREIRA et al., 2003; KUBIN; WAGNER; FUGL-MEYER, 2003). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) em 2014 mostrou que 59% dos homens (40-69 anos), em uma amostra de 1.506 pessoas, já tiveram ou têm problemas de ereção.

No entanto, a disfunção erétil é uma condição passível de tratamento, seja por intervenção psicoterapêutica, cirúrgica (implantes penianos e cirurgias arteriais), hormonal ou medicamentosa, nos quais os inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5) constituem a terapia farmacológica mais comum e de primeira escolha (SARRIS et al., 2016).

A fosfodiesterase 5 (PDE5) é a enzima responsável pela hidrólise do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), molécula essencial para dilatação dos vasos sanguíneos peniano, portanto a inibição desta enzima mantém o estado de vasodilatação da musculatura lisa dos corpos cavernosos que sustentam a ereção (SARRIS et al., 2016).

Os principais iPDE5 de uso clínico são o citrato de sildenafil (*Viagra*[®]), vardenafila (*Lavitra*[®]), tadalafila (*Cialis*[®]), lodenafila (*Helleva*[®]) e udenafila (*Zydena*[®]) (MONTAGUE et al., 1996). Entretanto, apesar da eficácia, esses medicamentos são providos de efeitos adversos que requerem atenção, como dores de cabeça, congestão nasal, e em casos graves, perda auditiva (MADDOX; SAUNDERS; CHANDRASEKHAR, 2009) e visual, disfunção cardíaca e derrame, efeitos que podem estar ou não associados à condição fisiológica do indivíduo. Adicionalmente, existem, também, contraindicações absolutas ao uso desses vasodilatadores em indivíduos hipotensos ou portadores de hiperplasia prostática benigna, insuficiências renal e hepática, bem como há riscos fatais de interação com outros medicamentos, particularmente aos que possuem nitrato (SMITH; ROMANELLI, 2005; FREITAS, 2015). Infelizmente, por se tratarem de medicamentos de fácil e livre acesso, têm-se observado um aumento no uso indiscriminado, atribuído, particularmente, à falta de informação dos efeitos adversos e interação medicamentosa.

Assim, essa revisão tem por objetivo apontar os benefícios e precauções ao uso dos inibidores da fosfodiesterase 5 no tratamento da disfunção erétil.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica elaborada a partir do levantamento de trabalhos de acesso livre disponíveis nos indexadores SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google Acadêmico. A busca se baseou nos descritores: 'disfunção erétil', 'inibidores das fosfodiesterases', 'sildenafil', 'vardenafila', 'tadalafila', 'lodenafila' e 'udenafila', sem restrição de tempo. Em seguida, foram feitas leituras analíticas para ordenar e identificar informações que contribuíssem na fundamentação do objeto de estudo.

DESENVOLVIMENTO

INIBIDORES ORAIS DA FOSFODIESTERASE 5 (iPDE5) - HISTÓRICO

O citrato de sildenafil foi descoberto em 1989, em pesquisas que buscavam drogas com efeito vasodilatador coronariano promissor no tratamento da angina, no entanto foi intrinsecamente observado que indivíduos que o faziam uso apresentavam quadros de ereção peniana espontânea. Esse efeito secundário despertou o interesse de pesquisadores do laboratório *Pfizer* que, entre 1993 e 1996, conduziu e publicou os primeiros estudos com substâncias inibidoras da fosfodiesterase 5 (iPDE5) para o tratamento da disfunção erétil (DE) (SALONIA; RIGATTI; MONTORSI, 2003). Dois anos após, em 1998, o sildenafil, protótipo dos iPDE5, com o nome comercial de Viagra, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico em pacientes com DE e desde então se tornou um dos medicamentos mais prescritos. Em 2003, houve a aprovação do Vardenafila (*Levitra*[®]) e Tadalafila (*Cialis*[®]) (BOSWELL-SMITH; SPINA; PAGE, 2006). Nos anos seguintes outros inibidores, classificados de segunda geração, foram desenvolvidos:

Lodenafila (*Helleva*®), Udenafila (*Zydena*®), Mirodenafila (*Mvix*®), Avanafila (KEDIA et al., 2013) e o mais recente dos inibidores o SLx-2101 (McNAMARA; DONATUCCI, 2011).

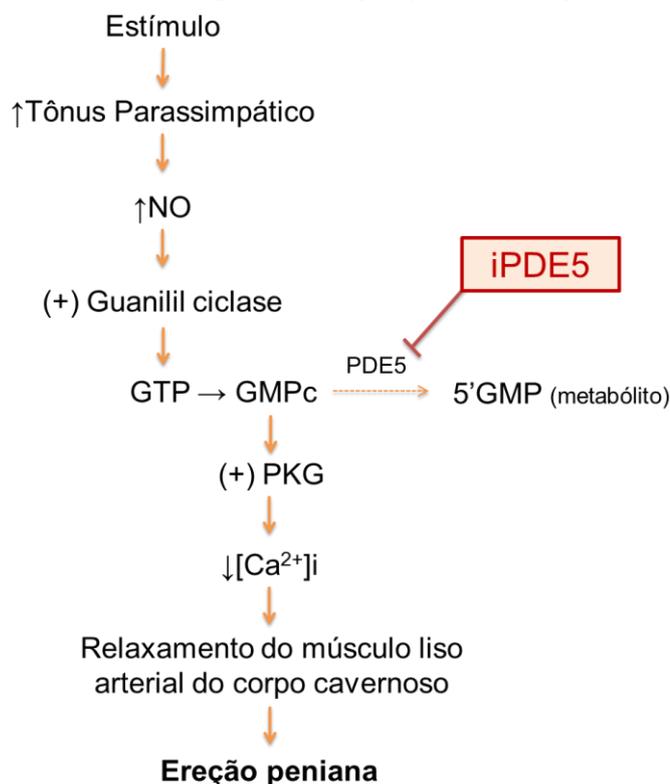
FARMACODINÂMICA

Os inibidores da PDE5 compartilham o mesmo mecanismo de ação. A estimulação sexual provoca ativação do sistema nervoso parassimpático, que sinaliza para que haja o aumento da produção e liberação do óxido nítrico (NO) nas células endoteliais vasculares penianas, fator chave na produção do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), mediante ativação da enzima guanilil ciclase. O GMPc, em sequência, irá estimular a proteína cinase G (PKG) a iniciar a cascata de fosforilação proteica que resultará na diminuição da concentração de cálcio intracelular e consequente geração do estado de vasodilatação das artérias dos corpos cavernosos peniano, aumentando o suprimento sanguíneo local e por conseguinte ereção (Figura 1) (SARRIS et al., 2016).

Em condições fisiológicas, o GMPc é hidrolisado pela fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5), enzima encontrada no corpo cavernoso peniano, células da musculatura lisa de artérias e veias periféricas, circulação coronariana e pulmonar, plaquetas e células endoteliais dos vasos sanguíneos (REFFELMANN; KLONER, 2009). Os inibidores da fosfodiesterase 5, portanto, prolongam a atividade do GMPc (KUKREJA et al., 2005). O aumento da concentração do GMPc, permite a desfosforilação das cadeias leves da miosina em função da redução da concentração de Ca^{2+} intracelular, consequentemente, ocorre relaxamento do músculo liso das artérias peniana, causando e prolongando a ereção (Figura 1) (WRIGHT, 2006).

Uma característica interessante deste mecanismo é que os inibidores são farmacologicamente ativos apenas quando a síntese do GMPc é estimulada pelo sistema nervoso parassimpático, sendo, portanto, o estímulo sexual fundamental para o sucesso farmacológico da medicação. Por fim, a inibição é seletiva e temporária, logo não há prejuízo na ereção em momentos nos quais não se realiza o uso da medicação (ABDO, 2007).

Figura 1. Mecanismo fisiológico da ereção peniana e ação dos iPDE5.



NO: óxido nítrico. GTP: guanosina trifosfato. GMPc: monofosfato de guanosina cíclico. PKG: proteína cinase G. 5'GMP: monofosfato de guanosina. PDE5: fosfodiesterase 5. iPDE5: inibidores da fosfodiesterase 5. ↑ aumento. ↓ redução. (+) ativação.

FARMACOCINÉTICA

Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação, os iPDE5 possuem diferenças farmacocinéticas que, porém, não comprometem a eficácia e segurança (FREITAS et al., 2008; WRIGHT, 2006; CARSON; NOH, 2002). No Brasil, a posologia disponível se resume em: sildenafil (25, 50 e 100 mg); vardenafila (5, 10 e 20 mg); tadalafila (5 e 20 mg); lodenafila (80 mg) e udenafila (100 mg). Essas dosagens não alteram substancialmente o perfil de tolerabilidade de pacientes entre 65-85 anos em relação a pacientes mais jovens (SARRIS et al., 2016; KATZUNG; TREVOR, 2017). As principais propriedades farmacocinéticas do sildenafil e vardenafila são resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Características farmacocinéticas do Sildenafil e Vardenafila.

Sildenafil (<i>Viagra</i> [®])	
Absorção	Absorção rápida após administração oral e biodisponibilidade absoluta média de 41% (variando entre 25 - 63%). Na presença de alimentos ricos em lipídeos a taxa de absorção é reduzida, com atraso médio de 1 hora no $T_{máx}$ e uma redução média de 29% na $C_{máx}$.
Distribuição	O sildenafil e o seu principal metabólito ativo (N-desmetil) apresentam alta ligação às proteínas plasmáticas (96%). A ligação proteica é independente da concentração total do fármaco.
Metabolismo	A sildenafil sofre N-desmetilação hepática pelas isoenzimas microssomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). O principal metabólito circulante é o N-desmetil ($\frac{1}{2}$ vida: 4 horas), metabólito ativo com propriedades semelhantes ao sildenafil inalterado.
Excreção	Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado sob a forma de metabólitos, predominantemente nas fezes (~80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (~13% da dose oral administrada). O clearance total do sildenafil é de 41 L/h, com meia-vida terminal de 3-5 horas. A eliminação é reduzida em pacientes com moderada à severa disfunção hepática ou renal.
Vardenafila (<i>Levitra</i> [®])	
Absorção	Após administração oral é rapidamente absorvida. Em 90% dos casos a $C_{máx}$ é atingida em 30 minutos a 2 horas após administração oral em jejum. Entretanto em razão do efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade oral absoluta média é de aproximadamente 15%.
Distribuição	A vardenafila e seu principal metabólito circulante (M1) ligam-se em alto grau às proteínas plasmáticas (95% da droga original ou de M1). Essa ligação proteica é reversível e independe das concentrações medicamentosas totais.
Metabolismo	A vardenafila é metabolizada predominantemente pelas enzimas hepáticas CYP3A4, ou pelas isoformas CYP3A5 e CYP2C9. A meia-vida de eliminação média é de aproximadamente 4-5 horas. Em humanos, o principal metabólito circulante (M1) resulta da desmetilação da parte piperazínica da vardenafila e é susceptível de metabolismo subsequente. A meia-vida de eliminação plasmática do metabólito M1 é de aproximadamente 4 horas, semelhante à do fármaco de origem.
Excreção	O clearance total da vardenafila é de 56 L/h, com meia-vida terminal de 4-5 horas. Após administração oral a vardenafila é excretada em forma de metabólitos majoritariamente nas fezes (91-95% da dose) e em menor concentração na urina (2-6% da dose).

Fonte: Medley Indústria Farmacêutica Ltda. e Bayer S.A.

$T_{máx}$: tempo para alcançar a concentração máxima no plasma. $C_{máx}$: concentração máxima no soro.



BENEFÍCIOS DOS iPDE5

O advento dos inibidores da fosfodiesterase 5 representou um grande avanço no tratamento da disfunção erétil, beneficiando não somente a autoestima do indivíduo afetado diretamente, mas também do seu cônjuge. Por ser uma terapia não invasiva e de menor constrangimento, os iPDE5 são facilmente aceitos pelos pacientes (GIAMI; NASCIMENTO; RUSSO, 2009).

Dados não-clínicos e clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas (ABBOTT et al., 2004), genotoxicidade (LEMUS-VARELA et al., 2006) e infertilidade (JANNINI et al., 2004), não revelaram riscos potenciais para humanos.

A segurança desses medicamentos é alta quando utilizada de forma racional e adequada. Estudos mostram que os iPDE5 não apresentam riscos cardiovasculares em pacientes que não apresenta predisposição a disfunção cardiovascular (COSTA; MAZAIÁ; COSTA JÚNIOR, 2013). Em portadores de doenças cardiovasculares a incidência de efeitos colaterais é menor que 1% (ZUSMAN, 1999). Paciente que fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos, como antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos tiazídicos, diuréticos de alça, diuréticos poupadores de potássio e bloqueadores adrenérgicos (α e β), os efeitos hipotensores adversos são raros. Todavia, deve haver cautela quando houver uso de medicamentos que sejam substratos de enzimas do citocromo P450 (MORALES et al., 1998; ACC/AHA, 1999). Vale ressaltar que o acompanhamento médico ou farmacêutico regular é ideal para obter resultados satisfatórios e com menor risco de efeitos adversos e interação medicamentosa que comprometam a terapia (GUIMARÃES et al., 1999).

Dada a localização ubíqua da fosfodiesterase 5, que não se restringe apenas ao tecido peniano, o efeito vasodilatador dos inibidores da PDE5 é considerado viável no tratamento de outras condições. Estudos relatam o efeito promissor dos iPDE5 na redução da hipertensão pulmonar (KIRSCH et al., 2008), prevenção do acidente vascular encefálico isquêmico (BEDNAR, 2008), bem como existe indícios que garantem a possibilidade de uso no tratamento de distúrbios neurológicos (UTHAYATHAS et al., 2007). Assim, é notável que

a aplicação clínica dessa classe pode se estender para além do que convencionalmente é utilizada.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES AO USO DOS iPDE5

Os iPDE5 não são recomendados para homens que não apresentam disfunção erétil. O uso recreativo, sem fins clínicos podem trazer prejuízos funcionais a longo prazo.

Embora estudos clínicos demonstrem boa tolerância aos iPDE5, efeitos adversos podem ocorrer em portadores com comprometimento cardiovascular, sobretudo nos pacientes em uso de medicações à base de nitratos orgânicos ou doador de óxido nítrico (GUIMARÃES et al., 1999). Os iPDE5 podem aumentar a ação vasodilatadora dos nitratos, provocando queda grave da pressão arterial, condição potencialmente fatal. De acordo com o perfil farmacocinético não se deve utilizar nitratos nas 24h após uso dos iPDE5. Igualmente, é contraindicado o uso de iPDE5 se nitratos ou doadores de óxido nítrico houverem sido administrados nas 24h precedentes, por qualquer via (ACC/AHA, 1999).

Em portadores de hiperplasia prostática benigna existem divergências ao uso dos iPDE5 (WANG et al., 2010), entretanto é comum encontrar nas bulas a contraindicação de forma absoluta para indivíduos portadores dessa condição. Casos de perda auditiva associada a inibidores da PDE5 já foram reportados desde 2007 (MADDOX; SAUNDERS; CHANDRASEKHAR, 2009; BARRETO; BAHMAD JR, 2013). O uso concomitante de diferentes iPDE5 ou outros tratamentos para disfunção erétil não foi estudado e, portanto, não é recomendado esta associação.

Por fim, dada à capacidade dos iPDE5 em inibir a atividade enzimática do citocromo P450, deve-se atentar aos prejuízos do seu uso em pacientes que estejam em terapia com antifúngicos azólicos, antibióticos (claritromicina e eritromicina) e antirretrovirais inibidores da protease (indinavir, ritonavir e saquinavir) (GUIMARÃES et al., 1999). Nesses pacientes há o risco na redução ou perda da eficácia dessas medicações.



CONCLUSÃO

Vista a importância da atividade sexual na vida do ser humano, fica claro o quanto a disfunção erétil interfere de maneira negativa na qualidade de vida e na autoestima do casal e, particularmente, do homem. Felizmente, os inibidores da fosfodiesterase 5 possibilitam melhora dessa condição.

Entretanto, apesar de serem medicamentos legalmente regulamentados no Brasil, estes não requerem controle especial ou arquivamento de receituário médico no ato da dispensação. A ausência de controle viabiliza que indivíduos, que não apresentam problema erétil, obtenham livremente e de forma irracional. Muito embora, a incidência de toxicidade ou efeitos adversos graves sejam baixos, os iPDE5 não são isentos de riscos e o uso constante ou de forma indiscriminada podem levar o indivíduo à dependência psicológica. Assim, é notável que a solução esteja em uma maior aplicabilidade da atenção farmacêutica no âmbito comercial, a fim de garantir a educação e saúde dos usuários.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, D., COMBY, P., CHARUEL, C., GRAEPEL, P., HANTON, G., LEBLANC, B., STADLER, J. Preclinical safety profile of sildenafil. **International journal of impotence research**, v. 16, n. 6, p. 498, 2004.

ABDO, C.H. The male sexual quotient: a brief, self-administered questionnaire to assess male sexual satisfaction. **The journal of sexual medicine**, v. 4, n. 2, p. 382-389, 2007.

ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, 1999; 33: 273-82.

BARRETO, M.A.D.S.C., BAHMAD Jr, F. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and sudden sensorineural hearing loss. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 79, n. 6, p. 727-733, 2013.

BEDNAR, M. The role of sildenafil in the treatment of stroke. **Current Opinion in Investigational Drugs**, v. 9, n. 7, p. 754-759, 2008.

BOSWELL-SMITH, V., SPINA, D., PAGE, C.P. Phosphodiesterase inhibitors. **British journal of pharmacology**, v. 147, n. S1, p. S252-S257, 2006.



CARSON, C.C., NOH, C.H. Distal penile prosthesis extrusion: treatment with distal corporoplasty or Gortex windsock reinforcement. **International journal of impotence research**, v. 14, n. 2, p. 81, 2002.

COSTA, L.C. de O., MAZAIA, C.L., COSTA JÚNIOR, V.L. da. **Inibidores da fosfodiesterase 5: aspectos clínicos e farmacológicos relacionados ao risco cardiovascular.** (Resumo) I Simpósio de Assistência Farmacêutica, Centro Universitário São Camilo, 2013.

FREITAS, A.V.R., CABIANCA, L.O., NATIVIDADE, R.V.P. DA, NABAS, J.M.A.B.B. Uso indiscriminado do citrato de sildenafil. **Revista Conexão Eletrônica**, v. 12, n. 1, 2015.

FREITAS, V.M.D., MENEZES, F.G.D., ANTONIALLI, M.M.S., NASCIMENTO, J.W.L. Frequência de uso de inibidores de fosfodiesterase-5 por estudantes universitários. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 965-967, 2008.

GIAMI, A., NASCIMENTO, K.C.D., RUSSO, J. Da impotência à disfunção erétil: destinos da medicalização da sexualidade. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 19, p. 637-658, 2009.

GRESSER, U., GLEITER, C.H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil-review of the literature. **European journal of medical research**, v. 7, n. 10, p. 435-446, 2002.

GUIMARÃES, A.C., MALACHIAS, M.V., COELHO, O.R., ZILLI, E.C., LUNA, R.L. Uso do sildenafil em pacientes com doença cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 73, n. 6, p. 515-26, 1999.

JANNINI, E.A., LOMBARDO, F., SALACONE, P., GANDINI, L., LENZI, A. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. **Fertility and sterility**, v. 81, n. 3, p. 705-707, 2004.

KATZUNG, B.G., TREVOR, A.J. **Farmacologia Básica e Clínica-13.** McGraw Hill Brasil, 2017.

KEDIA, G.T., ÜCKERT, S., ASSADI-POUR, F., KUCZYK, M.A., ALBRECHT, K. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. **Therapeutic advances in urology**, v. 5, n. 1, p. 35-41, 2013.

KIRSCH, M., KEMP-HARPER, B., WEISSMANN, N., GRIMMINGER, F., SCHMIDT, H.H. H.W. Sildenafil in hypoxic pulmonary hypertension potentiates a compensatory up-regulation of NO-cGMP signaling. **The FASEB Journal**, v. 22, p. 30-40, 2008.

KUBIN, M., WAGNER, G., FUGL-MEYER, A.R. Epidemiology of erectile dysfunction. **International Journal of Impotence Research**, v. 15, n. 1, p. 63, 2003.

KUKREJA, R.C., SALLOUM, F., DAS, A., OCKAILI, R., YIN, C., BREMER, Y.A., FISHER, P.W., WITTKAMP, M., HAWKINS, J., CHOU, E., KUKREJA, A.K., WANG, X., MARWAHA, V.R., XI, L.



Pharmacological preconditioning with sildenafil: basic mechanisms and clinical implications. **Vascular Pharmacology**, v. 42, p. 219-232, 2005.

LEMUS-VARELA, M.L., SOLA, A., GÓMEZ-MEDA, B.C., ZAMORA-PEREZ, A.L., RAMOS-IBARRA, M.L., BATISTA-GONZÁLEZ, C.M., ZUNIGA-GONZALEZ, G.M. Oral sildenafil citrate lacks genotoxicity and cytotoxicity in a primate model: *Callithrix jacchus*. **Journal of perinatology**, v. 26, n. 7, p. 423, 2006.

LIDÓRIO, A.A., TATAREN, J.C. Disfunções sexuais masculinas. **Psicologia Clínica na Análise do Comportamento**, p. 1-18, 2012.

MADDOX, P.T., SAUNDERS, J., CHANDRASEKHAR, S.S. Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors: A possible cellular stress etiology. **The Laryngoscope**, v. 119, n. 8, p. 1586-1589, 2009.

McNAMARA, E.R.; DONATUCCI, C.F. Newer phosphodiesterase inhibitors: comparison with established agents. **Urologic Clinics of North America**, v. 38, p. 155-163, 2011.

MONTAGUE, D.K., BARADA, J.H., BELKER, A.M., LEVINE, L.A., NADIG, P.W., SHARLIP, I.D. The American Urological Association erectile dysfunction clinical guidelines panel report on the treatment of organic erectile dysfunction. **Baltimore, MD: American Urological Association**, 1996.

MORALES, A., GINGELL, C., COLLINS, M., WICKER, P.A., OSTERLOH, I.H. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra TM) in the treatment of erectile dysfunction. **International journal of impotence research**, v. 10, n. 2, p. 69, 1998.

MOREIRA JR, E.D., LBO, C.F.L., DIAMENT, A., NICOLOSI, A., GLASSER, D.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. **Urology**, v. 61, n. 2, p. 431-436, 2003.

REFFELMANN, T., KLONER, R.A. Phosphodiesterase 5 inhibitors: are they cardioprotective? **Cardiovascular Research**, v. 83, p. 204-212, 2009.

SALONIA, A., RIGATTI, P., MONTORSI, F. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. **Current medical research and opinion**, v. 19, n. 4, p. 241-262, 2003.

SARRIS, A.B., NAKAMURA, M.C., FERNANDES, L.G.R., STAICHAK, R.L., PUPULIM, A. F., SOBREIRO, B.P. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão. **Revista de Medicina**, v. 95, n. 1, p. 18-29, 2016.

SMITH, K.M., ROMANELLI, F. Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 45, n. 1, p. 63-75, 2005.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2014. **De Volta ao Controle**. Disponível em: <<http://www.devoltaaocontrolle.com.br>>. Acesso em: 30 de dezembro de 2018.

UTHAYATHAS, S., KARUPPAGOUNDER, S.S., THRASH, B.M., PARAMESHWARAN, K., SUPPIRAMANIAM, V., DHANASEKARAN, M. Versatile effects of sildenafil: recent pharmacological applications. **Pharmacological Reports**, v. 59, p. 150-163, 2007.

WANG, C. Inibidores da fosfodiesterase-5 e hiperplasia prostática benigna. **Current opinion in urology**, v. 20, n. 1, p. 49-54, 2010.

WRIGHT, P.J. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. **International Journal of Clinical Practice**, v. 60, p. 967–975, 2006.

ZUSMAN, R.M. Cardiovascular data on sildenafil citrate: introduction. **American Journal of Cardiology**, v. 83, n. 5, p. 1-2, 1999.

Received: 08 January 2019

Accepted: 30 May 2019

Published: 30 May 2019