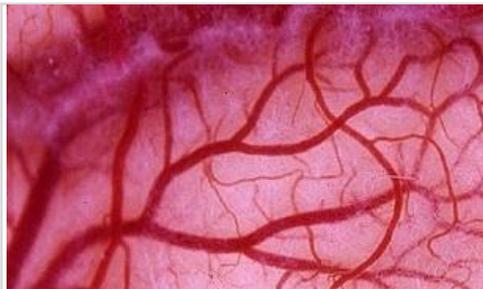
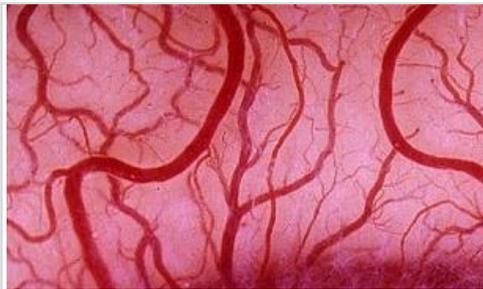




Sildenafil & Suas Aplicações

Administração de sildenafil é segura, eficaz e melhora a qualidade de vida sexual de pacientes com câncer de próstata e disfunção erétil¹.



O uso de doses baixas de sildenafil na síndrome da bexiga dolorosa apresenta-se como uma alternativa eficaz, segura e com poucos efeitos adversos^{4,5}.

Sildenafil melhora a função hemodinâmica e reduz a resistência vascular pulmonar prolongando a expectativa de vida de pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar⁶⁻⁸

Estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo avalia a tolerância e eficácia do uso de citrato de sildenafil no tratamento de disfunção erétil em pacientes após radioterapia no tratamento de câncer de próstata¹.

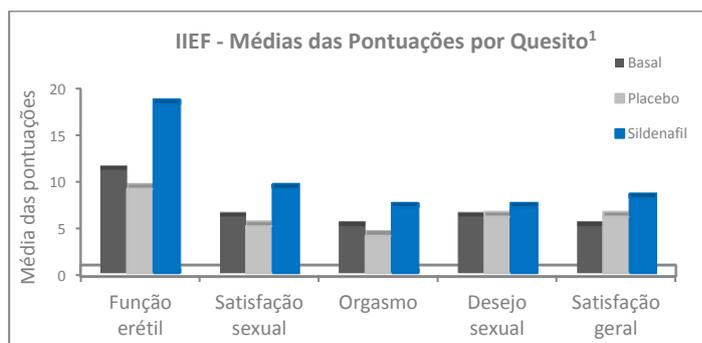
66 pacientes com disfunção erétil após radioterapia foram divididos em dois grupos:



A administração dos medicamentos foi dividida em duas fases. Na primeira fase os pacientes receberam a medicação prévia a quatro tentativas sexuais. Na segunda fase, os pacientes receberam medicação invertida (cruzada) prévia a mais quatro tentativas sexuais. A eficácia da terapia foi medida através do questionário específico que avalia a capacidade da ereção – *International Index of Erectile Function* (IIEF). Apenas 43 pacientes completaram as duas fases do estudo.

Resultados:

- Observado aumento significativo nas pontuações em todos os aspectos do IIEF na terapia com citrato de sildenafil em comparação ao placebo ($p < 0,001$);
- Em relação à eficácia global, respostas positivas foram mais observadas após o uso de citrato de sildenafil;
- Aproximadamente metade dos pacientes referiu melhora moderada nas pontuações referentes à função erétil, sendo o quesito “sucesso” evoluído de “às vezes” para “na maioria das vezes”;
- Observado efeitos adversos como leve rubor, congestão nasal ou indigestão em 8-10% dos pacientes tratados com citrato de sildenafil.



A administração de citrato de sildenafil mostra-se eficaz e segura no tratamento da disfunção erétil decorrente de radioterapia em pacientes com câncer de próstata e melhora a qualidade da vida sexual destes pacientes¹.

Estudo comprovou que homens com disfunção erétil tratados com 100mg em comparação a 50mg de sildenafil experimentam maior probabilidade de melhora na função erétil em duas semanas, com ereções completas e totalmente rígidas e apresentam pouco ou nenhum risco de tolerância^{2,3}.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE SILDENAFIL¹

Citrato de sildenafil	50mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula pelo menos 30 minutos antes da relação sexual.
Administrar a cada 2-3 dias.

CÁPSULAS DE SILDENAFIL^{2,3}

Citrato de sildenafil	100mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula pelo menos 30 minutos antes da relação sexual.
Administrar a cada 2-3 dias.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avalia a eficácia da administração diária de baixas doses de sildenafil no tratamento de cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa⁴.

A cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa é uma doença inflamatória crônica associada a uma série de queixas clínicas, tais como o aumento da frequência e da urgência urinária e dor vesico uretral, diagnosticada principalmente no sexo feminino, com proporção de 9:1⁴.

48 mulheres com diagnóstico de cistite intersticial foram aleatoriamente divididas em 2 grupos de tratamento por 3 meses:

Grupo I (n=24)

Sildenafil 25mg

Grupo II (n=24)

Placebo

As pacientes foram orientadas a manter um diário miccional, incluindo o tempo de intervalo entre as micções, a frequência de noctúria e episódios de urgência. Os índices de sintomas O'Leary-Sant IC (ICSI), os índices de problemas IC (IPIC) e escores da escala visual analógica (VAS) foram preenchidos pelas pacientes antes do tratamento (linha de base), a cada duas semanas após o tratamento e três meses após o tratamento.

Resultados:

- Os sintomas da cistite intersticial, os escores dos índices de problemas associados e o índice de urodinâmica melhoraram significativamente no grupo de tratamento com sildenafil em comparação ao placebo nas linhas de base, nas semanas 4, 6, 8, 10, 12, assim como 3 meses após o tratamento ($p < 0,05$);
- Sintomas como o primeiro desejo de urinar, forte desejo de urinar e a máxima capacidade cistométrica (volume máximo de retenção de urina suportado pelo indivíduo) melhoraram expressivamente no grupo de tratamento com sildenafil na 12ª semana e nos 3 meses após o tratamento ($p < 0,05$);
- A eficiência da terapia com doses baixas de sildenafil atingiu 62,5%;
- Nenhuma reação adversa grave foi observada durante o período de tratamento com sildenafil. Apenas um paciente referiu leve dor de cabeça ao iniciar a terapia, porém transitória.

Estudo de 12 semanas comparou ao placebo a eficácia do uso diário de baixas doses de sildenafil em homens com disfunção erétil e sintomas desconfortáveis do trato urinário inferior (LUTS). Ao final do estudo, nos 366 homens incluídos na população com intenção de tratar, em comparação ao placebo, o uso de sildenafil proporcionou alívio considerável de LUTS ($p < 0,0001$)⁵.

O sildenafil mostra-se uma boa opção no tratamento dos sintomas desconfortáveis do trato urinário inferior e na síndrome da bexiga dolorosa, reduzindo a urgência e o forte desejo para urinar, aumentando a capacidade cistométrica da bexiga e baixa incidência de efeitos adversos^{4,5}.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE SILDENAFIL^{4,5}

Citrato de sildenafil	25mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula via oral, uma vez ao dia, por 90 dias.



Estudo comparou a efetividade e a segurança da administração de inibidores da fosfodiesterase em pacientes com doenças cardiovasculares e hipertensão⁶⁻⁸.

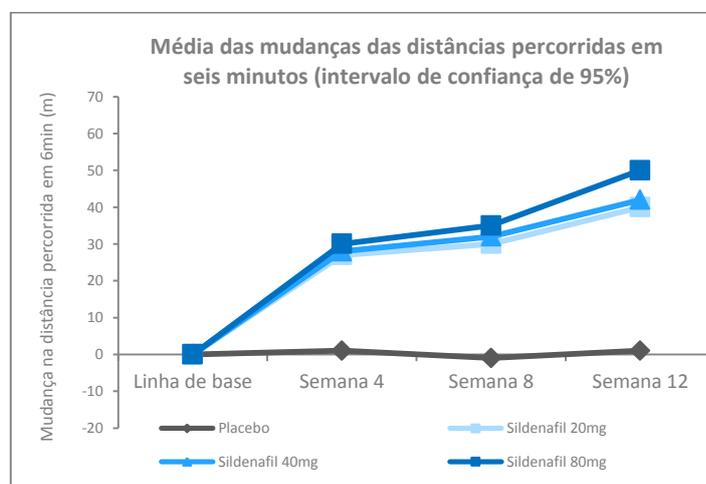
Neste estudo controlado por placebo 278 pacientes com HAP sintomática (ou idiopática, ou associada à doença do tecido conjuntivo ou com derivações congênicas reparadas) foram divididos em grupos de tratamento com placebo ou sildenafil (20, 40 ou 80mg) via oral, três vezes ao dia durante 12 semanas.



Todos os pacientes que completaram as 12 semanas do primeiro tratamento foram elegíveis para participar de estudo de extensão em longo prazo. Os pacientes originalmente atribuídos aos grupos que receberam placebo, 20mg e 40mg de sildenafil nas primeiras seis semanas do estudo de extensão receberam aumento de dose para 80mg para as semanas seguintes. Os pacientes originalmente designados a receber 80mg de sildenafil continuaram a receber esta dose até o final do estudo. Os resultados basearam-se na comparação da distância percorrida em seis minutos nas linhas de base e na 12ª semana.

Resultados:

- A distância percorrida pelos pacientes aumentou consideravelmente a partir da linha de base em todos os grupos que receberam sildenafil;
- Os efeitos médios de distância do tratamento, em comparação ao placebo, foram de 45m (+13%), 46m (+13,3%) e 50m(+14,7%) para os grupos 20mg, 40mg e 80mg de sildenafil, respectivamente ($p < 0,001$ para todas as comparações);
- Todas as doses de sildenafil mostraram-se capazes de reduzir a pressão arterial pulmonar média ($p = 0,04$, $p = 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente);
- A administração de sildenafil melhorou vultosamente a hemodinâmica cardiopulmonar em 12 semanas, em comparação às alterações no grupo placebo;
- Entre os 222 pacientes que completaram um ano de tratamento com sildenafil, a melhora da linha de base da distância percorrida em seis minutos foi de 51m.



A administração de sildenafil em pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar melhora a função hemodinâmica destes pacientes reduzindo a resistência vascular pulmonar, melhorando a qualidade de vida e prolongando a expectativa de vida. Além de melhorar a função sexual, na presença de disfunção erétil⁶⁻⁸.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE SILDENAFIL⁶⁻⁸

Citrato de sildenafil	40mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula via oral, três vezes ao dia, por no mínimo doze semanas.

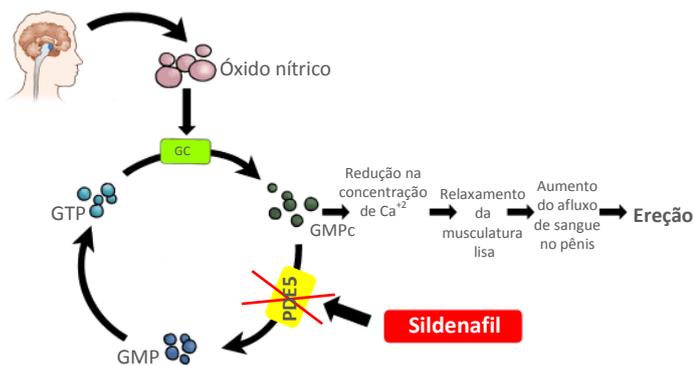
Realizar acompanhamento cardiológico.

CÁPSULAS DE SILDENAFIL⁶⁻⁸

Citrato de sildenafil	80mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula via oral, três vezes ao dia, por no mínimo doze semanas.

Realizar acompanhamento cardiológico.



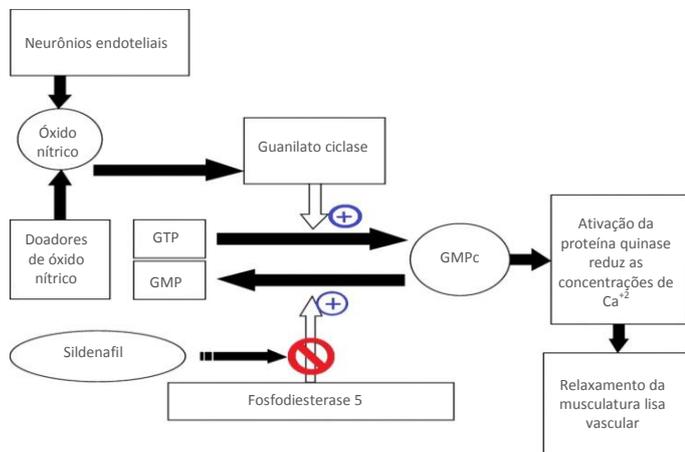
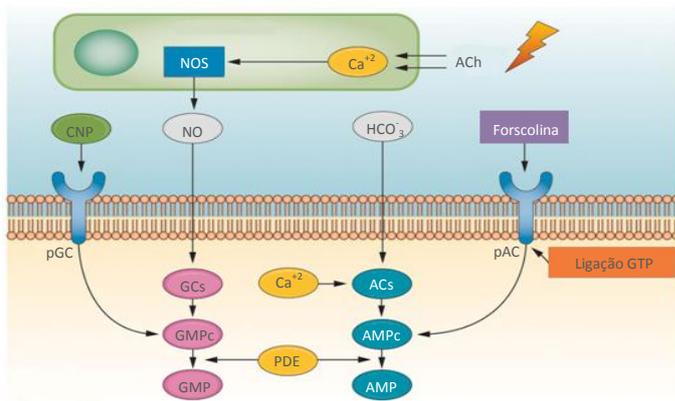
Disfunção erétil (DE)²:

Sistema nervoso parassimpático libera óxido nítrico (NO) no corpo cavernoso do pênis. O NO se liga aos receptores da enzima guanilato ciclase (GC) resultando em níveis aumentados de GMPc, induzindo a musculatura lisa do corpo cavernoso ao relaxamento (causando vasodilatação), resultando num influxo maior de sangue, que é a causa da ereção.

O sildenafil atua como inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), responsável pela degradação do guanosina monofosfato cíclico (GMPc) no corpo cavernoso do pênis. A estrutura molecular do Sildenafil é semelhante à do GMPc, dessa forma, ele atua como um agente competitivo de ligação da PDE5 no corpo cavernoso, resultando em mais GMPc disponível e devido à ação vasodilatadora do GMPc disponível, proporciona ereções melhores.

Cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa (LUTS)⁹:

A liberação de acetilcolina aumenta os níveis de Ca²⁺ internos na expressão de NOS das células endoteliais. NOS produz NO, que sinaliza para as células da musculatura detrusora lisa atuando como modulador no trato urinário, relaxando a musculatura da uretra, modulando a liberação de neurotransmissores dos nervos aferentes, regulando a permeabilidade do endotélio urinário e modula também a atividade do nervo aferente. Guanilil ciclase localizada no citoplasma sintetiza GMPc na resposta ao NO ou CNP (peptídeo natriurético tipo C). AMPc é sintetizado pelas adenil ciclasas, associadas ou não a receptores acoplados de proteína G na membrana ou no citoplasma. A sinalização NO-GMPc ativa os componentes do reflexo miccional motor, reduzindo a atividade dos nervos aferentes inibindo a contração da bexiga. A administração de sildenafil induz o relaxamento da musculatura lisa da bexiga.



Hipertensão arterial pulmonar (HAP)¹⁰:

Em nível endotelial a óxido nítrico sintase é responsável pela produção de óxido nítrico, que se liga a guanilato ciclase solúvel e através da produção de GMPc atua como vasodilatador e inibidor da proliferação celular. A fosfodiesterase 5 degrada GMPc e a sua inibição resulta em maior concentração de GMPc disponível que ativa proteínas quinase, reduzindo a concentração de Ca²⁺ resultando no relaxamento da musculatura lisa vascular.

Dose Usual

DE & HAP Sildenafil 50mg/dia^{1-3,6-8}
LUTS Sildenafil 25mg/dia^{4,5}

Literatura Consultada

Pesquisado em Julho de 2014.

- Harrington C, Campbell G, Wynne C, Atkinson C. Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010 Jun; 54(3):224-8.
- Kirby M, Creanga DL, Stecher VJ. Erectile function, erection hardness and tolerability in men treated with sildenafil 100 mg vs. 50 mg for erectile dysfunction. *Int J Clin Pract.* 2013 Oct; 67(10):1034-9.
- Zhang K, Xu B, Liu D, Wang X, Zhu J, Deng C, Jin J, Jiang H. Sildenafil improves erectile hardness in Chinese men with erectile dysfunction: a real-life study analyzed on age stratification. *Urology.* 2014 Apr; 83(4):831-6.
- Chen H, Wang F, Chen W, Ye XT, Zhou Q, Shao F, Dai S, Yu Z, Zhang Y, Li C, Chen B, Weng Z. Efficacy of Daily Low-dose Sildenafil for Treating Interstitial Cystitis: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial-Treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome With Low-dose Sildenafil. *Urology.* 2014 Jul; 84(1):51-6.
- Andersson KE, Uckert S, Stief C, Hedlund P. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn.* 2007 Oct; 26(6 Suppl):928-33.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17; 353(20):2148-57.
- Chrysant SG. Effectiveness and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013 Oct; 15(5):475-83.
- Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest.* 2011 Nov; 140(5):1274-83.
- Rahnama'i MS, Ückert S, Hohnen R, van Koeveringe GA. The role of phosphodiesterases in bladder pathophysiology. *Nat Rev Urol.* 2013 Jul; 10(7):414-24.
- Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *Eur Respir Rev.* 2013 Sep 1; 22(129):217-26.