



**ALINE BERNARDES VENÂNCIO
ANGÉLICA MARTINS DA SILVA**

**O USO OFF-LABEL DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Ji-Paraná – RO

2020

**ALINE BERNARDES VENÂNCIO
ANGELICA MARTINS DA SILVA**

**O USO OFF-LABEL DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Artigo apresentado no curso de Farmácia, do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná 2020 como requisito de aprovação para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora Prof^a.: Dr. Taline Canto Tristão.

Ji-Paraná – RO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

V462u Venâncio, Aline Bernardes.

O uso do Off-Label de inibidores da fosfodiesterase-5: uma revisão de literatura. / Aline Bernardes Venâncio, Angélica Martins da Silva. -- Ji-Paraná, RO, 2020.

25, p.

Orientador(a): Profa. Taline Canto Tristão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Centro Universitário São Lucas

1. Disfunção erétil. 2. Impotência Sexual. 3. Medicamento off-label. I. Silva, Angélica Martins da. II. Tristão, Taline Canto. III. Título.

CDU 616.69-008.1

ALINE BERNARDES VENÂNCIO
ANGELICA MARTINS DA SILVA

**O USO OFF-LABEL DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5: Uma revisão
sistemática**

Artigo apresentado à
Banca
Examinadora do Centro
Universitário São Lucas,
como requisito de
aprovação para obtenção
do Título de Bacharel em
Farmácia
Orientador(a) Prof.a. Dr.
Taline Canto Tristão

Ji-Paraná, _____ de _____ de 2020

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Resultado: _____

Doutora Taline Canto Tristão

São Lucas Educacional

Especialista Carina Campos Martins Buriti

São Lucas Educacional

Especialista Magda Fardim Dalcin

São Lucas Educacional

O USO OFF-LABEL DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5: Uma Revisão Sistemática.¹

Aline Bernardes Venâncio²

Angelica da Silva Martins³

RESUMO: O uso recreativo de inibidores da fosfodiesterase-5 ocorre desde o surgimento do primeiro fármaco dessa classe terapêutica para o tratamento da disfunção erétil com diversas motivações, nas quais geralmente estão associadas a uma fragilidade emocional. Esse artigo objetivou apresentar de maneira sucinta e sistemática uma revisão bibliográfica, com uma abordagem qualitativa sobre o uso off-label desses inibidores. A metodologia ocorreu através de buscas na literatura tendo como objetivo a aquisição de informações para a pesquisa utilizando materiais já publicados nas bases de dados Pubmed, Medline e Google Scholar, nas áreas da farmacologia, sexualidade humana, fisiologia, sociologia e psicologia, enfatizando o uso recreativo dessas drogas e problemas relacionados à ereção. Iniciou-se apresentando as características farmacológicas, fisiologia da função erétil e o contexto histórico desses medicamentos, seguindo com uma discussão sistemática de 12 estudos relatando o uso recreativo de tais substâncias e suas consequências, variando desde pequenas dores de cabeça a comportamentos promíscuos. Por fim conclui-se que se trata de um problema com várias vertentes em que sempre está relacionada ao ato sexual, podendo ser associado a questões culturais, pressão social, insegurança, ansiedade e até mesmo curiosidade por parte dos usuários.

Palavras-chave: Inibidores da fosfodiesterase 5. Disfunção erétil. Automedicação.

OFF-LABEL USE OF PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS – 5: A Systematic Review.

ABSTRACT: The recreational use of phosphodiesterase-5 inhibitors occurs since the appearance of the first drug of this therapeutic class for the treatment of erectile dysfunction with various motivations, in which they are usually associated with emotional weakness. This article aimed to succinctly and systematically present a bibliographic review, with a qualitative approach on the off-label use of these inhibitors. The methodology occurred through searches in the literature aiming to acquire information for research using materials already published in the databases Pubmed, Medline and Google Scholar, in the areas of pharmacology, human sexuality, physiology, sociology and psychology, emphasizing the use recreational use of these drugs and problems related to erection. It started by presenting the pharmacological characteristics, physiology of erectile function and the historical context of these drugs, followed by a systematic discussion of 12 studies reporting the recreational use of such substances and their consequences, ranging from small headaches to promiscuous behaviors. Finally, it is concluded that it is a problem with several aspects in which it is always related to the sexual act, which can be associated with cultural issues, social pressure, insecurity, anxiety and even curiosity on the part of users.

Keywords: Phosphodiesterase inhibitors 5. Erectile dysfunction. Self medication.

¹ Artigo apresentado no curso de Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná, 2020 como requisito de aprovação para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da professora. Dr. Taline Canto Tristão. E-mail taline.tristao@saolucas.edu.br

² Aline Bernardes Venâncio, graduanda em Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná, 2020. E-mail alineber20@gmail.com

³ Angelica da Silva Martins, graduanda em Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná, 2020. E-mail angelicamrs420@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos utilizados para tratar a impotência sexual masculina atuam inibindo a enzima fosfodiesterase-5 e, quando ocorre essa inibição verifica-se um prolongamento na vasodilatação do tecido erétil do pênis garantindo por mais tempo a ereção, conseqüentemente os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDEi-5) é a farmacoterapia de primeira escolha para o tratamento da disfunção erétil (DE) (CLARO *et al.*, 2003; RANG *et al.*, 2011; FREITAS *et al.*, 2015; VILELA *et al.*, 2016; ANDERSSON, 2018; SILVA; MONTEIRO, 2019).

Com toda a promessa de melhora no desempenho sexual que os PDEi-5 trazem consigo, evidentemente há casos do uso abusivo dessa substância. Estudos indicam o uso indiscriminado desse medicamento desde o lançamento do sildenafil, em que jovens os utilizavam simultaneamente com álcool e drogas ilícitas, prática essa que permanece atualmente e que além de perigosa incentiva a promiscuidade sexual, expondo os usuários a outros problemas de saúde que não são causados pela medicação (BARREIRA, 2014; FREITAS *et al.*, 2015; SCHEFFER; ANDREATA, 2015; GONÇALVES, 2017; FRANÇA, 2019; SILVA; MONTEIRO, 2019).

As motivações para o uso excessivo recorrem sempre a problemas sexuais, o mais habitual é a disfunção erétil, mas não são apenas pessoas com essa síndrome que utilizam a medicação, há também aqueles usuários que não possuem dificuldades de ereção, mas as ingere para potencializar o sexo, o que demonstra ser um problema cultural visto a crescente pressão social imposta ao homem, enfatizando que ele precisa mostrar sua masculinidade através de tal ato e para isso, fará o uso recreativo da substância (FREITAS *et al.*, 2015; MARANHÃO FILHO *et al.*, 2015; GONÇALVES, 2017; DUARTE; MÉNDEZ; SILVEIRA, 2017; HONORATO DE JESUS; LIMA, 2018; TEIXEIRA JUNIOR; PIMENTEL; RODRIGUES, 2019).

Até o início dos anos 90 o recurso terapêutico usado na síndrome da DE era por via injetável na região peniana, o que trazia um grande desconforto aos praticantes dessa terapia. Por conseguinte, em 1998 o citrato de sildenafil, primeiro PDEi-5 para tratamento da DE descoberto pela gigante farmacêutica Pfizer tornou-se um avanço histórico, por ser um fármaco que era capaz de melhorar a ereção e com

a facilidade de administração por via oral. Pelos fatores mencionados e sua divulgação em massa nos meios de comunicação, com uma velocidade sem precedente o medicamento se tornou um sucesso de vendas, e no mercado brasileiro foi prevaletido por notória divulgação da mídia incentivando usuários ao consumo da substância de forma indiscriminada (GOLDSTEIN *et al.*, 1998; BOSWELL-SMITH; SPINA; PAGE, 2006; BRIGEIRO; MAKSUD, 2009; VILELA *et al.*, 2016; PASOS, 2016).

Neste contexto esse trabalho objetivou revisar sistematicamente o uso indiscriminado de inibidores da fosfodiesterase 5.

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Aspectos Gerais dos PDEi-5

Os PDEi-5 são medicamentos que causam vasodilatação atuando diretamente na ereção masculina, por consequência, melhora o desempenho sexual de homens que possui DE. Por ter alta segurança e boa tolerabilidade pelos usuários tornou-se o medicamento de primeira escolha para problemas relacionados a disfunções sexuais (RANG *et al.*, 2011; FREITAS *et al.*, 2015; VILELA *et al.*, 2016; ANDERSSON, 2018; SILVA; MONTEIRO, 2019).

A enzima fosfodiesterase-5 (PDE-5) compõe um grupo de 11 enzimas, cujas funções fisiológicas no organismo estão voltadas para degradação dos segundos mensageiros intracelulares, adenosinas monofosfato cíclico (AMPc) e guanosina monofosfato cíclico (GMPc), sendo as PDE-4, PDE-7 e PDE- 8 degradando a AMPc, e as PDE-5, PDE-6 e PDE-9 a GMPc e PDE1, PDE2, PDE3 e PDE-11 atuando nos dois mensageiros. Nos homens a PDE-5 auxilia na atividade sexual pelo fato da GMPc encontrar-se em abundância nos tecidos cavernosos penianos, ao ser inibida conduz a um aumento da GMPc nessa região causando uma vasodilatação e consequentemente provocando um maior tempo de ereção no pênis. As PDEs que degradam o GMPc também desempenham funções em outros órgãos pois são encontradas nas células do músculo liso de artérias e veias periféricas, na circulação coronariana, pulmonar e plaquetas e células endoteliais dos vasos sanguíneos (LA

FUENTE *et al.*, 2001; KAYLK *et al.*, 2017; PAES, 2018; HOFMANN, 2019; BROWNING, 2019; KIM *et al.*, 2020; KARAARSLAN, 2020).

Tabela 1. Localização tecidual e função das enzimas PDE 5, 6,9 e 11 e efeito dos PDEi-5 nessas enzimas (MATTIOLI, 2018; HOFMANN, 2019).

Grupo	Função	Localização	Efeitos dos PDEi-5
PDE5	Degradação da GMPc	Corpo cavernoso, pulmão, músculo liso vascular, plaquetas, encéfalo, esôfago.	Auxilia no tratamento da disfunção erétil, hiperplasia prostática benigna, hipertensão arterial pulmonar.
PDE6	Degradação da GMPc > AMPc	Retina.	Distúrbio da visão relacionada a cores.
PDE9	Degradação da GMPc	Encéfalo, rim, fígado, pulmão, baço, intestino.	Possíveis efeitos de hipoglicemia.
PDE11	Degradação da GMPc= AMPc	Próstata, músculo esquelético, rim, fígado, testículos, glândulas pituitária e salivar.	Possível melhora na função testicular.

Fonte: Adaptado de MATTIOLI 2018.

Entre os PDEi-5 mais comercializados no mundo podemos destacar o Sildenafil (Viagra®), Vardenafil (Levitra®), Tadalafil (Cialis®) e o Avanafil (Spedra®). Estes medicamentos atuam principalmente na inibição da PDE-5, mas mesmo em doses terapêuticas podem exercer atividades inibitórias em outras enzimas dessa família contribuindo tanto para a eficácia quanto para efeitos indesejados que costumam ser experimentadas por alguns usuários com o surgimento de dores de cabeça, rubor, congestão nasal e rinite (KAYLK *et al.*, 2017; SCAGLIONE *et al.*, 2017; ANDERSSON, 2018; ZUCCHI, *et al.*, 2019).

Quimicamente os PDEi-5 são formados por grupamentos amina, amida, éter e sulfurados, a estrutura molecular desses fármacos são semelhantes entre si e as diferenças encontradas quando comparada as moléculas refletem diretamente nas suas propriedades farmacocinéticas, como é o caso do tadalafil que mantém seu efeito por até 36 horas, diferentemente do vardenafil e sildenafil que duram 12 horas, além disso pode-se destacar também a seletividade para as enzimas

fosfodiesterases que são diferentes para cada fármaco acarretando em diferentes efeitos clínicos (CARSON, 2005; WRIGHT, 2006; VILELA *et al.*, 2016; KAYLK *et al.*, 2017; SCAGLIONE *et al.*, 2017).

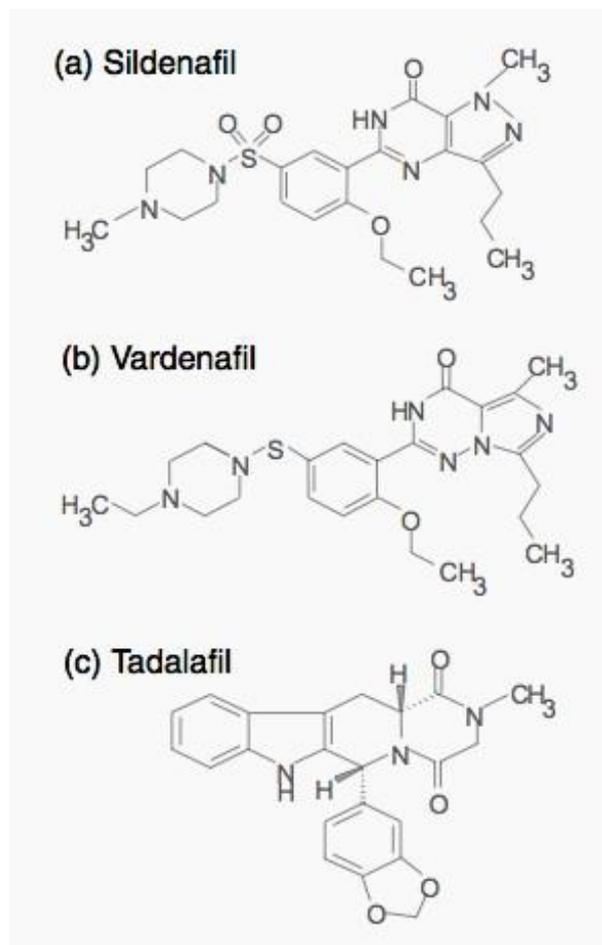
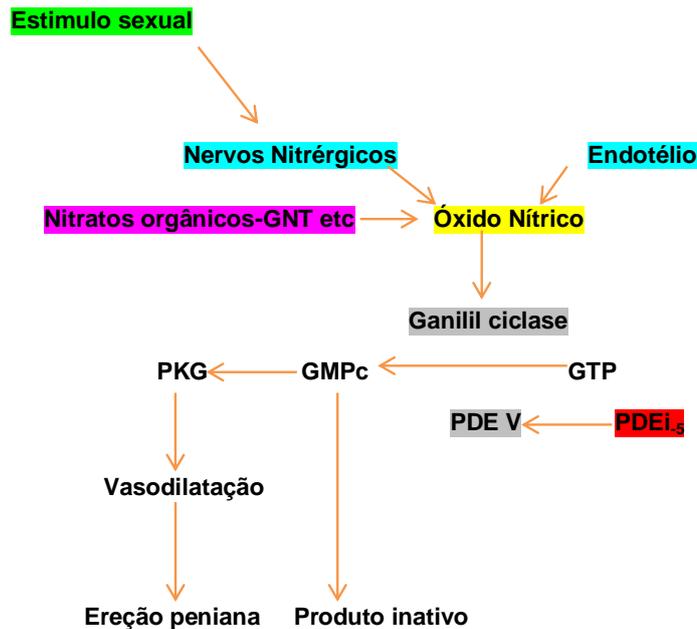


Figura 1- Fórmula estrutural dos PDEi s. (a) Sildenafil, (b) Vardenafil e (c) Tadalafil. Fonte: WRIGHT (2006).

Para entender como o medicamento funciona é necessário compreender o processo fisiológico da ereção. Ao receber um estímulo sexual o sistema nervoso parassimpático libera o neurotransmissor acetilcolina (Ach), esse processo do início a liberação do óxido nítrico (NO), sendo este o principal mediador do mecanismo da ereção, ao ser liberado pelos nervos nitrérgicos e endotélio o NO ativa a enzima guanilil ciclase dando origem a GMPc que então ativa a proteína quinase G (PKG) causando a vasodilatação através da ativação dos canais de k^+ induzindo a hiperpolarização, ou estimulando a saída de Ca^{2+} do citoplasma (RYBALKIN *et al.*, 2003; CORBIN, 2004; RANG *et al.*, 2011; SILVA, 2011).



Fonte: Adaptado RANG et al, 2011.

Todos os PDEi-5 possuem o mesmo mecanismo de ação, mas para que o medicamento produza o efeito desejado é necessário que ocorra estímulo. Para o tratamento da disfunção erétil somente o medicamento não é capaz de melhorar a atividade sexual, a libido precisa estar presente para desencadear o processo fisiológico da ereção e dar início a produção de GMPc. Como já mencionado a GMPc é responsável pela vasodilatação na região peniana levando a ereção, em condições normais a enzima PDE-5 degrada a GMPc, os PDEi-5 agem inibindo a atuação da PDE-5 e dessa forma a GMPc permanece por mais tempo no tecido erétil aumentando a vasodilatação nessa região e prolongando o ato sexual (CORBIN, 2004; REFFELMANN; KLONER, 2009; RANG *et al.*, 2011; ANDERSSON, 2018).

As características farmacocinéticas dos PDEi-5 se assemelham, as diferenças se dão na especificidade de cada fármaco com a família das PDEs, desse modo os medicamentos acabam por ter efeitos clínicos diferentes, o sildenafil e o vardenafil atingem o pico plasmático por volta de 1 hora após a administração enquanto que o tadalafil leva em torno de 2 horas para conseguir essa concentração. O vardenafil e o sildenafil são em torno de 3 a 7 vezes mais seletivo para a PDE5 do que pela PDE6 e o tadalafil é bem mais seletivo para PDE5 possuindo pouquíssima seletividade na PDE6, dessa forma os efeitos colaterais relacionados a distúrbios na visão descritos por usuários do sildenafil e vardenafil, não ocorrem com o tadalafil

(VILELA *et al.*, 2016; SCAGLIONE *et al.*, 2017; ZUCCHI *et al.*, 2019; KARAARSLAN, 2020).

Os efeitos adversos dessa classe medicamentosa ocorrem principalmente por causar vasodilatação em outras regiões vasculares no organismo como é o caso da congestão nasal, rubor, dores de cabeça e hipotensão, mas também podem ocorrer dependentes da dose, em doses maiores que o recomendado maior será a ocorrência dos efeitos adversos. As interações medicamentosas de relevância é principalmente citada com os nitratos orgânicos que aumentam a produção de GMPc e o uso concomitante desses fármacos potencializam esses efeitos (RANG *et al.*, 2011; KAYLK *et al.*, 2017; SCAGLIONE *et al.*, 2017; ZUCCHI, *et al.*, 2019).

1.1.2 Resgate Histórico

Ao fazer uma busca na história dos medicamentos para DE, observa-se que os tratamentos para essa síndrome começaram muito antes do lançamento do sildenafil. Durante a década de 80 ocorreram as primeiras descobertas marcantes nessa área, como foi o caso da papaverina que era utilizada por via injetável na genitália. Nessa mesma época também foi descoberta a ação do NO₂ e sua relação com a ereção, esses processos foram precursores importantes para que o sildenafil fosse considerado como tratamento na DE (DENNINGER; MARLETTA, 1999; HATZIMOURATIDIS; HATZICHRISTOU, 2008; GIAMI; NASCIMENTO; RUSSO, 2009).

O primeiro PDEi-5 usado em humanos foi o zaprinast[®] como recurso terapêutico em processos alérgicos, porém foi observado que esse medicamento também manifestava ação nos vasos sanguíneos, através dessa observação iniciou-se estudos com essa classe medicamentosa para condições cardiovasculares. Foi então que a Pfizer em 1985 começou os testes clínicos com o citrato de sildenafil para tratar a angina, não obtendo resultados satisfatórios, no entanto observou-se um efeito secundário de relevância, que seria a ereção peniana causada pela medicação (GOLDSTEIN *et al.*, 1998; BOSWELL-SMITH; SPINA; PAGE, 2006; GIAMI; NASCIMENTO; RUSSO, 2009).

Então em 1993 o laboratório Pfizer deu início a uma sequência de testes para garantir a segurança e eficácia do sildenafil no uso para a DE, sendo aprovado para tratamento da síndrome em 1998 pela Food and Drug Administration (FDA). Nesse

mesmo ano outro laboratório farmacêutico o Lilly ICOS LLC que já vinha conduzindo pesquisas semelhantes deu início a um estudo clínico de fase II em sequência com estudos de fase III para o composto IC351, e nos anos 2000 veio então a público o pedido de registro desse fármaco com o nome de tadalafil, mas somente em 2003 o medicamento foi aprovado pela FDA, depois de um segundo fármaco ter passado na frente, produzido pelo laboratório Bayer com o nome de vardenafil (GOLDSTEIN *et al.*, 1998; WANNMACHER, 2006; FARO *et al.*, 2010; VEIGA *et al.*, 2012; MATIOLLI, 2018).

Posteriormente surgiram os PDEi-5 de segunda geração. No Brasil pode-se citar o Iodenafil do laboratório Cristália, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em 2007, Udenafil elaborado pela DONG-A Pharmaceutical e aprovado para uso na Coreia em 2005, que ainda não foi aprovado pela FDA para uso nos Estados Unidos, assim como o Mirodenafil também comercializado somente na Coreia e o avanafil, o mais novo fármaco dessa classe produzido pelo laboratório Vivus e aprovado pela FDA em 2012 tornando-se conhecido pelo nome comercial de Stendra[®], sendo este descrito com menos efeitos colaterais que os demais da mesma classe (PAICK *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2009; BURKE; EVANS, 2012; KEDIA *et al.*, 2013).

1.1.3 Uso Indiscriminado

Como já descrito anteriormente há indícios do uso abusivo dessas substâncias desde o surgimento do primeiro PDEi-5 para tratar a DE. Mesmo sendo um medicamento que precisa de prescrição, existe uma grande facilidade para consegui-los, sendo possível adquiri-los pela internet assim como nos próprios balcões de farmácia sem nenhuma fiscalização. Por ser um medicamento que causa certo constrangimento aos usuários muitas vezes não é possível nem mesmo passar a orientação devida a essas pessoas (BARREIRA, 2014; FREITAS *et al.*, 2015; LEAL; TERRA JUNIOR, 2017; HONORATO DE JESUS; LIMA, 2018).

Uma pesquisa realizada em uma farmácia privada na Bahia com 410 entrevistados constatou que 59,9% deles faziam uso indiscriminado de PDEi-5 e que os conseguiam sem prescrição médica, assim como Freitas *et al.*, (2015) em seu estudo aponta que a maioria dos usuários o faz por meios recreativos, uma prática que traz riscos desnecessários e sem as devidas orientações pode comprometer a

saúde além de poder acabar interagindo em outras terapias medicamentosas que eventualmente o usuário possa estar fazendo (FREITAS *et al.*, 2015; DUARTE; MÉNDEZ; SILVEIRA, 2017; TEIXEIRA JUNIOR; PIMENTEL; RODRIGUES, 2019; KIM *et al.*, 2019).

Em relação às reações adversas, vários estudos já relataram que as mais comuns são dor de cabeça e rubor facial, uma reação incomum descrita foi suor excessivo, taquicardia, priapismo e hipertensão. Há estudos que indicam uma possível perda de visão que pode ser temporária ou não, como já mencionado antes alguns PDEi-5 desempenham ação na PDE-6 enzima que está relacionada a retina, dessa forma pode acabar alterando a visão desses usuários (MARANHÃO FILHO *et al.*, 2015; PAES, 2018; TEIXEIRA JUNIOR; PIMENTEL; RODRIGUES, 2019; KARAARSLAN, 2020).

Com a facilidade para adquirir os medicamentos como Sildenafil, Vardenafil entre outros dessa classe que os usuários encontram fazer uso dessas substâncias acabou se tornando algo habitual. Além dos perigos que a automedicação traz consigo vários estudos indicam que muitos homens costumam usar esses medicamentos juntamente com outras drogas, o que tem favorecido uma conduta sexual inapropriada trazendo riscos a esses indivíduos de contraírem infecções sexualmente transmissíveis (IST) (GONÇALVES, 2017; HONORATO DE JESUS; LIMA, 2018; TEIXEIRA JUNIOR; PIMENTEL; RODRIGUES, 2019; KIM *et al.*, 2019; D'ERRICO; BONUCCELLI; NERI, 2020).

A insegurança, pressão social e problemas de saúde que acabam de alguma forma interferindo no ato sexual, levam homens de diferentes idades fazerem o uso indiscriminado desses medicamentos. Esses fármacos não causam dependência química, estudos indicam que a dependência que costumam ocorrer é psicológica, onde o indivíduo não consegue mais manter uma ereção sem que esteja fazendo uso da substância, o que torna o hábito ainda mais perigoso visto que se não tratado o real problema relacionado ao ato sexual insatisfatório logo o medicamento não produzirá mais o efeito desejado, levando esses homens a aumentarem a dose por conta própria acarretando em efeitos adversos desagradáveis às vezes até letal (FREITAS *et al.*, 2015; GONÇALVES, 2017; ROHDEN, 2017; FREITES; HERNÁNDEZ, 2018).

Entre a faixa etária mais jovem muitos utilizam o medicamento por curiosidade e para melhorar o desempenho durante o sexo. Em um estudo realizado na cidade de Maputo é possível observar que o uso desses medicamentos está veiculado ao conhecimento pela prática, onde os indivíduos compartilham entre eles suas experiências com a medicação e acabam criando meios de consumo sem nenhuma base profissional. Há relatos do uso de PDEi-5 com o álcool para potencializar os efeitos e aumentar o desejo sexual, atividade essa que amplificam as chances de desenvolverem efeitos adversos (DUARTE; MÉNDEZ; SILVEIRA, 2017; HONORATO DE JESUS; LIMA, 2018; FREITES; HERNÁNDEZ, 2018; KIM *et al.*, 2019).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Com vista aos objetivos do estudo, foi adotado o método de revisão sistemática, de análise exploratória, experimental, transversal, com abordagem qualitativa, consistindo em reunir e sintetizar sistematicamente o conhecimento científico sobre o uso recreativo dos inibidores de fosfodiesterase-5 nos últimos dez anos. Para tal revisão foram selecionados estudos que ressaltam os motivos do uso indiscriminado dos inibidores da PDE-5 preenchendo todos os critérios propostos. A Coleta de dados foi realizada no período de março a maio de 2020 considerando artigos completos publicados no período de 2011 a 2020.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos que foram indexados no período de 2011 a 2020; estudos de revisão; estudos que abordam jovens, adultos e idosos todos do sexo masculino; estudos em idioma português, inglês e espanhol que sejam de acesso livre e completos. Para exclusão se utilizou o seguintes: citações duplicadas; relatos de caso; estudos desenvolvidos a mais de 10 anos; e artigos incompletos ou que abordam crianças ou animais.

As bases de dados utilizadas para a seleção de artigos foram: Medline, Pubmed e Google Scholar. A estratégia de busca foi específica para cada base, onde foram combinados os descritores e as palavras-chaves obtidos no tesaurus Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Dessa forma para a busca de artigos na base Pubmed foram utilizados os seguintes descritores: “phosphodiesterase 5 inhibitors” combinado com “erectile dysfunction”, “self medication”, “sildenafil citrate”,

“drug misuse”, “health risk” e “adverse effects”, com restrição de data, idioma, texto completo gratuito e estudos realizados em humanos.

Já na base de dados Medline, foram utilizados os mesmos descritores, com adição de “psychology”, com restrição de data e idioma garantindo assim a detecção de estudos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos. Para a seleção de artigos no google scholar, foi realizada a pesquisa em idioma português: “Inibidores de fosfodiesterase 5” combinado com “disfunção erétil”, “automedicação”, “citrato de sildenafil”, “uso indevido de medicamentos”, risco à saúde humana” e “efeitos adversos”.

Para essa busca foram utilizados dois dos três operadores booleanos, representados por AND (combinação restritiva), OR (combinação aditiva) e NOT (combinação de exclusão), sendo este último não aplicado. O emprego desses operadores permite realizar combinações entre os descritores usados na pesquisa para melhor alargamento ou exclusão de termos dos resultados. O operador AND deve ser usado para combinar, o OR permite a pesquisa de sinônimos e o NOT elimina resultados (Donato & Donato, 2019).

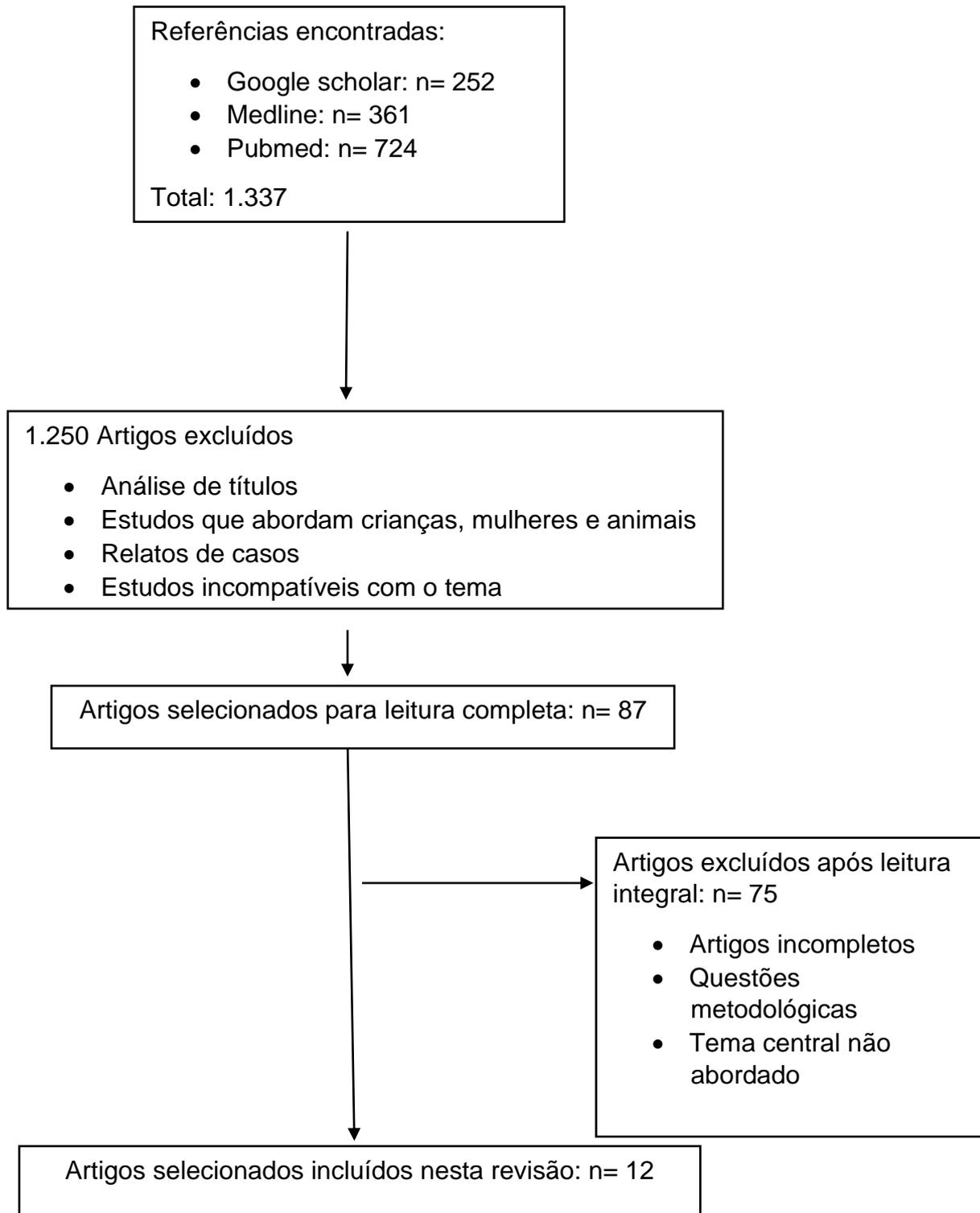
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada a busca na literatura a partir da identificação dos objetivos da pesquisa, com base nos descritores selecionados e também os critérios de inclusão e exclusão. Ao longo da pesquisa, as buscas renderam 1.337 estudos nas três bases de dados consultadas. Após análise dos títulos e logo após os resumos, diversos artigos foram descartados da pesquisa, pois não eram pertinentes com o objetivo proposto, como exemplo alguns estudavam crianças, mulheres e/ou animais, assim como outros relatavam o uso dos PDEi-5 para disfunção erétil ou ejaculação precoce sem nenhum relato contendo o uso de forma recreativa.

Foi realizada a leitura completa de 87 artigos finais, restando com isso apenas 12 artigos que abordam temas relativos ao uso recreativo de PDEi-5, assim como os principais medicamentos utilizados, efeitos e motivos.

A pesquisa incluiu registros completos, publicados de janeiro de 2011 a abril de 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, disponibilizados nas bases de dados utilizadas.

Figura – fluxograma representativo da seleção de estudos obtidos.



Fonte: Autoria Própria.

Tabela 2 – Análise de dados dos estudos selecionados de acordo com o título, autor, periódico, ano, tipo de publicação, desenho de estudo e local.

Título	Autor/Ano	Periódico	Tipo de publicação	Desenho de estudo	Local
Automedicação do Tadalafila em Idosos e sua Repercussão na Qualidade de Vida.	França, 2019	Repositório Institucional Faculdade Cesmac do Sertão	Artigo	Revisão Integrativa	Palmeiras dos Índios-Alagoas.
Perfil Econômico dos Consumidores de Medicamentos para Disfunção Erétil	Teixeira Júnior, Pimentel e Rodrigues, 2019.	Revista Multidisciplinar e de Psicologia	Artigo	Pesquisa transversal, abordagem quantitativa do tipo descritiva e exploratória	Bahia.
Inibidores da Enzima Fosfodiesterase-5 (PDE-5): Vale a Pena seu Uso Recreacional?	Leal e Terra Junior, 2017	Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente	Artigo	Revisão Bibliográfica	Ariquemes-Rondônia.
Uso recreativo dos inibidores da fosfodiesterase -5	Barreira, 2014	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar	Artigo	Revisão Bibliográfica	Porto-Portugal.
O Uso de Estimulantes de Ereção Pela População Jovem	Scheffer e Andreatta, 2015.	Revista brasileira de sexualidade humana	Artigo opinativo e de revisão	Revisão Bibliográfica	Brasil.
Study of the prevalence and patterns of phosphodiesterase type 5 inhibitor use among sexually active Egyptian males: A national cross-sectional survey	Attia <i>et al.</i> , 2019	First international journal of andrology andrologia.	Artigo	Pesquisa Transversal	Egito
Academic doping or viagra for the brain?	Lucke <i>et al.</i> , 2011	European molecular biology organization	Artigo	Revisão Bibliográfica	Alemanha
Recreational use of erectile dysfunction medication in undergraduate men in the United States: characteristics and associated risk factors	Harte e Meston, 2011	Archives of Sexual Behavior	Artigo	Estudo Transversal	EUA
Male erectile dysfunction: integrating psychopharmacology and psychotherapy	Simopoulos e Trinidad, 2013	General Hospital Psychiatry	Artigo	Revisão Integrativa de Literatura	EUA
Methamphetamine and viagra use: relationship to sexual	Fisher <i>et al.</i> , 2011	Archives of Sexual Behavior	Artigo	Estudo Transversal	Long Beach-California.

risk behaviors

The use and abuse of prescription medication to facilitate or enhance sexual behavior among adolescents	Apodaca e Moser, 2011	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Artigo	Revisão Bibliográfica	EUA
Prevalence of erectile dysfunction oral drugs use in a city of Southern Brazil	Duarte, Restrepo e Silveira, 2017	Ciência e Saúde Coletiva	Artigo	Estudo Transversal	Pelotas-Rio Grande do Sul

Fonte: Autoria Própria

Tabela 3 – Relação de Estudos Seleccionados

Ano	Autor	Relação de Estudos Seleccionados
2019	Attia et al	A maioria das pessoas que utilizavam os PDEi-5 os obteve por fins recreativos principalmente por prazer e para aumentar a duração/frequência da relação sexual. O sildenafil foi o PDEi-5 mais comumente utilizado. A principal fonte de obtenção desses medicamentos foram de amigos, parentes e colegas.
2019	França	O tadalafil tem se mostrado um fármaco seguro e bem tolerado. 92,31% dos estudos analisados deixam de modo claro os benefícios de seu uso e 7,69% não evidencia seus efeitos benéficos, todavia sua utilização necessita de uma avaliação contínua por profissionais da saúde.
2019	Teixeira Júnior et al.	A prevalência do uso recreativo dos PDEi-5 foi de 59,9% todos adquiridos sem prescrição médica, evidenciando assim uma prática de automedicação e ilegal de venda de medicamentos, considerado um procedimento antiético.
2017	Duarte et al.	A prevalência do uso dos PDEi-5 foi maior entre homens divorciados entre janeiro a maio de 2010, mesmo após o ajuste para idade, educação, renda e orientação sexual. Uma alta proporção de homens relataram utilizar os inibidores da PDE-5 com álcool.
2017	Leal e Terra Junior	O uso recreativo dos PDEi-5 viabiliza a possibilidade do uso concomitante com outras drogas lícitas e ilícitas.
2015	Scheffer e Andreatta	A popularidade do viagra, hoje, mudou os padrões na sexualidade desde os casais mais idosos até jovens inseguros, atingindo todas as camadas da sociedade, tanto com fins terapêuticos quanto fins suplementares à performance sexual.
2014	Barreira	O viagra é um dos fármacos mais prescritos e abusados da atualidade. Evidências indicam que os PDEi-5 são utilizados cada vez mais para realçar a performance sexual sem a indicação de um profissional.
2013	Simopoulos e Trinidad	Relatos do uso recreativo aparecem continuamente na literatura. Em pacientes jovens e saudáveis e aqueles com doenças crônicas, os PDEi-5 são frequentemente combinados com drogas de clube.
2011	Apodaca e Moser	Embora a disfunção erétil não seja associada a adolescência, alguns adolescentes e jovens relatam

		o uso de medicamentos para essa fim. O sildenafil também pode ser mal utilizado na tentativa de melhorar ou aumentar a resposta sexual.
2011	Fisher et al.	O uso recreativo do viagra é vigorosamente associado a comportamentos sexuais de risco e HIV e não utilizado apenas para fins do melhor desempenho sexual.
2011	Harte e Meston	A prevalência do uso recreativo proposital dos PDEi-5 foi de 74% no período de janeiro de 2006 a maio de 2007. O sildenafil foi o fármaco mais utilizado (89%).
2011	Lucke et al.	Os jovens podem estar fazendo o uso de potenciadores cognitivos ou drogas recreativas porque acreditam que outros estão fazendo isso e que eles devem fazer para permanecer competitivo.

Fonte: Autoria Própria

Na tabela 3 estão relacionados todos os estudos selecionados para a revisão, por ordem cronológica seguido do autor e resumo.

Tabela 4 - Motivos do Uso Indiscriminado dos PDEi-5

Ano	Autor	Motivos
2019	Attia et al.	Prazer, aumento da duração e frequência da atividade sexual.
2019	Teixeira Júnior et al.	Curiosidade, diversão, estresse, novo parceiro.
2017	Duarte et al.	Melhor desempenho sexual, curiosidade, medo de falha, ejaculação precoce.
2011	Apodaca e Moser	Curiosidade, sexo melhoria, pressão dos colegas, melhorar ou aumentar a resposta sexual.
2011	Harte e Meston	Curiosidade, contrariar medicamentos que diminuem a capacidade erétil, impressionar o parceiro sexual, aumentar autoestima, aumentar desejo, diminuir fase refratária, melhorar sensação.

Fonte: Autoria Própria

De acordo com a tabela 4, os maiores motivos para fazer o uso indiscriminado dos PDEi-5 são curiosidade, aumento da resposta e frequência sexual, medo de falha, diversão, entre outros. O resultado coincide diretamente com estudos realizados por Harte e Meston (2011) em indivíduos que frequentavam universidades nos Estados Unidos, em que a maioria utilizava esses fármacos concomitantemente com outras drogas de abuso durante o momento da atividade sexual, podendo esses comportamentos gerar uma preocupação com a transmissão de diversas IST assim como gravidez indesejada. Na pesquisa de Duarte *et al.* (2017) a maior prevalência de uso dos PDEi-5 foi em homens divorciados ou com nível superior completo, sendo maior em indivíduos mais velhos e sem a devida

supervisão médica. Em contrapartida, Scheffer e Andreatta (2015) em seu estudo, argumenta que atualmente, os estimulantes sexuais atingiram todas as camadas da sociedade assim como todas as idades, não existindo um período específico de idade para início do uso indiscriminado.

Tabela 5 - Principais PDEi-5 Utilizados de Forma Recreativa.

Ano	Autor	Fármaco
2019	Attia et al.	Sildenafil, vardenafil e Tadalafil.
2017	Duarte et al.	Sildenafil, tadalafil, vardenafil e lodenafil.
2014	Barreira	Sildenafil, tadalafil e vardenafil.
2011	Harte e Meston	Sildenafil.

Fonte: Autoria Própria

Conforme exposto na tabela 5, o fármaco mais consumido de forma indiscriminada foi sildenafil. Esse resultado coincide com a pesquisa de Duarte *et al.* (2017), que relata o sildenafil como o mais utilizado e logo após o tadalafil. No estudo de Barreira (2014), é descrito o viagra como um dos fármacos mais prescritos e abusados atualmente, com evidências aumentadas cada dia mais e com média de idade cada vez menor, em torno dos 25 anos. Um possível fundamento para o uso mais comumente do sildenafil se deve ao fato da maior experiência com tal medicamento e também de campanhas publicitárias massivas (DUARTE, 2017).

Tabela 6 – Principais Efeitos Colaterais dos PDEi-5

Ano	Autor	Efeitos Adversos
2019	França	Problemas gastrointestinais, náuseas, cefaleia, rubor, dores musculares, e lombares.
2017	Duarte et al.	Rubor facial, cefaleia, congestão nasal, infarto do miocárdio, dissecação aórtica, acidente vascular cerebral, ocular e áudio complicações.
2017	Leal e Terra Júnior	Cefaleia, rubor facial, aumento da sudorese, aumento da frequência cardíaca, enrijecimento prolongado do pênis, aumento da pressão alta.
2014	Barreira	Rubor facial, cefaleia, dispepsia, rinite, perturbações de visão
2013	Simopoulos e Trinidad	Vasodilatação periférica, rubor facial, congestão nasal, cefaleia, dispepsia.

Fonte: Autoria Própria

Diante do exposto na tabela 6, os principais efeitos colaterais ocasionados pelo uso indiscriminado dos PDEi-5 são: cefaleia, rubor facial, vasodilatação periférica, congestão nasal, dispepsia, perturbações da visão, congestão nasal, aumento da frequência cardíaca, aumento da sudorese, enrijecimento prolongado do pênis, aumento da pressão arterial, náuseas, dores musculares e lombares, infarto do miocárdio, dissecação aórtica, acidente vascular cerebral, ocular e áudio complicações.

Esse resultado condiz com a pesquisa de Júnior *et al.* (2019) em que de 45,4% dos indivíduos pesquisados que relataram fazer o uso dos PDEi-5, 27,1% afirmaram o manifesto de algum tipo de reação adversa. No estudo realizado por Attia *et al.* (2019), a taxa de efeitos adversos relatados foi de 58,56%, sendo considerado um grande problema de saúde à medida que inúmeros indivíduos que fazem o uso indiscriminado estão se expondo ao risco de medicamentos falsos e não aprovados muitas vezes adquiridos sem nenhuma indicação médica.

4 CONCLUSÃO

O uso indiscriminado de PDEi-5 é um problema de saúde que ocorre em várias partes do mundo, esses medicamentos deixaram suas verdadeiras aplicabilidades e passaram a ser considerados drogas de uso social em que é totalmente normal um adolescente comprar e fazer uso de tais substâncias.

Por existir um grande público para seu consumo, cada vez mais é possível observar o marketing exacerbado, promoções exageradas e vendas irregulares envolvendo tais fármacos, esses eventos só evidenciam o quanto é necessário a presença do farmacêutico na sociedade, sobretudo na drogaria na qual é o lugar em que geralmente os usuários recorrem para conseguir a medicação. É imprescindível que o profissional farmacêutico venha orientá-los e por mais constrangedor que possam ser as circunstâncias, encontrar maneiras discretas de abordar esses clientes na hora da dispensação é essencial.

Como já exposto, muitos dos problemas sexuais masculinos estão associados a uma cultura arcaica em que o homem precisa justificar sua virilidade através do sexo, fazendo com que seja necessário ocorrer uma educação social envolvendo tal

ato. Transformar a forma em que a sociedade visualiza a masculinidade pode ser o começo da solução para o uso indevido desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

ANDERSSON, K-E. PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil Discovery. **British Journal of Pharmacology**, v. 175, p. 2554-2565, 2018.

APODACA, TR; MOSER. NC. The use and abuse of prescription medication to facilitate or enhance sexual behavior among adolescents. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 01, p. 22-24, 2011.

ATTIA, A. A. A.; HAMEED, A. K. S. A.; AMER, M. A. M.; MAMDOUH, H.; DIN, S. F. G.; MOLESMANY, H. D. G. M. Study of the prevalence and patterns of phosphodiesterase type 5 inhibitor use among sexually active Egyptian males: A National Cross-sectional Survey. **First international journal of andrology andrologia**, v. 51, ed. 09, p. 1-6, 2019.

BARREIRA, P. M. N. **Uso recreativo dos inibidores da fosfodiesterase-5**. 2014. p. 01-22. Dissertação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. 2014.

BOSWELL-SMITH, V.; SPINA, D.; PAGE, C. P. Phosphodiesterase inhibitors. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, p.252-257, 2006.

BURKE, R. M.; EVANS, J. D. avanafil for treatment of erectile dysfunction: review of its potential. **Vascular health and risk management**, v, 8, p. 517-523, 2012.

BRIGEIRO, M.; MAKSUD, I. Aparição do viagra na cena pública brasileira: discursos sobre corpo, gênero e sexualidade na mídia. **Estudos feministas**, v. 17, p. 71-88, 2009.

BROWNING, D. D. The enduring promise of phosphodiesterase 5 inhibitors for colon câncer prevention. **Translational gastroenterology and hepatology**, v. 4, n. 83, p. 1-4, 2019.

CARSON, C. C.; LUE, TOM. F. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. **BJU International**, v. 96, p. 257-280, 2005.

CORBIN, J. D. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. **International journal of impotence research**, v. 16, p. 4-7, 2004.

CLARO, J. A.; XIMENES, S. F.; JUNIOR, A. N.; ANDRADE, E.; MESSINA, L.; SROUGI, M. Effect of sildenafil in cavernous arteries of patients with erectile dysfunction. **International Brazilian journal urology**, v. 29, p. 320-326, 2003.

DENNINGER, J. W.; MARLETTA, M. A. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1411, p. 334-350, 1999.

D'ERRICO, S.; BONUCCELLI, D.; NERI, M. Post-coital death in chronic sildenafil abuser. **Journal of geriatric cardiology**, v. 17, p. 169-172, 2020.

DUARTE, D. V.; RESTREPO, M. C.; SILVEIRA, M. F. Prevalence of erectile dysfunction oral drugs use in a city of southern Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2763-2770, 2017.

FARO, L.; CHAZAN, L. K.; ROHDEN, F.; RUSSO, J. Homem com 'H'. A saúde do homem nos discursos de marketing da indústria farmacêutica. **Fazendo gênero - diásporas, diversidades, deslocamentos**, v. 1, p. 1-15, 2010.

FISHER, D. G.; REYNOLDS, G. L.; WARE, M. R.; NAPPER, L. E. Methamphetamine and viagra use: relationship to sexual risk behaviors. **Archives of Sexual Behavior**, v. 40, p. 273-279, 2011.

FRANÇA, I. M. B. *Automedicação do tadalafila em idosos e sua repercussão na qualidade de vida*. 2019. 22f. Trabalho de Conclusão de Curso-Faculdade CESMAC do Sertão, Palmeiras dos Índios, Alagoas, 2019.

FREITAS, A. V. R.; CABIANCA, L. O.; NATIVIDADE, R. V. P.; NABAS, J. M. A. B. B. Uso indiscriminado de citrato de sildenafil (viagra®). **Conexão eletrônica**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2015.

FREITAS, B. P.; RODRIGUES, C. J.; AMARO, S. L.; MARIÑO, P. A. **Perfil dos consumidores e motivação para o uso de sildenafil**. Anais do VII salão internacional de ensino, pesquisa e extensão-Universidade Federal do Pampa, Rio Grande do Sul, 2016.

GIAMI, A. Da impotência à disfunção erétil. **Physis Revista de Saúde coletiva**, v. 19, p. 637-658, 2009.

GOLDSTEIN, I.; LUE, T. F.; NATHAN, H. P.; ROSEN, R. C.; STEERS, W. D.; WICKER, P. A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. **The new England journal of medicine**, v. 338, n. 20, p.1397-1404, 1998.

GONÇALVES, G. L. *“É para evitar ejaculação precoce”*: Uso de estimulantes sexuais na construção de masculinidades hegemônicas, por parte dos jovens da cidade de Maputo. 2017. 44f. Monografia-Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, 2017.

HARTE, C. B.; MESTON, C. M. Recreational use of erectile dysfunction medication in undergraduate men in the United States: characteristics and associated risk factors. **Archives of Sexual Behavior**, v. 40, p. 597-606, 2011.

HATZIMOURATIDIS, K.; HATZICHRISTOU, D. G. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. **Adis data information BV**, v. 68, p. 231-250, 2008.

HOFMANN, F. The cGMP system: componentes and function. **Journal of Biological Chemistry**, v. 401, p. 447-469, 2020.

JESUS, J. H.; LIMA, R. R. O. Uso indiscriminado de fármacos entre jovens para tratamento de disfunção erétil. **Revista olhar científico**, v. 4, n. 1, p. 654-668, 2018.

KARAARSLAN, C. Ocular side effects of sildenafil that persist beyond 24 h – a case series. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 1-4, 2020.

KAYIK, G.; TUZUN, N. S.; DURDAGI, S. Investigation of PDE5/PDE6 and PDE5/PDE11 selective potent tadalafil-like PDE5 inhibitors using combination of molecular modeling approaches, molecular fingerprint-based virtual screening protocols and structure-based pharmacophore development. **Journal of enzyme inhibition and medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 311-330, 2017.

KEDIA, G. T.; UCKERT 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, p. 35-41, 2013.

KIM, B. H.; YI, S.; KIM, J.; LIM, K. S.; KIM, K. P.; LEE, B. Y.; SHIN, S. G.; JANG, I. J.; YU, K. S. Influence of alcohol on the hemodynamic effects and pharmacokinetic properties of Mirodenafil: a single-dose, randomized-sequence, open-label, crossover study in healthy male volunteers in Korea. **Clinical Therapeutics**, v. 31, n. 6, p. 1234-1243, 2009.

KIM, J. N.; OH, J. J.; PARK, D. S.; HONG, Y. K.; YU, Y. D. Influence of alcohol on phosphodiesterase 5 inhibitors use in middle-to old-aged men: a comparative study of adverse events. **The journal of sexual medicine**, v. 7, p. 425-432, 2019.

LA FUENTE, J.; ESTEVÃO, L.; SOARES, J.; ALCINO, O.; PIMENTA, A. A família das fosfodiesterases. **Acta Urológica Portuguesa**, v. 18, p. 17-21, 2001.

LEAL, G. V.; TERRA JUNIOR, A. T. T. Inibidores da enzima fosfodiesterase-5 (PDE-5): vale a pena seu uso recreacional?. **Revista científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 1, p. 124-134, 2017.

LEE, C. H.; YOON, J. S.; JI, E.. A case report of cyanopsia after taking sildenafil. **Korean journal of clinical pharmacy**, v. 30, n.1, p. 59-64, 2020.

LUCKE, J. C.; BELL, S. K.; PARTRIDGE B. J.; HALL, W. D. Academic doping or viagra for the brain?. **European Molecular Biology Organization**, v. 12, p. 197-201, 2011.

MARANHÃO, F. P.; DIB, E.; SILVA, C. E. R.; FILHO, W. R. S. Neurite óptica isquêmica devida à dose inédita de sildenafil. **Revista brasileira de neurologia**, v. 51, n. 2, p. 48-52, 2015.

MATTIOLI, G. *Avaliação da eficácia e segurança da tadalafila*. 2018. 54f. Trabalho de conclusão de curso-Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2018.

PAES, A. S. *Estudo das alterações clínicas oftalmológicas e psicofísicas de população masculina relacionadas ao uso de inibidores de fosfodiesterase-5*. 2018. 65f. Dissertação de pós-graduação-Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2018.

PAICK, J.; AHN, T. Y.; CHOI, H. K.; CHUNG, W.; KIM, J. J.; KIM, S. C.; KIM, S. W.; LEE, S. W.; MIN, K. S.; MOON, K. H.; PARK, J. K.; PARK, K.; PARK, N. C.; SUH, J.; YANG D. Y.; JUNG, H. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. **The journal of sexual medicine**, v. 5, p. 2672-2680, 2008.

PASOS, D. C. M. *Conocimientos, Actitudes y Prácticas del uso del citrato de Sildenafil y otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en adolescentes de décimo y undécimo grado de los colegios públicos y privados de la ciudad de El Viejo*,

Septiembre 2016. 2016. 52f. Tese- Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. León, 2016.

PEREZ, R. A. F.; HOLGUIN, L. H. **Conocimientos, actitudes y prácticas del uso de potenciadores sexuales em jovens universitarios**. 2018, p. 1-93. Dissertação de doutorado- Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, 2018.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale: Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

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

ROHDEN, F. Vida saudável versus vida aprimorada: tecnologias biomédicas, processo de subjetivação e aprimoramento. **Horizontes antropológicos**, v. 23, n. 47, p.29-60, 2017.

RYBALKIN, S. D.; YAN, C.; BORNFELDT, K. E.; BEAVO, J. A. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. **Circulation Research**, v. 93, p.280-291, 2003.

SILVA, A. O.; MONTEIRO, A. B. Inibidores da fosfodiesterase 5, benefícios e riscos: uma revisão. **Journal of biology & pharmacy and agricultural management**, v. 15, n. 2, p. 98-110, 2019.

SILVA, S. L. F. G. *Neuropsicofisiologia do desejo sexual: alguns aspectos da regulação funcional da motivação sexual*. 2011. 119f. Monografia-Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2011.

SCAGLIONE, F.; DONDE, S.; HASSAN, T. A.; JANNINI, E. A. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: pharmacology and clinical impact of the sildenafil citrate orodispersible tablet formulation. **Clinical Therapeutics**, p. 1-8, 2017.

SCHEFFER, J. D.; ANDREATA, O. P. O uso de estimulantes de ereção pela população jovem. **Revista brasileira de sexualidade humana**, v. 26, p. 23-30, 2015.

SIMOPOULOS, E. F.; TRINIDAD, A. C. Male erectile dysfunction: integrating psychopharmacology and psychotherapy. **General hospital Psychiatry**, v. 35, p. 33-38, 2013.

TEIXEIRA JÚNIOR, D. S.; PIMENTEL, S. F. D.; RODRIGUES, R. L. A. Perfil sócio-econômico dos consumidores de medicamentos para disfunção erétil. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 43, p. 522-529, 2019.

VEIGA, C. R. P.; VEIGA, C. P.; CORSO, J. M.; FILHO, E. L. S. 12 Anos de viagra: que lições podem ser tiradas dos direitos de propriedade intelectual no mercado de disfunção erétil?. **Anpad**, p. 1-16, Rio de Janeiro, 2012.

VILELA, V. R.; COMAR, J. F.; PERALTA, R. M.; BRACH, A. Inibidores da fosfodiesterase tipo 5: conceitos e uso terapêutico. **Revista de saúde e biologia**, v. 11, n. 3, p. 45-51, 2016.

WANNMACHER, L. Sildenafil: mais potencial do que potência?. In: **Uso racional de medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, v. 3, n. 6, p. 1-6, 2006.

WRIGHT, P. J. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. **International journal of clinical practice**, v. 60, n. 8, p. 967-975, 2006.

ZUCCHI, A.; COSTANTINI, E.; SCROPPO, F.I.; SILVANI, M.; KOPA, Z.; ILLIANO, E.; PETRILLO, M. G.; CARI, L.; NOCENTINI G. The first-generation phosphodiesterase 5 inhibitors and their pharmacokinetic issue. **Andrology**, v. 7, p. 804-817, 2019.