

ALEM DA DISFUNÇÃO ERETIL

Mariana Aragão Matos Donato¹ | Edlene Lima Ribeiro² |
Yuri José de Albuquerque Silva³ | Christina Alves Peixoto⁴



ISSN IMPRESSO 2318-1249
ISSN ELETRÔNICO 2318-1281

ciências biológicas e da saúde Fapce

RESUMO

Atualmente, novos fármacos têm sido desenvolvidos pela indústria farmacêutica. Um potente inibidor da fosfodiesterase 5, chamado de Sildenafil, foi descoberto há cerca de 15 anos e tem ganhado espaço na prateleira de muitos brasileiros por ter sido um dos primeiros fármacos utilizados para o tratamento da disfunção erétil. O Sildenafil é conhecido por ser comercializado pelo nome de Viagra, produzido pela Pfizer - atualmente outras empresas também comercializam essa substância. Apesar da principal indicação para o uso do Sildenafil ser a disfunção erétil, o conhecimento de novos inibidores de fosfodiesterase 5 e a ampliação de empresas que comercializam essas substâncias tem levado ao estudo de novos usos dessa substância. Sabendo que seu efeito no metabolismo humano é conhecido vasodilatador, o uso em outras patologias além da disfunção erétil está sendo sugerido. Assim o Sildenafil está sendo utilizado para tratar outras doenças além da disfunção erétil no Brasil. Além disso, novos estudos estão mostrando o seu papel na mulher no tratamento de algumas situações clínicas de infertilidade.

PALAVRAS-CHAVE

Sildenafil. Farmacologia. Disfunção Erétil. Endométrio. Hipertensão Pulmonar.

ABSTRACT

Currently, new drugs have been developed by the pharmaceutical industry. Sildenafil, a potent inhibitor of phosphodiesterase 5, has been discovered about 15 years and has gained ground on the shelf of many Brazilians for being the first drug used to treat erectile dysfunction. Sildenafil is known to be marketed under the name of Viagra, produced by Pfizer - nowadays other companies also sell this substance. Although the main indication for the use of sildenafil is erectile dysfunction, knowledge of new inhibitors of phosphodiesterase 5 and expansion of companies selling these substances has led to the study of new uses

12 | of the substance. Knowing that the main effect on human metabolism is as a vasodilator, use in other pathologies in addition to erectile dysfunction has been suggested. In Brazil, Sildenafil has been used to treat other diseases besides erectile dysfunction. Moreover, new studies are showing its role in the treatment of women in some situations infertility clinics.

KEYWORDS

Sildenafil. Pharmacology. Erectile Dysfunction. Endometrial. Pulmonary Hypertension.

1 INTRODUÇÃO

O citrato de Sildenafil é um importante fármaco vasodilatador, vendido sob o nome comercial de Viagra, produzido pela Pfizer. Ele ficou conhecido mundialmente após ter sido a grande inovação no tratamento da disfunção erétil dos últimos 15 anos, uma vez que o Citrato de Sildenafil foi a primeira droga a ter seu uso liberado para tratar essa patologia (LANGTRY; MARKHAM, 1999).

Existem, atualmente, vários inibidores da fosfodiesterase 5 no mercado. Em casos de disfunção sexual pode ser utilizado um dos vários compostos comercializados: Citrato de Sildenafil (Viagra®, Pfizer), Vardenafil (Levitra®, Bayer), Tadalafil (Cialis®, Lilly), Avanafil (Stendra®, Vivus) e Iodenafil (Helleva®, Cristália). O citrato de Sildenafil também é comercializado para o tratamento de hipertensão pulmonar sob o nome de Revatio (Pfizer). Cada um dos iPDE5 (inibidores da fosfodiesterase 5) possui diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas; são essas diferenças que levam à escolha do fármaco a ser utilizado, assim como a dose a ser aplicada (MEHROTRA et al., 2007).

Pesquisadores têm sugerido seu uso para outras patologias, inclusive seu uso em mulheres. No Brasil, pacientes que sofrem de hipertensão pulmonar e fenômeno de Raynauds estão sendo medicados com o Sildenafil, mostrando a versatilidade desse fármaco.

Para que se entenda o mecanismo de funcionamento do Sildenafil, é preciso compreender o metabolismo dos segundos mensageiros e sua função no equilíbrio intracelular. Essas pequenas moléculas, produzidas e liberadas mediante estímulo, ativam uma gama de diferentes respostas celulares – como relaxamento das células musculares, agregação plaquetária, motilidade gastrointestinal, resposta imunológica, morte celular, entre outras. Em células normais, esse processo é balanceado; na presença de alguma patologia, esse balanço fica alterado, sendo necessário um fármaco para regular essa via.

Uma das moléculas que regula a via dos segundos mensageiros é a fosfodiesterase (PDE). Existem 21 PDEs diferentes, divididas em onze diferentes famílias, separadas de acordo com sua especificidade. A fosfodiesterase 5 (PDE5) hidrolisa especificamente o GMPc, diminuindo seus níveis intracelulares e interrompendo o estímulo iniciado pela liberação do óxido nítrico (NO). De acordo com o tipo celular, pode-se ter uma variedade de respostas. A PDE5 tem localização citosólica e é encontrada em vários tecidos, com expressão nas plaquetas, músculo liso vascular e visceral, músculo esquelético, corpo cavernoso, pulmão, rim, baço, pâncreas, cerebelo, oócitos e cumulus ooforus (BALLARD et al., 1998; KOTERA, FUJISHIGE e OMORI, 2000; SASSEVILLE et al., 2005).

2 MECANISMO DE AÇÃO DO SILDENAFIL

A PDE5 tem papel importante no relaxamento da musculatura lisa vascular. O Sildenafil faz parte da classe de drogas chamada de inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5); esses fármacos agem inibindo a função de hidrólise da PDE, aumentando a concentração intracelular do GMPc, um segundo mensageiro, e mantendo o estímulo celular por mais

tempo (ROSEN e KOSTIS, 2003). Esse mecanismo se inicia com a liberação do óxido nítrico pelo sistema nervoso periférico; o óxido nítrico estimula a guanilato ciclase a produzir GMPc a partir de guanilato tri-fosfato (GTP). Os níveis intracelulares aumentados de GMPc estimulam a proteína quinase G (PKG) que, por meio da fosforilação de enzimas específicas, diminui os níveis de cálcio intracelular levando ao relaxamento muscular.

Normalmente, após o término do estímulo, a PDE5 inicia a hidrólise do GMPc, interrompendo o estímulo via PKG, e o relaxamento cessa. A inibição da PDE5 evita a hidrólise do GMPc, mantendo o estímulo da PKG e o consequente relaxamento da musculatura lisa (LANGTRY; MARKHAM, 1999). Quando há a presença de um inibidor de fosfodiesterase, a PDE5 não consegue hidrolisar o GMPc; assim, os níveis intracelulares desse mensageiro continuam altos e o estímulo se mantém.

3 HISTÓRICO DO FÁRMACO

Essa classe de fármacos foi descoberta na década de 1990; inicialmente esse fármaco foi cotado como um fármaco que poderia ter ação terapêutica em indivíduos com problemas cardiovasculares. O mecanismo de ação do Citrato de Sildenafil o torna um potente vasodilatador; tornando-o um potencial candidato em patologias com aumento de pressão vascular (MURRAY, 1993). Então, nos anos seguintes, houve uma corrida da indústria farmacêutica para desenvolvimento de inibidores de fosfodiesterase cinco e seus respectivos testes clínicos, para diferentes doenças cardiovasculares.

A Pfizer iniciou seus testes com o Sildenafil para o tratamento de angina *pectoris*, caracterizada por ser uma dor no peito devido ao baixo abastecimento de oxigênio ao músculo sanguíneo, geralmente causada devido à obstrução ou espasmos das artérias coronarianas (Boswell-Smith, Spina e Page, 2006). Esperava-se que o Sildenafil levasse a um vasorelaxamento de maneira suficiente para evitar os sintomas. Os dados dos testes clínicos do tratamento de angina *pectoris* com Sildenafil foram decepcionantes; porém, durante os testes clínicos observou-se que os pacientes submetidos ao tratamento apresentavam um efeito adverso comum – ereção peniana. Esses dados fizeram a Pfizer mudar o foco dos testes clínicos, iniciando assim o potencial efeito do Sildenafil como terapia para a disfunção erétil. No ano de 1996, os testes clínicos comprovaram o efeito do Sildenafil no tratamento da disfunção erétil, e em março de 1998 a *Food and Drugs administration* (FDA) aprovou o Sildenafil para o seu tratamento. Essa terapia mostra-se eficiente, e cumpre objetivos básicos: é simples, o método é não-invasivo e indolor, apresenta altas taxas de sucesso, e poucos efeitos colaterais em relação à outras terapias (PFIZER, 1998).

Com o passar dos anos, o Sildenafil, por agir na via do GMPc e ter efeito vasodilatador, tornou-se um importante regulador de vias de segundos mensageiros com função terapêutica. Por isso tem sido apontado como uma nova estratégia terapêutica para o tratamento de várias patologias urológicas e não urológicas, como doenças cardiovasculares e hiperplasia prostática (SANDNER et al., 2007). Recentemente foi descoberto seu uso como estratégia terapêutica no tratamento da hipertensão pulmonar, uma doença que atinge a população mundial, e dentre os afetados encontram-se muitas mulheres em idade fértil (SANCHEZ et al., 2010). No Brasil, o Sildenafil é indicado para o tratamento da hipertensão pulmonar e do fenômeno de Raynauds – doenças onde alterações vasculares estão presentes no tecido conjuntivo, principalmente.

4 SILDENAFIL: EFEITOS COLATERAIS

Quando usado para tratamento de disfunção erétil, o Citrato de Sildenafil mostra atividade em outros sistemas, não apenas para a função sexual. Foi observado que o

14 | número de casos de infarto do miocárdio, nos pacientes submetidos a tratamento, foi maior do que no grupo controle, tratado com placebo (ANDERSON et al., 2004). Outros estudos também indicaram um efeito agudo na visão, provocando alteração leve e transitória na discriminação das cores azul e verde, ou desordens vasculares como retinopatia diabética, glaucoma e degeneração ocular (Oftalmologists..., 1998; GRUNWALD, KOPPIKER, 1999).

De acordo com Langtry e Markham (1999), os pacientes tratados com Sildenafil mostraram vasodilatação periférica, revelada através de rubor e cefaléia, geralmente de intensidade leve ou moderada. Este estudo também revelou que pode haver dispepsia, congestão nasal e infecções do trato urinário em cerca de 5% dos pacientes. Nesse mesmo trabalho é apresentado um estudo de tolerabilidade em longo prazo, bastante aceito na literatura; porém essa pesquisa clínica foi realizada levando-se em consideração apenas o tratamento de disfunção erétil no paciente do sexo masculino. Atualmente, o Sildenafil tem sido utilizado em altas doses por longos períodos no tratamento de hipertensão pulmonar – dentre outras patologias – funcionando como vasorelaxante para a artéria pulmonar. Nesses casos, há uma grande melhora do quadro clínico dos pacientes.

5 SILDENAFIL NA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Na disfunção erétil, o Sildenafil age levando ao vasorelaxamento dos vasos penianos. Para que a ereção ocorra, o corpo cavernoso deve se encher de sangue; nos indivíduos com disfunção erétil, esse processo não acontece. Não há, geralmente, vasodilatação suficiente para ocorrer o preenchimento dos corpos cavernosos. Existem várias causas para a disfunção erétil, sendo os problemas vasculares a causa mais comum. Nesses indivíduos o fluxo de entrada e saída de sangue está prejudicado. Quando o paciente que apresenta tal sintomatologia utiliza o fármaco, as células endoteliais presentes dentro dos vasos têm a PDE5 inibida, com consequente aumento do GMPc intracelular, ocorrendo o vasorelaxamento – assim um fluxo maior de sangue entra no corpo cavernoso e a ereção ocorre (MORALES et al., 1998). Quando há a necessidade (e orientação médica), o homem deve tomar o Sildenafil uma hora antes da relação sexual; o efeito dura cerca de três horas (BOOLELL et al., 1996).

Vale lembrar que o Sildenafil não estimula a libido; ele só tem efeito quando há o desejo sexual. Quando há o estímulo sexual há a liberação de óxido nítrico pelos receptores nervosos – sem ele, a inibição da PDE5 não é suficiente para gerar o estímulo para o vasorelaxamento.

6 HIPERTENSÃO PULMONAR E O RELAXAMENTO DA ARTÉRIA PULMONAR

A hipertensão pulmonar é uma doença que afeta indivíduos de todas as idades, raça e sexo. É uma patologia caracterizada por elevação progressiva da pressão na artéria pulmonar – responsável por levar o sangue rico em gás carbônico do coração para o pulmão para ser oxigenado – e consequente falência do ventrículo direito (KOTHARY; DUGGAL, 2002). Não há cura, então os pacientes acometidos necessitam de esquemas de terapêuticos efetivos em longo prazo (OLIVEIRA; AMARAL, 2005). Grande número de indivíduos acometidos com essa doença possui a forma idiopática, onde não é possível identificar o agente responsável por iniciar a hipertensão. O Sildenafil tem sido indicado como uma terapia segura e efetiva nos casos de hipertensão pulmonar sintomática, de forma que os pacientes tratados apresentam bons resultados em apenas duas semanas. O tratamento oral com Sildenafil inibe o aumento de pressão arteriolar pulmonar sem levar a uma diminuição da

pressão sistêmica, levando a uma melhora da qualidade de vida dos pacientes (ZHAO et al., 2001). O seu uso tem se mostrado eficiente, pois relaxa a musculatura lisa vascular localizadamente, sem efeitos colaterais significativos (SCHULZE-NEICK et al., 2003; STOCKER et al., 2003; KARATZA et al., 2004; HUMPL et al., 2005; KARATZA, BUSH e MAGEE, 2005; PRESTON et al., 2005; GANIÈRE, FEIHL; TAGAN, 2006; LOBATO et al., 2006).

Acredita-se que o efeito vasodilatador do Sildenafil seja o responsável pela melhora dos pacientes; em algumas situações, a terapia com o Sildenafil é feita concomitantemente com o óxido nítrico inalado, apresentando efeitos ainda mais significativos. A combinação desses agentes terapêuticos estimula a via NO/GMPc, sendo uma terapia mais efetiva (PRESTON et al., 2005). Como a hipertensão pulmonar é uma doença crônica, seu tratamento é feito de maneira constante, sem interrupções.

Doenças como hipertensão pulmonar têm uma maior prevalência em mulheres (SANCHEZ et al., 2010), que recebem a medicação de forma crônica. Mulheres que engravidam e possuem hipertensão pulmonar possuem alta taxa de mortalidade, de cerca de 30-56% de óbito, devido às mudanças fisiológicas durante e após o parto. As pacientes com hipertensão pulmonar são orientadas a não engravidar; porém, apesar das orientações, resolvem engravidar mesmo fazendo uso de tratamentos com o Sildenafil, e levam a gestação adiante. Devido à gravidade da situação dessas mulheres, elas tornam-se pacientes de alto risco e acabam por receber os fármacos, como o Sildenafil, durante a gestação e o parto (HSU et al., 2011; DUARTE et al., 2012), sendo de fundamental importância estudar os efeitos do fármaco na gestação dessas pacientes.

7 FENÔMENO DE RAYNAUDS E O ALÍVIO DOS SINTOMAS COM O USO DO SILDENAFIL

O fenômeno de Raynauds é outra doença tratada com Sildenafil. O fenômeno de Raynauds, assim como a hipertensão, afeta vários indivíduos, sendo mais comum em mulheres que apresentam distúrbios do tecido conjuntivo – como escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e polimiosite, que podem estar associadas à alterações como vasculites e doenças vasculares periféricas (POPE, 2007). O fenômeno de Raynauds acontece principalmente nas extremidades (como dedos das mãos e dos pés) e pode ser causado, por exemplo, por mudanças de temperatura – elas normalmente geram vasoconstrição, mas em certos indivíduos essa vasoconstrição é excessiva, bloqueando a passagem do fluxo sanguíneo por bastante tempo.

Geralmente não há necessidade de tratamento, mas em caso de agravamento (aparecimento de úlceras ou necrose tecidual) há a indicação de terapias vasorelaxantes, como o Sildenafil (FONOLLOSA-PLA; PILAR SIMEÓN-AZGAR; VILARDELL-TARRÉS, 2009). O Sildenafil tem se mostrado bastante eficiente para o tratamento desses pacientes, e seu uso tem sido indicado por vários médicos. A frequência do uso do medicamento dependerá da quantidade de vezes que o fenômeno de Raynauds acontece. Assim, pacientes com casos mais graves devem fazer uso contínuo do Sildenafil, e os pacientes com crises esparsas devem fazer uso específico, quando as crises estiverem presentes.

Estudos avaliaram o efeito do Sildenafil em pacientes que sofrem de fenômeno de Raynauds. Gore e Silver (2005) revelaram que o tratamento com Sildenafil, dose única ou tratamento crônico, promove a melhora de vários pacientes, homens e mulheres, sofrendo de fenômeno de Raynauds. Em outro estudo, onde todos os pacientes eram mulheres que apresentavam no mínimo seis episódios do fenômeno de Raynauds por semana, mostraram melhora do quadro clínico após o tratamento com Sildenafil. Desta forma, esses autores sugerem que mulheres acometidas pelo fenômeno de Raynauds na sua forma grave devem fazer uso do Sildenafil regularmente

16 | durante o inverno, como forma de prevenir o aparecimento dos sintomas (KUMAR, GRIFFITHS; ALLEN, 2006). Existem estudos recentes na literatura que evidenciam que a hipertensão pulmonar está relacionada com o fenômeno de Raynauds, sugerindo que os pacientes que apresentam alterações dos tecidos deveriam ser testados para hipertensão pulmonar (COTTIN, 2006).

Recentemente seu uso foi aprovado para o tratamento do fenômeno de Raynauds na esclerose sistêmica (BRASIL, 2012), uma vez que afeta mais mulheres que homens, sendo o Sildenafil uma das únicas terapias eficientes (SUTER et al., 2005).

8 SILDENAFIL NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

A hipertensão pulmonar e o fenômeno de Raynauds são doenças que já têm sido tratadas com o Sildenafil, de modo que o remédio já faz parte do sistema único de saúde (SUS). No Diário Oficial da União publicado dia 04 de outubro de 2012 (BRASIL, 2012), o Sildenafil foi aprovado para distribuição gratuita no SUS para o tratamento do fenômeno de Raynauds, comprovando a eficácia e importância desse tratamento para os pacientes.

Na publicação apresentada pelo Diário Oficial da União, no dia 30 de julho de 2013 (BRASIL, 2013), saiu a última portaria sobre os medicamentos de dispensação excepcional. O Sildenafil está presente na lista de medicamentos de dispensação excepcional do Ministério da Saúde. Nessa lista estão medicamentos de alto custo que são distribuídos gratuitamente; essa dispensação segue alguns protocolos específicos, de forma que apenas pacientes que necessitam recebem tais medicamentos.

9 SILDENAFIL E O SEXO FEMININO

Segundo Buhimschi e outros autores (2003), a PDE5 pode ser encontrada no miométrio, endométrio, tecidos da decídua e até mesmo nos tecidos placentários de ratas. Foi demonstrada, por imunohistoquímica, a presença de PDE5 na parede vaginal anterior, que remete ao corpo cavernoso masculino. De acordo com esses autores, o Citrato de Sildenafil poderia ser usado para o tratamento de distúrbios sexuais femininos (D'AMATI et al., 2002). Em células ovarianas suínas, o mRNA da PDE5A (uma isoforma da PDE5) foi descrita em células da granulosa, em complexos formados por células do cumulus ooforus e oócito, e em oócitos desnudos. A proteína PDE5 encontrada nessas células apresentou o mesmo peso molecular que as isoformas humanas (100kDA), e a imunocitoquímica também revelou sua expressão em células do cumulus ooforus e no oócito (SASSEVILLE et al., 2005).

Estudos recentes têm pesquisado a expressão de PDE5 em células miométriais de pacientes grávidas e não-grávidas, chegando a conclusão de que ambas expressam a PDE5, porém a atividade da HCG (Gonadotrofina coriônica humana) produzida nas grávidas reduz a expressão e a atividade enzimática dessa fosfodiesterase nas células do músculo liso uterino. Nesse mesmo estudo, mostra-se que o uso do Sildenafil diminui a contratilidade uterina durante o parto, sugerindo que este possa ser usado para casos de parto prematuro. Esse seria o possível motivo para a prolongada inibição da contratilidade uterina durante o período da gravidez (BELMONTE et al., 2005). Este fármaco também tem sido identificado recentemente como um vasodilatador *in vitro* em pequenas artérias do endométrio (WAREING et al., 2006).

Devido à localização da PDE5 em outros órgãos do sistema reprodutor feminino, outros autores têm avaliado seu possível papel na musculatura lisa uterina em ratas grávidas. Os efeitos do Sildenafil foram observados logo após a sua administração; houve aumento do fluxo sanguíneo fetal por diminuir a resistência vascular e aumentar o aporte de san-

que oxigenado. As consequências em longo prazo foram o aumento o peso dos fetos, crescimento placentário e hepático, mas sem aumento da mortalidade perinatal materna e fetal (PELLICER et al., 2011). Outros trabalhos relatam que o Sildenafil poderia funcionar diminuindo a capacidade tônica uterina, quando estimulada por drogas como a ocitocina in vitro (AGHA; TAHA, 2001). Devido seu efeito vasorelaxante, o Sildenafil tem sido indicado como nova droga miorelaxante para o miométrio. Essa ação já foi comprovada in vitro por outros autores, usando amostras de tecido humano (KHAN et al., 2004).

Recentemente, o Sildenafil foi testado com sucesso em mulheres grávidas nos casos de retardo do crescimento uterino, onde artérias miometrais com aberrações diminuem o crescimento fetal, levando ao nascimento prematuro e morte perinatal. Von Dadelszen e outros autores (2011) mostraram que, em casos severos de retardo do crescimento uterino, o Sildenafil pode ser uma terapia eficiente aumentando o crescimento fetal.

Problemas endometriais, como endométrio fino ou dificuldade de implantação embrionária têm sido tratados clinicamente com Sildenafil. O endométrio é a camada interna do útero, onde acontece a implantação do embrião após a fertilização. Durante a implantação há a invaginação da massa celular embrionária no endométrio, com consequente formação de uma rede vascular que dará origem à placenta (MOORE; PERSAUD, 2003). Para que o embrião consiga crescer e desenvolver uma placenta capaz de mantê-lo até a hora do parto, a presença de vasos sanguíneos bem desenvolvidos é essencial.

O sucesso da fertilização e manutenção da gravidez depende da receptividade endometrial e da capacidade da formação de uma placenta eficiente (REVEL, 2012; DIX; CHECK, 2010). Alguns estudos já foram realizados em mulheres que estavam em tratamento para fertilização, mostrando que o Sildenafil pode ser efetivo em situações específicas, como endométrio fino ou dificuldades de implantação embrionária (SENTURK; EREL, 2008). Entretanto ainda não foi comprovada a via por onde o Sildenafil agiria para auxiliar essas mulheres.

O laboratório de Ultraestrutura do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães comprovou que após a administração crônica de Sildenafil em camundongos fêmeas houve um aumento da proliferação do tecido endometrial e suas glândulas, sugerindo que o tratamento com Sildenafil estimularia o crescimento endometrial. Apesar do aumento tecidual, as células presentes no endométrio não apresentaram alterações após o tratamento. Foi comprovado que o crescimento do tecido endometrial está relacionado com o aumento da produção de fatores como eNOS e VEGF, cuja expressão sugere uma maior vascularização tecidual.

Outro fator testado foi o TGF-B; em mulheres com histórico de abortos recorrentes há um aumento desse fator no endométrio. O tratamento com Sildenafil diminuiu a quantidade de TGF-B no endométrio, sugerindo que esse fármaco possa ser utilizado como uma estratégia em caso de abortos recorrentes. Os resultados apresentados por essa pesquisa (ainda não publicados) sugerem que o Sildenafil estimula a angiogênese endometrial, provavelmente por meio do auxílio na formação da rede vascular placentária e dessa maneira amparando o processo de implantação embrionária – podendo então ser visto como uma nova estratégia terapêutica em alguns casos de infertilidade.

10 CONCLUSÃO

As possibilidades observadas pela ciência nos últimos anos sugerem que o potencial farmacológico do Sildenafil é maior do que o observado inicialmente nos estudos clínicos. Esses talvez sejam os primeiros passos para o estudo de uma classe de drogas que tenha um papel significativo para o tratamento de patologias vasculares, em diferentes órgãos, indo além da disfunção erétil.

AGHA, A. M.; TAHA, R. A. Sildenafil inhibits agonist-evoked rat uterine contractility: influence of guanylyl cyclase inhibition. **European Journal Pharmacology**, Netherlands, 12; 428(3), oct. 2001, p. 343-348.

ANDERSON, P. C. et al. New phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. **Expert opinion on pharmacotherapy**, London, 5(11), nov. 2004, p. 2241-2249.

BALLARD, S. A. et al. Effects of Sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. **The Journal of Urology**, 159(6), jun. 1998, p. 2164-2171.

BELMONTE, A., et al. Regulation of phosphodiesterase 5 expression and activity in human pregnant and nonpregnant myometrial cells by human chorionic gonadotropin. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, 12, 2005, p. 570-577.

BOOLELL M.; ALLEN MJ.; BALLARD SA.; GEPI-ATTEE S.; MUIRHEAD GJ.; NAYLOR AM.; OSTERLOH IH.; GINGELL C. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. **International Journal of Impotence Research**, 8(2), 1996, p. 47-52.

BOSWELL-SMITH, V.; SPINA, D.; PAGE, C. P. Phosphodiesterase inhibitors. **British journal of pharmacology**, jan.; 147 Suppl 1, 2006, p. 252-257.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 31, de 27 de setembro de 2012. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento sildenafil para o tratamento do Fenômeno de Raynaud na Esclerose Sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 out. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria n.º 1554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 jul. 2013.

BUHIMSCHI, C. A.; GARFIELD, R. E.; WEINER, C. P.; BUHIMSCHI, I. A. The presence and function of phosphodiesterase type 5 in the rat myometrium. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 190, 2003, p. 268-274.

COTTIN, V. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. **Revue des maladies respiratoires**, 23(4 Suppl):13, sep. 2006, p. 61-72.

D'AMATI, G.; GIOLA, C. R. T.; BOLOGNA, M.; GIORDANO, D.; GIORGI, M.; DOLCI, S.; JANNINI, E. A. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. **Urology**, 60, 2002, p. 191-195.

DIX E.; CHECK JH. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**. Italy, 37(1), 2010, p. 15-16.

DUARTE, A. G.; THOMAS, S.; SAFDAR, Z.; TORRES, F.; PACHECO, L. D.; FELDMAN, J.; DEBOIS-BLANC, B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. **Chest**, doi: 10.1378/chest.12-0528. Oct, 2012.

FONOLLOSA-PLA, V.; PILAR SIMEÓN-AZNAR, C.; VILARDELL-TARRÉS, M. Treatment of Raynaud's phenomenon. **Revista clínica española**, 209(1), jan. 2009, S21-24.

GANIÈRE, V.; FEIHL, F.; TAGAN, D. Dramatic beneficial effects of Sildenafil in recurrent massive pulmonary embolism. **Intensive Care Med**, 32, 2006, p. 452-454.

GORE, J.; SILVER, R. Oral Sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 64(9): 1387, sep. 2005.

GRUNWALD, J. E.; KOPPIKER, N. P. Visual adverse events in patients with eye disorders who received Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. **Macula Society Meeting**. San Diego (CA), feb. 1999, p. 24-27.

HSU, C. H.; GOMBERG-MAITLAND, M.; GLASSNER, C.; CHEN, J. H. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. **International Journal of Clinical practice**. Supplement, (172), aug. 2011, p. 6-14.

HUMPL, T.; REYES, J. T.; HOLTBY, H.; STEPHENS, D.; ADATIA, I. Beneficial effect of oral Sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension. **Circulation**. 111, 2005, p. 3274-3280.

KARATZA, A. A.; BUSH, A.; MAGEE, A. G. Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. **Internacional Journal of Cardiology**, 100, 2005, p. 267-273.

KARATZA, A. A.; NARANG, I.; ROSENTHAL, M.; BUSH, A.; MAGEE, A. G. Treatment of primary pulmonary hypertension with oral Sildenafil. **Respiration** 2004. 71, 2004, p. 192-194.

KHAN, R. N.; HAMOUD, H.; WARREN, A.; WONG, L. F.; ARULKUMARAN, S. Relaxant action of Sildenafil citrate (Viagra) on human myometrium of pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 191(1), jul. 2004, p. 315-321.

KILINÇ, K.; GÜNDÜZ, M. I.; GÜMÜS, B. H.; VATANSEVER, S.; KAYMAZ, F. Ultrastructural effects of Sildenafil citrate on corpus cavernosum and other genital organs in female rats. **Asian Journal of Andrology**, 5(1), mar. 2003, p. 37-41.

KOTERA, J.; FUJISHIGE, K.; OMORI, K. Immunohistochemical localization of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in rat tissues. **The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society**, 48(5), may. 2000, p. 685-93.

KOTHARY, S. S.; DUGGAL, B. Chronic oral Sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. **Indian Heart Journal**. 54, 2002, p. 404-409.

KUMAR, N.; GRIFFITHS, B.; ALLEN, J. Thermographic and symptomatic effect of a single dose of Sildenafil citrate on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a potential treatment. **The Journal of rheumatology**, 33(9):1918-9, sep. 2006.

- 20 | LANGTRY, H. D.; MARKHAM, A. Sildenafil - A review of its use in erectile dysfunction. **Drugs**, 57(6), 1999, p. 967-989.
- LOBATO, E. B.; BEAVER, T.; MUELSCHLEGEL, J.; KIRBY, D. S.; KLODELL, C.; SIDI, A. Treatment with phosphodiesterase inhibitors type III and V: milrinone and Sildenafil is an effective combination during thromboxane-induced acute pulmonary hypertension. **British Journal of Anaesthesia**, 96(3), 2006, p. 317-322.
- MEHROTRA, N.; GUPTA, M.; KOVAR, A.; MEIBOHM, B. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. **International Journal of Impotence Research**, 19(3), may-jun, 2007, p. 253-264.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **The developing human**: clinically oriented embryology. 9. ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
- MORALES A.; GINGELL C.; COLLINS M.; WICKER PA.; OSTERLOH IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. **International Journal of Impotence Research**. 10(2); discussion 73-4], 1998, p. 69-73.
- MURRAY, K.J. Phosphodiesterase VA inhibitors. **Drug News & Perspectives**, 6, 1993, p. 150-156.
- Oftalmologists warn of Viagra visual problems. **Scrip**, (2338-2339):23, may.1998, p. 27-29.
- OLIVEIRA, E. C.; AMARAL, C. F. S. Sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar idiopática em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, 81(5), 2005, p. 390-394.
- PELLICER, B.; HERRAIZ, S.; CAULI, O.; RODRIGO, R.; ASENSI, M.; CORTIJO, J.; SERRA, V.; MORCILLO, E.; FELIPO, V.; SIMÓN, C.; PELLICER, A. Haemodynamic effects of long-term administration of Sildenafil in normotensive pregnant and non-pregnant rats. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, 118(5), apr. 2011, p. 615-623.
- PFIZER. **Monografia do produto**. Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 1998.
- POPE, J. E. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. **Drugs**, 67(4), 2007, p. 517-525.
- PRESTON, I. R.; KLINGER, J. R.; HOUTCHES, J.; NELSON, D.; FARBER, H. W.; HILL, N. S. Acute and chronic effects of Sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. **Respiratory medicine**, 99(12), dec. 2005, p. 1501-1510.
- REVEL, A. Defective endometrial receptivity. **Fertil and Sterility**. 97(5), may. 2012, p. 1028-1032.
- ROSEN, R. C.; KOSTIS, J. B. Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. **The American Journal of Cardiology**, 6;92(9A):9M-18M, nov, 2003.
- SANCHEZ, O.; MARIÉ, E.; LEROLLE, U.; WERMERT, D.; ISRAËL-BIET, D.; MEYER, G. Pulmonary arterial hypertension in women. **Revue des maladies respiratoires**, 27(8), oct. 2010, p. 79-87.
- SANDNER, P.; HÜTTER, J.; TINEL, H.; ZIEGELBAUER, K.; BISCHOFF, E. PDE5 inhibitors beyond erectile dysfunction. **International Journal of Impotence Research**, 19(6), nov-dec. 2007, p. 533-43.

SASSEVILLE, M.; GUILLEMETTE, C.; COULOMBE, Z.; RICHARD, F. Detection and Potential Role of 3'-5'Cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP)-Specific Phosphodiesterase 5A (PDE5A) in Porcine Ovary. **Fertility and Sterility**, 84; p. 397, 2005.

SCHULZE-NEICK, I.; HARTENSTEIN, P.; LI, J.; STILLER, B.; NAGDYMAN, N.; HÜBLER, M.; BUTROUS, G.; PETROS, A.; LANGE, P.; REDINGTON, A. N. Intravenous Sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. **Circulation**, 108[suppl II]:II-167-II-173, 2003.

SENTURK LM.; EREL CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**. England, 20(3), jun. 2008, p. 221-228.

STOCKER, C.; PENNY, D. J.; BRIZARD, C. B. P.; COCHRANE, A. D.; SOTO, R.; SHEKERDEMIAN, L. S. Intravenous Sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. **Intensive Care Medicine**, 29, 2003, 996 p.

SUTER, L. G.; MURABITO, J. M.; FELSON, D. T.; FRAENKEL, L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. **Arthritis and rheumatism**, 52(4), apr. 2005, p. 1259-1263.

VON-DADELSZEN, P.; DWINNELL, S.; MAGEE, L. A.; CARLETON, B. C.; GRUSLIN, A.; LEE, B.; LIM, K. I.; LISTON, R. M.; MILLER, S. P.; RURAK, D.; SHERLOCK, R. L.; SKOLL, M. A.; WAREING, M. M.; BAKER, P. N.; Research into Advanced Fetal Diagnosis and Therapy (RAFT) Group. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology**, 118(5), apr. 2011, p. 624-628.

WAREING, M.; MYERS, J. E.; O'HARA, M.; KENNY, L. C.; TAGGART, M. J.; SKILLERN, L.; MACHIN, I.; BAKER, P. N. Phosphodiesterase-5 inhibitors and omental and placental small artery function in normal pregnancy and pre-eclampsia. **European journal of obstetrics, gynecology**, and reproductive biology, 127(1), jul. 2006, p. 41-49.

ZHAO, L.; MASON, N. A.; MORRELL, N. W.; KOJONAZAROV, B.; SADYKOV, A.; MARIPOV, A.; MIRRAKHINOV, M. M.; ALDASHEV, A.; WILINS, M. R. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. **Circulation**, 104, 2001, p. 424-428.

Recebido em: 5 de setembro de 2013

Avaliado em: 13 de setembro de 2013

Aceito em: 1 de outubro de 2013

1. Docente da Faculdade Integrada de Pernambuco. E-mail: maridonato@gmail.com
2. Docente da Faculdade Integrada de Pernambuco.
3. Aluno do curso de Biomedicina da Faculdade Integrada de Pernambuco.
4. Pesquisadora do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CpqAM/FIOCRUZ.