



LUCIANA PRATS BRANCO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA  
5-FOSFODIESTERASE (SILDENAFIL, TADALAFIL E  
VARDENAFIL) PARA O TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO  
SEXUAL EM HOMENS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA.  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

**Santos**

**2024**



LUCIANA PRATS BRANCO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA  
5-FOSFODIESTERASE (SILDENAFIL, TADALAFIL E  
VARDENAFIL) PARA O TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO  
SEXUAL EM HOMENS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA.  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada ao Programa Stricto Sensu de Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos, para obtenção de título de Mestre.

**Orientadora:** Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco

**Santos**

**2024**

## FICHA CATALOGRÁFICA - BIBLIOTECA DA UNIMES

Bibliotecário: Vanessa Laurentina Maia– CRB-871/97

B816e BRANCO, Luciana Prats

Eficácia e segurança dos Inibidores da 5-fosfodiesterase (Sildenafil, Tadalafil e Vardenafil) para o tratamento de Disfunção Sexual em homens com Esclerose Múltipla. Revisão Sistemática e Metanálise. / Luciana, Prats Branco – Santos, 2024.

68 f

Orientador Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco.

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada ao Programa Stricto Sensu de Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos, 2024.

1. Esclerose Múltipla. 2. Disfunção Sexual. 3. Inibidores da 5-fosfodiesterase. 4. Revisão Sistemática. 5. Medicina baseada em evidências. I. Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

CDD:616.834

Título em inglês: Efficacy and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil) for treating sexual dysfunction in men with multiple sclerosis. Systematic review and meta-analysis.

Keywords:

- Multiple sclerosis
- Sexual dysfunction
- Phosphodiesterase 5 inhibitors
- Systematic review
- Evidence-based medicine.

Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

Banca examinadora: Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco

Profa. Dra. Andréa de Carvalho Anacleto Ferrari de Castro

Profa. Dra. Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana

Data da defesa: 26/09/2023



**Universidade Metropolitana de Santos**  
**Mantida pelo Centro de Estudos Unificados Bandeirante**

**FUNDADORA**

Prof<sup>ª</sup>. Rosinha Garcia de Siqueira Viegas

**REITORIA**

Prof<sup>ª</sup>. Renata Garcia de Siqueira Viegas

**Pró-Reitora Acadêmica**

Prof<sup>ª</sup>. Elaine Marcílio Santos

**Pró-Reitor Administrativo**

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas Júnior

**Direção Acadêmica**

**Coordenador do Programa de Mestrado de Saúde e Meio Ambiente**

Prof. Gustavo Duarte Mendes

## **PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

### **BANCA EXAMINADORA E ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL**

A sessão de qualificação da dissertação de mestrado profissional intitulada de “EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE (SILDENAFIL, TADALAFIL E VARDENAFIL) PARA O TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO SEXUAL EM HOMENS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”, da discente LUCIANA PRATS BRANCO, orientada pela Profa. Dra. ANA LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO, foi realizada na data abaixo informada em formato *online* via plataforma Zoom, tendo a candidata cumprido, previamente, todas as exigências regimentais do Programa de Stricto Sensu de Saúde e Meio Ambiente, de acordo com a secretaria de pós-graduação da instituição. Realizada a apresentação da dissertação e arguição da candidata, os membros da banca em reunião fechada deliberam e emitiram parecer abaixo.

<b>Banca examinadora:</b>	<b>Resultado:</b>	<b>Assinatura</b>
Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco	<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	
Profa. Dra. Andréa de Carvalho Anacleto Ferrari de Castro	<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	
Profa. Dra. Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana	<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	

Homologação do resultado pelo presidente da banca examinadora:

Aprovado  Reprovado

---

**Presidente da banca examinadora**

**Data da defesa:** 26/09/2023

**PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA  
UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

**FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DO PRODUTO**

Título da dissertação: “Eficácia e segurança dos inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, tadalafil e vardenafil) para o tratamento da disfunção sexual em homens com Esclerose Múltipla. Revisão sistemática e Metanálise.”

Linha de Pesquisa: Vigilância Epidemiológica, Sanitária e Doenças em Cidades Litorâneas com atividade portuária e petroquímica

Produto gerado: Vídeo informativo: Disfunção Sexual em Homens com Esclerose Múltipla, vamos abordar este tema? (Anexo 5)

*Relevância/Utilidade:* Material desenvolvido com a finalidade de encorajar médicos, não especialistas em saúde sexual mas que lidam com pacientes homens portadores de EM, a questionarem sobre a saúde sexual de seus pacientes para que possamos, com a contribuição destes médicos, identificar os casos de disfunção sexual desta população e assim incentivar mais pesquisas sobre o tratamento neste grupo de pacientes.

## Classificação da Produto

<b>Critério</b>	<b>Justificar</b>
Inserção social e econômico	Com o conhecimento da prevalência de disfunção sexual nos homens com EM e seu impacto na qualidade de vida, novas pesquisas sobre o tema poderão ser encorajadas a fim de fornecer literatura substancial para o tratamento da disfunção sexual em homens nesta população.
Impacto – realizado	Médio.
Impacto – potencial	Médio.
Aplicabilidade - Abrangência realizada	Média abrangência.
Aplicabilidade - Abrangência potencial	Alta abrangência.
Aplicabilidade – Replicabilidade	Facilmente reprodutível.
Inovação	Produção com médio teor inovativo.
Complexidade	Produção de média complexidade.

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais Nilton Luiz Branco e Nora Maira P. Branco*

*Ao meu esposo Bernardo M. Chiesa*

*Ao meu filho Octávio B. Chiesa.*



## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço a minha família, amigos e professores, em especial a Dra Yara Dadalti Fragoso (em memória), por todo o apoio e compreensão durante o percurso deste trabalho. Deixo aqui registrada minha imensa gratidão a todos.

A minha orientadora Profa Dra Ana Luiza Cabrera Martimbianco pela paciência, generosidade e ensinamentos dedicados ao projeto e a mim.

A instituição Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES.

FICHA CATALOGRÁFICA - BIBLIOTECA DA UNIMES	3
BANCA EXAMINADORA E ATA DE DEFESA	5
FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DO PRODUTO	6
DEDICATÓRIA	8
AGRADECIMENTOS	9
SUMÁRIO	10
LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE ANEXOS	14
RESUMO	15
ABSTRACT	16
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
3. OBJETIVOS	26
4. HIPÓTESE	26
5. MÉTODOS	27
5.1. Pergunta da pesquisa	27
5.2. Critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos	27
5.3. Busca pelos estudos	30
5.4. Seleção de estudos	31
5.5. Extração dos dados dos estudos incluídos	31
5.6. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	32
5.7. Síntese dos resultados	32
5.8. Análise de heterogeneidade	33
5.9. Análises adicionais	33
5.10. Avaliação da certeza da evidência	34
6. RESULTADOS	35
6.1. Resultados da busca	35
6.2. Características dos estudos incluídos	36
6.3. Avaliação da qualidade metodológica	38
6.4. Síntese dos resultados dos estudos incluídos	39
6.5. Avaliação da certeza da evidência	44
7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÃO	48
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
10. ANEXOS	53

## LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

EM - Esclerose múltipla

SNC - Sistema nervoso central

RM - Ressonância Magnética

LCR - Líquido cefalorraquidiano

ECR - Ensaios clínicos randomizados

IIEF - *International Index of Erectile Function*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*

SEP - *Sexual Encounter Profile*

MSQOL-54 - *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*

LILACS - *Latin American & Caribbean Health Sciences Literature*

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

EMBASE - *Excerpta Medica dataBASE*

RoB - *Risk of bias*

RevMan 5.4 - *Review Manager 5.4 software*

EDITS: *Erectile Dysfunction Inventory of Treat*

SFQ - *Sexual Function Questionnaire.*

RR - Risco Relativo

DM - Diferença das Médias

IC - Intervalo de Confiança

Chi<sup>2</sup> - Qui-quadrado

## LISTA DE FIGURAS

---

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.

**Figura 2.** Resumo do risco de viés dos estudos incluídos para cada domínio, de acordo com o julgamento dos autores da revisão.

**Figura 3.** Metanálises avaliando a segurança (risco de eventos adversos) do sildenafil, em comparação com o placebo.

## LISTA DE TABELAS

---

**Tabela 1.** Critérios revisados de McDonald 2017 para o diagnóstico de Esclerose Múltipla.

**Tabela 2.** Principais características dos estudos incluídos.

**Tabela 3.** Melhoria da função erétil, conforme medido usando o questionário do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF).

**Tabela 4.** Melhoria das avaliações gerais, comparando sildenafil *versus* placebo.

**Tabela 5.** Tabela de resumo dos achados – abordagem GRADE.

**Anexo 1.** Recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *checklist*

**Anexo 2.** Registro na plataforma PROSPERO

**Anexo 3.** Estratégias de busca

**Anexo 4.** Formulário de extração de dados

**Anexo 5.** Produto gerado

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica que geralmente afeta adultos jovens com probabilidade de serem sexualmente ativos. A disfunção sexual na EM é um sintoma significativo e frequentemente subestimado da doença. O sildenafil, tadalafil e vardenafil são medicamentos inibidores da fosfodiesterase 5 os quais revolucionaram o tratamento para homens com disfunção erétil. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e segurança destas três drogas para o tratamento da disfunção erétil em homens com EM. Esta revisão foi conduzida seguindo as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e as recomendações do PRISMA *checklist* para qualidade de relato. Foi realizada busca ampla em bases de dados em saúde em 3 de março de 2021 e atualizada em 20 de agosto de 2023, sem restrição por data, idioma ou *status* da publicação, para a inclusão de ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando o uso de inibidores da fosfodiesterase 5 para o tratamento de homens com EM e disfunção erétil. Os desfechos primários avaliados foram a melhora da função erétil, eventos adversos graves e melhora da qualidade de vida. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias*, e a certeza do conjunto da evidência, pelo sistema GRADE. Quando possível (estudos homogêneos e dados disponíveis), os resultados dos estudos incluídos foram agrupados e sumarizados em metanálise. Foram identificados 3 ECR, publicados entre 2004 e 2010, envolvendo 441 participantes. Os resultados mostraram que tanto o sildenafil quanto o vardenafil parecem melhorar a disfunção erétil em homens com EM quando comparados ao placebo ( $p < 0,0001$ , dados numéricos não apresentados no estudo para cálculo da estimativa). Em relação à segurança, apesar da maior ocorrência de eventos adversos com o sildenafil evidenciada na metanálise, esta estimativa é imprecisa devido ao pequeno tamanho da amostra e amplo intervalo de confiança (RR 1,50; IC 95% 0,37 a 6,09;  $p = 0,57$ ). Não foram relatados eventos adversos com o uso do vardenafil. Não foram identificados estudos com o uso do taladafil. Com base na abordagem GRADE, a certeza do conjunto da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, imprecisão dos resultados e heterogeneidade substancial entre os estudos. Considerando a importância clínica desta questão, mais ECR com boa qualidade devem ser realizados para auxiliar na tomada de decisão. (PROSPERO sob n° CRD42021245135).

**Palavras chaves:** Esclerose múltipla, Disfunção erétil, Inibidores da fosfodiesterase 5, Revisão sistemática, Medicina baseada em evidências.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disease that usually affects young adults who are likely to be sexually active. Sexual dysfunction in MS is a significant and often underestimated symptom of the disease. Sildenafil, tadalafil, and vardenafil are phosphodiesterase 5 inhibitors that have revolutionized treatment for men with erectile dysfunction. The aim of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of these three drugs for the treatment of erectile dysfunction in men with MS. This review was conducted following the methodological recommendations of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and the PRISMA checklist recommendations for reporting quality. A broad search of health databases was performed on March 3, 2021, and updated on August 20, 2023, without restriction by date, language, or publication status, to include randomized controlled trials (RCTs) evaluating the use of phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of men with MS and erectile dysfunction. The primary outcomes evaluated were improvement in erectile function, serious adverse events, and improvement in quality of life. The risk of bias of the included studies was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool, and the certainty of the evidence set was assessed using the GRADE system. When possible (homogeneous studies and available data), the results of the included studies were pooled and summarized in a meta-analysis. Three RCTs were identified, and published between 2004 and 2010, involving 441 participants. Results showed that both sildenafil and vardenafil appear to improve erectile dysfunction in men with MS when compared to placebo ( $p < 0.0001$ , numerical data not presented in the study for estimation calculation). Regarding safety, despite the higher occurrence of adverse events with sildenafil evidenced in the meta-analysis, this estimate is imprecise due to the small sample size and wide confidence interval ((RR 1,50; IC 95% 0,37 to 6,09;  $p = 0,57$ )). No adverse events have been reported with the use of vardenafil. No studies were identified with the use of tadalafil. Based on the GRADE approach, the certainty of the body of evidence was rated very low due to methodological limitations, imprecision of results, and substantial heterogeneity between studies. Considering the clinical importance of this issue, more RCTs with good quality should be performed to aid decision-making. (PROSPERO under No. CRD42021245135).

**Keywords:** Multiple sclerosis, Erectile dysfunction, Phosphodiesterase 5 inhibitors, Systematic review, Evidence-based medicine.



## 1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica desmielinizante autoimune crônica provocada por mecanismos inflamatórios e degenerativos que comprometem a bainha de mielina que reveste os neurônios das substâncias branca e cinzenta do sistema nervoso central (SNC). O comprometimento desta estrutura, chamado desmielinização, causa lesões que podem progredir durante o tempo e se disseminar para outras áreas do SNC, deixando sequelas <sup>1</sup>. Afetam com maior frequência os adultos jovens entre 20 e 40 anos. O aspecto epidemiológico da EM inclui fatores genéticos e ambientais complexos, com uma base autoimune e neurodegenerativa <sup>2</sup>.

Seu diagnóstico é feito atualmente através dos critérios revisados de McDonald de 2017 os quais foram uma evolução dos critérios anteriores de Poser (1983) e McDonald (2001, 2005 e 2010). Os critérios atuais representam a mais recente evolução no diagnóstico da EM e foram projetados para serem mais sensíveis e flexíveis. Eles permitiram o diagnóstico mais precoce e preciso e simplificaram a avaliação das lesões do SNC através da Ressonância Magnética (RM), enfatizando a importância da disseminação das lesões no espaço e no tempo. A “disseminação no espaço” é entendida como os sintomas em diferentes regiões do corpo que pode ser definida como a presença de lesões típicas da EM distribuídas em mais de uma localização no sistema nervoso central. A “disseminação no tempo” é definida como o desenvolvimento ou aparecimento de novas lesões no SNC ao longo do tempo demonstrada por um surto clínico adicional ou por imagem (RM) ou pela presença de alterações específicas no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). Essas atualizações nos critérios têm contribuído para uma melhor compreensão e tratamento da Esclerose Múltipla <sup>3</sup>.

Apesar de diversos tratamentos eficazes e seguros atualmente em uso para EM o diagnóstico precoce, a indicação correta de cada medicação, e da eventual troca ou

escalonamento de terapias são essenciais para o controle da doença <sup>1</sup>. Incapacidade acumulada e sequelas acontecem por surtos autoimunes e por degeneração, sendo os sintomas tipicamente de origem motora, sensitiva, visual, cognitiva, de coordenação, de função gênito-urinária, e de coordenação. Estes pacientes adultos jovens com EM sofrem diversos tipos de impacto em suas vidas pessoais e profissionais <sup>2</sup>.

A disfunção sexual em pacientes com EM é um sintoma significativo e frequentemente subestimado da doença, afetando 50-90% dos homens e 40-80% das mulheres <sup>4</sup>. A maioria dos estudos atribui a causa da disfunção sexual diretamente à fisiopatologia da EM. Outros, levantam a importância da questão psicológica associada à doença, concluindo-se que a etiologia da disfunção sexual nesta população é mista <sup>5</sup>.

As poucas publicações existentes sobre este tópico constantemente referem-se à alta frequência de distúrbios das funções sexuais em homens com EM e seu impacto no que tange às questões psicossociais da EM <sup>7</sup>. Sendo assim, a gestão da disfunção erétil em jovens com EM proporcionará uma melhor qualidade de vida e a chance de constituir uma família <sup>6</sup>.

O sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em 1998 e revolucionou o tratamento para homens com disfunção erétil <sup>8</sup>. Posteriormente, tadalafil e vardenafil foram introduzidos para o mesmo propósito <sup>9-11</sup>. Estas drogas mostraram-se eficazes e relativamente seguras e têm sido usadas em todo o mundo. O uso de farmacoterapia específica para tratamento da disfunção erétil pode restaurar a função sexual em homens com EM, melhorando sua qualidade de vida.

Contudo, poucos estudos têm sido publicados a este respeito, e um mapeamento desta literatura é importante para identificar evidências científicas confiáveis sobre a eficácia e segurança destes medicamentos para o tratamento da disfunção erétil em homens com EM,

para auxiliar na tomada de decisões sobre intervenções que possam contribuir com a restauração da saúde sexual desta população.

Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e segurança de três inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) para o tratamento da disfunção erétil em homens com EM.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A esclerose múltipla, uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central, que afeta predominantemente a população jovem, sendo uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica nesta população <sup>1</sup>. Através de mecanismos de inflamação, gliose e desmielinização em todo o sistema nervoso central, a EM é capaz de comprometer diversas funções neurológicas nestes adultos em idade reprodutiva <sup>3</sup>. Trata-se de uma doença em crescimento de incidência e prevalência por todo o mundo, mesmo nas regiões comumente menos prevalentes <sup>1</sup>. EM afeta cerca de 2,2 milhões de pessoas no mundo, correspondendo a uma prevalência de 30,1 casos para cada 100.000 habitantes, segundo levantamento de 2016. Dados de incidência nos EUA estimam 2 casos para cada 100.000 habitantes-ano em homens e 3,6 casos em mulheres <sup>3</sup>.

No que tange os aspectos clínicos da doença, a EM caracteriza-se por uma ampla gama de sintomas e um prognóstico imprevisível, que frequentemente afetam a qualidade de vida do paciente <sup>13</sup>. Dentre a diversidade de alterações neurológicas causada por esta afecção ao sistema nervoso central, estudos demonstram uma elevada frequência de distúrbios das funções sexuais e seu forte impacto negativo nas questões psicossociais da doença. Dentre os homens com EM de idade inferior a 50 anos, mais da metade apresenta disfunção sexual. Estas alterações, bem como os distúrbios da função do bexiga e cólon, são causados principalmente por danos na região lombossacral da medula espinhal <sup>7</sup>.

A ocorrência das alterações nas funções sexuais depende exclusivamente dos locais de acúmulo das placas no sistema nervoso central. Apesar do entendimento da disfunção sexual na esclerose múltipla ser incompleta, tendo em vista a concomitância de distúrbios da função da bexiga e do esfíncter anal com alterações sexuais, conclui-se pela maioria dos estudos que o envolvimento neurológico da doença tem um efeito direto na fisiologia da resposta sexual <sup>5</sup>.

A afecção das questões sexuais na esclerose múltipla foi reconhecida apenas recentemente como uma importante e precoce manifestação da doença e também identificada como um dos principais fatores estressantes dentre as incapacidades provocadas pela doença. Apesar dos estudos focados na disfunção sexual em pacientes com EM serem limitados, os dados encontrados na literatura deixam claro que problemas sexuais ocorrem precocemente no curso da doença e que são comuns nos dois sexos. A impotência masculina é frequentemente referida pelos pacientes como um sintoma presente da doença e 90% dos homens relataram alteração no seu desempenho sexual <sup>7</sup>.

A disfunção erétil é definida pela *Fourth International Consultation on Sexual Medicine* como a “incapacidade consistente ou recorrente de atingir e manter a ereção peniana suficiente para a satisfação sexual” <sup>14</sup>. Trata-se de uma condição médica prevalente e que tem um impacto negativo na qualidade de vida e auto-estima das pessoas afetadas, além de potencialmente comprometer os relacionamentos conjugais <sup>11</sup>. Dentre as suas principais causas, pode-se citar as neurológicas, psicológicas ou endocrinológicas <sup>8</sup>.

A prevalência da disfunção erétil aumenta com a idade e afeta cerca de 31% dos homens entre 50 e 59 anos. Ao longo dos anos, muitos tratamentos para disfunção erétil foram propostos e testados, mas apenas em 1983 que o Dr. Giles Brindley demonstrou que agentes farmacológicos eram capazes de causar ereções. Três anos depois, a indústria farmacêutica iniciou pesquisas que levaram à descoberta e desenvolvimento da droga Sildenafil (aprovado apenas em 1998 pelo FDA com o nome de Viagra<sup>®</sup> (Pfizer Inc) para o tratamento oral de disfunção erétil), uma medicação prescrita inicialmente para o tratamento de angina, que atuou como um inibidor seletivo e potente da Fosfodiesterase 5 no músculo liso vascular, induzindo ereções espontâneas ou noturnas. A aprovação do sildenafil marcou uma nova era no campo da saúde sexual masculina <sup>8</sup>. Posteriormente, as drogas tadalafil e

vardeafil foram introduzidas no mercado para o mesmo propósito <sup>9,10</sup>. Estas medicações mostraram-se eficazes e relativamente seguras e têm sido usadas em todo o mundo <sup>11</sup>.

O uso de farmacoterapia específica para tratamento da disfunção erétil tem o potencial de restaurar a função sexual em homens com EM, melhorando sua qualidade de vida. Para isso, mais estudos clínicos de qualidade precisam ser conduzidos para auxiliar na tomada de decisões e desenvolvimento de intervenções que contribuam na restauração da saúde sexual desta população.

### **Uso de revisões sistemáticas na tomada de decisão em saúde**

A medicina baseada em evidências (MBE) traz princípios e metodologias, dentre eles, conceitos de hierarquia de evidências, metanálises, intervalos de confiança e desenho do estudo, que norteiam as tomadas de decisão dos profissionais de saúde <sup>15</sup>.

Considerando a necessidade de respostas rápidas para a tomada de decisão em saúde e a numerosa quantidade de informação publicada na literatura científica, as pesquisas clínicas precisam ser mapeadas e seus resultados sintetizados para que possam nortear as recomendações em saúde e a formulação de políticas. Os princípios da saúde baseada em evidências (SBE) têm sido amplamente disseminados nas últimas décadas, e envolvem o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis para auxiliar profissionais, gestores de políticas e pacientes na tomada de decisões sobre os cuidados em saúde. Trata-se de garantir que, quando essas decisões forem tomadas, elas sejam embasadas em evidências científicas confiáveis e atuais <sup>16-19</sup>.

Atualmente é fundamental que todos os envolvidos nas decisões em saúde tenham competência para analisar o nível de evidência e a qualidade dos estudos que sustentam as

recomendações, diretrizes clínicas e *guidelines*, e consigam definir seu grau de confiabilidade<sup>20</sup>.

Os pilares da SBE estão pautados nas seguintes de competências essenciais: (a) elaborar uma pergunta de pesquisa, (b) identificar o desenho de estudo científico mais adequado para respondê-la, (c) estruturar a estratégia de busca na literatura para encontrar essa evidência, (d) avaliá-la criticamente, e (e) interpretar seus achados e sua aplicabilidade no cenário clínico <sup>21</sup>.

O estudo de maior nível de evidência para a tomada de decisão em saúde é a revisão sistemática. Trata-se de um método transparente e rigoroso para identificar, sintetizar, avaliar criticamente e agrupar os resultados de todos os estudos primários adequados para responder a uma pergunta de interesse <sup>22</sup>.

A revisão sistemática busca reunir, através de critérios preestabelecidos, todos os ensaios que se encaixam a fim de responder uma questão clínica específica. Ainda, procura minimizar erros e apresentar resultados confiáveis, usando um método sistemático e explícito, de modo a auxiliar na tomada de decisões. Quando a revisão recorre à análise estatística, dá-se o nome de metanálise <sup>23</sup>. A metanálise é uma síntese quantitativa que permite a combinação estatística dos resultados de estudos semelhantes identificados pela revisão sistemática, ou seja, estudos que avaliaram a mesma pergunta de pesquisa, e fornece uma única estimativa, reduzindo o erro aleatório e aumentando a precisão <sup>22</sup>.

Os estudos controlados randomizados (ECR) são considerados “padrão-ouro” para a avaliação de tratamentos e servem como referência para a tomada de decisão por médicos e profissionais da saúde; portanto, a qualidade desses estudos é de grande importância <sup>24</sup>. O relatório de um ensaio clínico randomizado (ECR) deve transmitir ao leitor, de forma transparente, por que o estudo foi realizado e como foi conduzido e analisado. Para avaliar os pontos fortes e limitações de um ECR, os leitores precisam e merecem conhecer a qualidade

de sua metodologia. Além disso, relatórios inadequados beiram a falta de ética prática quando resultados tendenciosos recebem falsa credibilidade <sup>25</sup>.

Um ensaio clínico randomizado é um estudo prospectivo em humanos comparando o efeito e o valor de uma intervenção contra um controle. Devem ser considerados quando há incerteza sobre o efeito de uma exposição ou tratamento e quando a exposição pode ser modificada no estudo. Em ECR, um tratamento ou procedimento pode ser comparado a nenhum tratamento, a uma terapêutica semelhante (mesma classe de drogas), com um placebo ou a uma norma preexistente de acompanhamento. ECR são realizados sob condições controladas para garantir que a hipótese do estudo seja testada de forma reprodutível <sup>26</sup>.

Diante do crescente número de estudos clínicos primários publicados sobre os possíveis tratamentos para EM, faz-se necessário realizar o mapeamento, avaliação da qualidade metodológica e síntese dos resultados por meio de uma revisão sistemática com adequado rigor metodológico, para auxiliar na tomada de decisão sobre o tratamento da disfunção erétil em homens com EM.



### **3. OBJETIVOS**

Avaliar a eficácia (melhora da função erétil e qualidade de vida) e a segurança (eventos adversos) de três inibidores de fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) para o tratamento da disfunção erétil em homens com EM.

### **4. HIPÓTESE**

O tratamento para disfunção erétil com os inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, tadalafil e vardenafil) melhora a função erétil e a qualidade de vida dos homens com EM, quando comparado ao placebo. Além disso, o uso desta classe de medicação nesta população é seguro (em relação aos eventos adversos), quando comparado ao placebo.

## 5. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* <sup>27</sup> e as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist* (**Anexo 1**) para garantir a qualidade do relato <sup>28</sup>. O projeto foi registrado de forma prospectiva na plataforma PROSPERO sob o número CRD42021245135 (**Anexo 2**).

### 5.1. Pergunta da pesquisa

Os inibidores de fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) são eficazes e seguros para o tratamento de disfunção erétil em homens com EM?

P (população) = homens com diagnóstico de EM;

I (intervenção) = sildenafil, tadalafil e/ou vardenafil;

C (controle) = placebo, não tratamento, outros tratamentos;

O (“*outcomes*” - desfechos) = melhora da função erétil, eventos adversos, qualidade de vida.

### 5.2. Critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos

#### *Tipos de estudo*

Foram incluídos ensaios controlados randomizados (ECR) com desenho paralelo ou *crossover*. Caso ECR *crossover* fossem identificados, apenas a primeira fase de análise do estudo seria considerada.

## Participantes

Os participantes foram adultos do sexo masculino (idade maior que 18 anos) com diagnóstico de EM de acordo com os critérios específicos de McDonald 2001<sup>29</sup> (revisados em 2005<sup>30</sup>, 2010<sup>31</sup> e 2017<sup>3</sup>), conforme **Tabela 1**, que haviam experimentado disfunção erétil.

**Tabela 1.** Critérios revisados de McDonald 2017, para o diagnóstico de Esclerose Múltipla

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"><li>● <math>\geq 2</math> surtos</li><li>● evidência clínica de <math>\geq 2</math> lesões</li></ul> ou <ul style="list-style-type: none"><li>● <math>\geq 2</math> surtos</li><li>● história clínica objetiva de lesão em sítio anatômico distinto</li></ul>	Nenhum.
<ul style="list-style-type: none"><li>● <math>\geq 2</math> surtos</li><li>● evidência clínica de 1 lesão</li></ul>	Disseminação espacial demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"><li>● <math>\geq 1</math> lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no CNS (periventricular, justacortical, infratentorial, ou medula espinhal); ou</li><li>● Evento clínico adicional sugestivo de lesão em outro local do sistema nervoso central</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● 1 surto</li><li>● evidência clínica de <math>\geq 2</math> lesões</li></ul>	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"><li>● Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio;ou</li><li>● Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de gadolínio em RM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RM de base</li></ul> ou

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detecção de bandas oligoclonais específicas no líquido</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 surto</li> <li>• evidência clínica de uma lesão (CIS)</li> </ul>	<p>Disseminação no espaço e no tempo, demonstradas por:</p> <p>Disseminação no espaço:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no CNS (periventricular, justacortical, infratentorial, ou na medula espinhal); ou</li> <li>• Aguardar pela ocorrência de um surto que afete uma área diferente no SNC</li> </ul> <p>Disseminação no tempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio; ou</li> <li>• Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de gadolínio em RM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RM de base</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detecção de bandas oligoclonais específicas no líquido</li> </ul>
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	<p>1 ano de progressão de doença (retro e prospectivamente determinada) mais 2 de 3 dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidência de disseminação espacial no cérebro, com base em <math>\geq 1</math> lesão em T2, nas regiões típicas de EM (periventricular, justacortical ou infratentorial)</li> <li>• Evidência de disseminação espacial na medula espinhal, com base em <math>\geq 2</math> lesões em T2 na medula espinhal</li> <li>• Evidência de bandas oligoclonais por focalização isoeletrica e/ou aumento do índice IgG</li> </ul>

### *Intervenções*

Foram incluídos ECR avaliando um dos três inibidores de fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil ou vardenafil) como braço de comparação, independentemente da dose e duração do tratamento. Os comparadores considerados foram placebo, nenhum tratamento, outra terapia medicamentosa ou a comparação entre sildenafil, tadalafil e/ou vardenafil.

## *Desfechos*

### Desfechos primários

- Melhora da função erétil, mensurada por escalas validadas ou por meio de questionários como o questionário do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) <sup>32</sup> e/ou o diário de Perfil de Encontro Sexual (SEP) <sup>33</sup>.
- Eventos adversos graves (aqueles associados a morte, hospitalização e/ou incapacidade)

### Desfechos secundários

- Qualidade de vida, mensurada por escalas validadas, como o instrumento *Short Form-36* (SF-36)<sup>34</sup> e *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54)<sup>35</sup>
- Quaisquer eventos adversos menores, como dor de cabeça, rubor ou distúrbio visual.

## **5.3. Busca pelos estudos**

Foi realizada uma estratégia de busca em cada uma das seguintes bases de dados eletrônicas em 10 de maio de 2021 e atualizada em 20 de agosto de 2023:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);
- Embase (via Elsevier);
- Cochrane Library/ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Wiley);
- Literatura Latino-Americana & Caribe de Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS);
- PsycINFO (via EBSCO).

Além da busca em plataformas de literatura cinzenta (Opengrey (<https://opengrey.eu>) – DANS EASY Archive) e de ensaios clínicos em andamento (<https://clinicaltrials.gov>). Também foi realizada busca manual nas listas de referência de estudos considerados relevantes. Não foram utilizadas restrições na data, idioma ou estado de publicação (estudos publicados, não publicados, publicados como resumos de congresso ou estudos em andamento). As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados estão apresentadas no **Anexo 3**.

#### **5.4. Seleção de estudos**

Dois revisores independentes realizaram o processo de seleção dos estudos por meio da triagem dos títulos e resumos das referências identificadas com as estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>)<sup>36</sup>. Os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados e avaliados em texto completo para confirmar a elegibilidade. Um terceiro revisor foi consultado no caso de discordância entre os revisores com relação à inclusão ou exclusão de algum estudo.

#### **5.5. Extração dos dados dos estudos incluídos**

Após discussão e consenso sobre a inclusão ou não de estudos na revisão, dois revisores realizaram, de maneira independente, a extração dos dados de cada ensaio clínico incluído em formulários padronizados de coleta (**Anexo 4**), que compreendeu as seguintes informações: autor e ano de publicação, país, características dos participantes (idade, tipo de EM, estágio da doença e experiência de disfunção erétil), detalhes das intervenções e comparadores (dose, duração do tratamento e co-intervenções), detalhes dos resultados (desfechos analisados, ferramentas de mensuração dos desfechos e período de avaliação), e as fontes de financiamento do estudo. .

## 5.6. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Dois revisores avaliaram independentemente os estudos incluídos com relação à qualidade metodológica e risco de viés, utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (tabela RoB)<sup>27</sup>, composta por sete domínios: geração de sequência de randomização, sigilo da alocação, mascaramento dos participantes e equipe, mascaramento dos avaliadores dos desfechos, dados incompletos dos desfechos, relato seletivo dos desfechos e outras possíveis fontes de viés. A avaliação para os domínios relacionados ao mascaramento foi realizada por desfecho, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>27</sup>.

O julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados envolve a classificação em três categorias: (1) baixo risco de viés, quando o domínio descrito pelo estudo for considerado adequado; (2) alto risco de viés, quando o domínio descrito pelo estudo for considerado inadequado e (3) risco de viés incerto, quando o estudo apresentar informações insuficientes para o julgamento. Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores.

## 5.7. Síntese dos resultados

Quando possível (estudos homogêneos e dados disponíveis), os resultados dos estudos foram agrupados e sumarizados na forma de gráficos do tipo floresta (*forest plot*) (síntese quantitativa ou metanálise), gerados pelo *Review Manager* versão 5.4.1, com modelos de efeito aleatório. Para os dados dos desfechos dicotômicos, foi calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para os dados dos desfechos contínuos, foi calculada a diferença das médias (DM) com IC de 95%. Se os dados de um desfecho agrupado em metanálise utilizaram diferentes escalas de avaliação ou escores, foi calculada a

diferença média padronizada (DMP) com IC de 95%<sup>27</sup>. Para os desfechos nos quais não foi possível realizar a análise quantitativa, os resultados dos estudos individuais foram apresentados de forma narrativa (síntese qualitativa). Os autores dos estudos incluídos foram contatados para esclarecimento de dúvidas e fornecimento de dados quantitativos.

## **5.8. Análise de heterogeneidade**

A presença de heterogeneidade estatística entre os estudos foi realizada por meio da estatística  $I^2$ , considerando valores de  $I^2$  superiores a 50% como existência de heterogeneidade substancial entre os estudos dentro de uma mesma metanálise. Na presença de heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 > 50\%$ ), as diferenças entre os estudos foram exploradas com o objetivo de investigar as potenciais causas para a heterogeneidade<sup>27</sup>.

## **5.9. Análises adicionais**

### *Análises de subgrupos e sensibilidade*

Planejamos realizar análises de subgrupos de acordo com o tipo de esclerose múltipla, a gravidade da doença e diferentes doses de inibidores da 5-fosfodiesterase. Além de análises de sensibilidade, excluindo estudos classificados como de alto risco de viés. No entanto, nenhuma análise de subgrupo ou de sensibilidade pôde ser realizada, devido à falta de dados dos estudos incluídos.

### *Avaliação de viés de publicação*

A avaliação do viés de publicação foi planejada para ser realizada por meio de inspeção visual de gráficos de funil, em caso de metanálises com pelo menos 10 estudos.



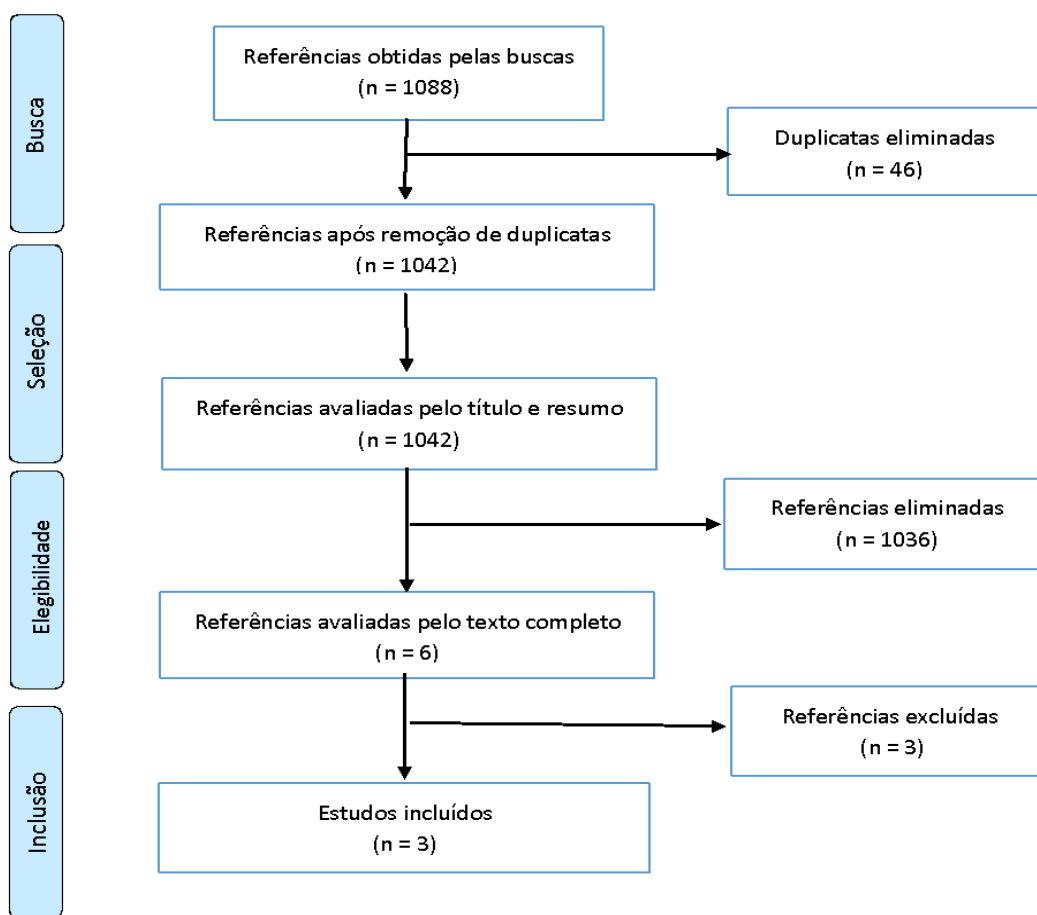
### **5.10. Avaliação da certeza da evidência**

A certeza do conjunto de evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*)<sup>37</sup>, por dois revisores independentes. A avaliação foi realizada por meio da plataforma GRADEpro GDT<sup>38</sup>, considerando os domínios estabelecidos pelo GRADE: limitações metodológicas, imprecisão, heterogeneidade, evidências indiretas e viés de publicação. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa, baixa, moderada ou alta para cada desfecho. A tabela de resumo dos achados (*Summary of findings table – SoF*) foi utilizada para sumarizar a certeza da evidência obtida a partir da análise dos estudos incluídos.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 1.088 referências e, após a remoção de 46 duplicatas, 1.036 foram excluídas por meio da avaliação do título e do resumo. Seis estudos foram analisados em texto completo e três foram excluídos pois não eram ensaios clínicos randomizados (ECR) (ensaios clínicos comparativos não randomizados)<sup>39-41</sup>. Assim, três ECR foram incluídos nesta revisão sistemática (**Figura 1**).



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.

## 6.2. Características dos estudos incluídos

Foram incluídos três ECR, sendo um do tipo *crossover*; publicados entre 2004 e 2010. Um total de 441 homens com EM e disfunção erétil, com idades entre 40 e 46 anos, foram avaliados. Dois ECR<sup>42-43</sup> avaliaram a eficácia e segurança do sildenafil no tratamento da disfunção sexual, e um ECR avaliou o vardenafil<sup>44</sup>. Todos compararam o medicamento ao placebo.

Os critérios de exclusão definidos nos ECR foram: deformidades anatômicas genitais, comprometimento cognitivo grave no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (26 ou mais), uso prévio de qualquer inibidor da fosfodiesterase 5 disponível, uso de medicamentos psicotrópicos, diagnóstico de dependência de álcool e/ou drogas ou qualquer anormalidade hematológica, renal ou hepática. A **Tabela 2** apresenta as principais características dos estudos incluídos.

**Tabela 2.** Principais características metodológicas dos estudos incluídos.

Estudo/ ano/ país	Tipo de estudo	Participantes	Intervenção	Comparativos	Desfechos de interesse	Segui- mento	Fontes de financia- mento
Fowler 2004  EUA e Europa (20 lugares)	ECR	n = 217 homens Idade média: 46 anos duração da EM: 1.1 a 46.4 anos Média de duração da DE: 5.7 anos	Sildenafil (n = 104) 1 h antes da atividade sexual, uma vez ao dia, por 12 semanas (50 mg inicial, ajustando para 25 ou 100 mg baseado na resposta terapêutica)	Placebo (n = 113) mesmo regime	<i>Função sexual</i> (IIEF - respostas de 1 a 5, sendo o maior, melhor)  <i>Eventos adversos</i>  <i>Questões gerais</i> <i>de eficácia 1, 2 e</i> <i>3</i> (respostas de 1 a 5, sendo o maior, melhor)	12 semanas	Pfizer Inc.

					<i>Qualidade de vida</i> (Life Satisfaction Checklist e Erection Distress Scale, ambos respostas de 1 a 6, sendo o maior, melhor)		
Safarinejad 2008  Irã	ECR	n = 203 homens Idade entre 40 e 41 anos  Duração da EM: > 5 anos  Duração da DE: > 6 meses	Sildenafil (n = 102) 45 minutos a 2 horas antes da estimulação sexual, pelo menos 24 doses (50 mg inicial, ajustando para 100 mg baseado na resposta terapêutica)	Placebo (n = 101) mesmo regime	<i>Função sexual</i> (IIEF - respostas de 1 a 5, sendo o maior, melhor e diário SEP)  <i>Eventos adversos</i>  <i>Escala de avaliação geral</i>  <i>Qualidade de vida</i>  <i>Satisfação com o tratamento</i> (EDITS index score - respostas de 0 a 100, sendo o maior, melhor)	4 semanas	NR
Sarquella 2010  Espanha	ECR crossover	n = 21 homens Idade média: 43.5 (8.8) anos	Vardenafil (n = NR) Dose NR	Placebo (n = NR)	<i>Função sexual</i> (IIEF - soma dos itens 1 a 5 e 15)  <i>Eventos adversos</i>	4 semanas	NR

EDITS: Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IIEF: International Index of Erectile Function; n: número de participantes; NR: não relatado; ECR: ensaio clínico randomizado; SEP: Sexual Encounter Profile; SFQ: Sexual Function Questionnaire.

### 6.3. Avaliação da qualidade metodológica

A **Figura 2** resume a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Considerando o processo de randomização (viés de seleção), apenas um estudo <sup>42</sup> descreveu adequadamente a geração da sequência aleatória (por meio de programa de computador) e o sigilo da alocação (distribuição da alocação dos participantes feita pelo departamento de farmácia do hospital). Os outros dois estudos <sup>43,44</sup> não forneceram informações suficientes para o julgamento e foram classificados como apresentando risco de viés incerto em ambos os domínios. Os autores foram contatados para maiores esclarecimentos sobre o processo de randomização, porém até a conclusão desta revisão não houve resposta.

O mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos (vieses de performance e detecção) foi descrito em dois estudos duplo-cegos, <sup>42-43</sup> que compararam comprimidos idênticos de sildenafil e placebo, e os desfechos foram mensurados por meio de questionários autorrelatados preenchidos pelos participantes, que não tinham ciência sobre o grupo ao qual foram alocados.

Em relação às taxas de perdas de seguimento/abandono dos participantes (viés de atrito), dois ECR <sup>42-43</sup> foram classificados como apresentando alto risco de viés devido ao desequilíbrio de perdas entre os grupos, com maior número de perdas no grupo tratado com sildenafil. Com relação ao viés de relato seletivo dos desfechos, não foi impossível julgar qualquer um dos estudos incluídos porque nenhum protocolo de registro do ECR estava disponível. Desta forma, os três ECR foram classificados com risco incerto de viés. Por fim, apenas um estudo <sup>43</sup> foi considerado de alto risco de viés em relação a outras fontes de viés. Este estudo foi encontrado apenas como um resumo de congresso e não ficou claro se alguma outra informação foi perdida, por exemplo, as características iniciais dos participantes não foram apresentadas.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fowler 2004	+	+	+	+	-	?	+
Safarinejad 2008	?	?	+	+	-	?	+
Sarquella 2010	?	?	?	?	+	?	-

**Figura 2.** Resumo do risco de viés dos estudos incluídos para cada domínio, de acordo com o julgamento dos autores da revisão.

#### 6.4. Síntese dos resultados dos estudos incluídos

##### 1. Sildenafil *versus* placebo

- *Melhora da função erétil*

Um estudo <sup>43</sup> mostrou que as pontuações gerais do questionário do International Index of Erectile Function [Índice Internacional de Função Erétil] (IIEF) parecem favorecer o grupo sildenafil, em comparação com placebo, após 4 semanas de tratamento (média: 21,8 *versus* 17,4;  $p = 0,04$ ; desvios padrão não foram relatados).

Dois estudos <sup>42,43</sup> utilizaram as respostas às questões do IIEF por domínio, para avaliar a eficácia do sildenafil. As perguntas utilizadas foram "Quando você tentou uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetração?"(Q3) e "Quando você tentou uma relação sexual, com que frequência você conseguiu manter sua ereção depois da penetração?"

(Q4). No entanto, não foi possível agrupar esses resultados na metanálise devido à falta de dados numéricos fornecidos pelo estudo (ausência de desvio padrão). Os resultados de ambos os estudos mostraram que a capacidade de atingir (Q3) e manter ereções (Q4) melhorou em pacientes que receberam sildenafil, em comparação aos que receberam placebo, após 4 a 12 semanas de tratamento. A **Tabela 3** detalha os resultados de cada estudo.

**Tabela 3.** Melhoria da função erétil, mensurada usando o questionário International Index of Erectile Function [Índice Internacional de Função Erétil] (IIEF).

	Fowler 2004 (média/EP)			Safarinejad 2009 (média)		
	<i>Sildenafil</i>	<i>Placebo</i>	<i>p value</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>Placebo</i>	<i>p value</i>
<b>IIEF Q3</b>	4.0 (4.3)	2.4 (2.5)	<0.0001*	2.8	1.8*	0.03*
<b>IIEF Q4</b>	3.9 (2.3)	2.0 (4.1)	<0.0001*	2.9	1.9*	0.03*

IIEF: International Index of Erectile Function; EP: Erro padrão. \* Diferença significativa a favor do sildenafil.

Os resultados das outras perguntas do IIEF também mostraram benefícios entre homens que tomaram sildenafil em comparação com placebo, em relação à função orgástica ( $p < 0,0001$ ), desejo sexual ( $p = 0,0002$ ), satisfação sexual e satisfação geral ( $p = 0,04$ )<sup>42,43</sup>.

Outro estudo<sup>43</sup> avaliou a pergunta 2 do diário Sexual Encounter Profile [Perfil de Encontro Sexual] (SEP) ("Você conseguiu inserir seu pênis na vagina de sua parceira?") e a pergunta 3 ("Sua ereção durou o suficiente para você ter relações sexuais bem-sucedidas?"). Os resultados demonstraram melhora significativa a favor do sildenafil, em comparação com o placebo, após 4 semanas de tratamento (Q2: 48,8% *versus* 38,2%,  $p = 0,04$ ; Q3: 52,6% *versus* 38,2%,  $p = 0,04$ ). Contudo, dados numéricos para o cálculo da estimativa de efeito não foram fornecidos pelo estudo.

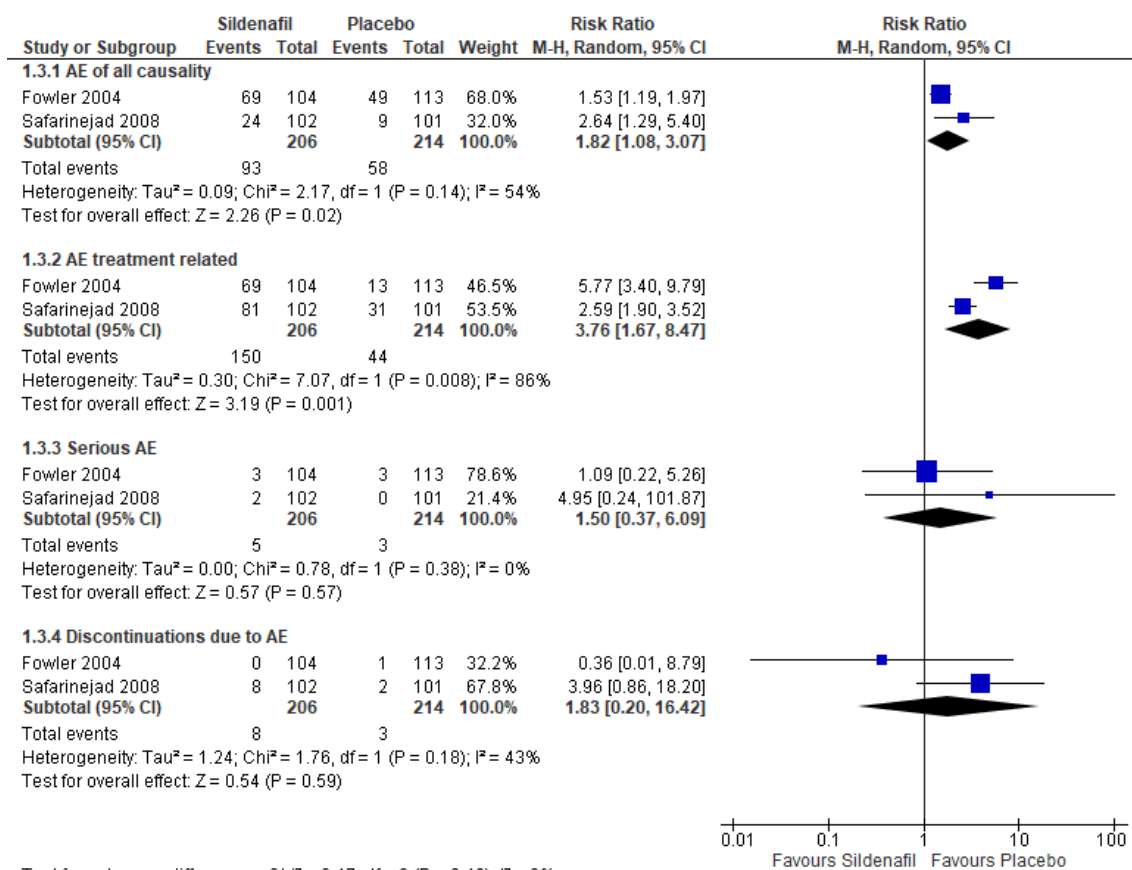
- *Eventos adversos*

A metanálise sobre eventos adversos incluiu dois estudos <sup>42,43</sup> com um total de 220 participantes (**Figura 3**) e mostrou:

- um número significativamente maior de participantes no grupo sildenafil apresentou eventos adversos relacionados a todas as causas (risco relativo [RR] 1,82; Intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 1,08 a 3,07;  $p = 0,02$ );
- um número significativamente maior de participantes no grupo sildenafil experimentou quaisquer eventos adversos relacionados ao tratamento (RR 3,76; IC 95% 1,67 a 8,47;  $p = 0,001$ );
- há incertezas com relação aos eventos adversos graves relacionados ao tratamento (RR 1,5; IC 95% 0,37 a 6,09;  $p = 0,59$ ). Os eventos adversos graves relacionados ao tratamento com sildenafil incluíram um caso de doença arterial coronariana que exigiu cirurgia de revascularização tripla e um caso de acidente vascular cerebral. Houve heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos ( $I^2 = 84\%$ ), provavelmente relacionada às diferenças clínicas entre eles, como o tempo de seguimento (4 a 16 semanas).

Todos os efeitos estimados apresentaram amplos intervalos de confiança e imprecisão das estimativas de efeito. Os eventos adversos menores relatados com mais frequência foram dor de cabeça, rubor, distúrbios visuais, náusea, rinite e fraqueza.





**Figura 3.** Metanálises avaliando a segurança (risco de eventos adversos) do sildenafil, em comparação com o placebo.

- *Avaliação global de eficácia*

Dois estudos<sup>42,43</sup> analisaram a eficácia global do sildenafil, em comparação com o placebo, e mostraram melhoras sexuais e eréteis significativas para o grupo sildenafil, em todas as questões avaliadas (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Avaliação global de eficácia – comparação: sildenafil *versus* placebo.

Avaliação geral	Sildenafil	Placebo	Valor de p
<i>Safarinejad 2008</i> <sup>23</sup>			
O tratamento que você tomou durante este estudo melhorou suas ereções? (resposta positiva)	32.8%	17.6%	0.04*
<i>Fowler 2004</i> <sup>22</sup>			
Comparado a não ter nenhum tratamento para o seu problema de ereção, a medicação que você tomou nas últimas 4 semanas melhorou suas ereções? (resposta positiva)	90% [95% CI 82-94]	24% [95% CI 17-33]	<0.0001*
Se sim, a melhoria das suas ereções permitiu-lhe ter uma atividade sexual satisfatória? (respondedores ao sildenafil)	92% [95% CI 82-96]		
Quando você tomou uma dose do medicamento do estudo e teve estimulação sexual, com que frequência você teve uma ereção que lhe permitiu praticar atividade sexual satisfatória? (pontuação média)	4.0	2.0	<0.0001*

\*Diferença significativa a favor do sildenafil.

- *Qualidade de vida*

Em um estudo<sup>42</sup>, os homens que receberam sildenafil apresentaram melhora significativa em cinco das oito variáveis do questionário geral de qualidade de vida (*Life Satisfaction Checklist*), em comparação com o placebo ( $p < 0,05$ ). Outro estudo<sup>43</sup> não apresentou diferença entre sildenafil e placebo em relação à melhora da qualidade de vida (diferença de média [DM] 0,00; intervalo de confiança [IC] 95% -0,19 a 0,19;  $p = 1,00$ ). Não foi possível agrupar esses resultados em metanálise devido à falta de dados numéricos fornecidos pelos estudos.

- *Satisfação com o tratamento*

Os participantes de um estudo<sup>43</sup> mostraram satisfação significativa com o sildenafil, em comparação com o placebo, conforme medido pelo escore do índice EDITS (DM 15,8; IC 95% 12,22 a 19,38;  $p < 0,00001$ ).

## 2. Vardenafil *versus* placebo

Apenas um estudo (21 participantes) avaliou o tratamento com vardenafil comparado ao placebo <sup>44</sup>. Este ECR estava disponível apenas como um resumo do congresso e não foi possível contactar os autores para o fornecimento de dados. No entanto, as informações no resumo foram suficientes para as análises.

- Melhora da função erétil

Após quatro semanas de tratamento com vardenafil, os autores relataram que houve mudança significativa acima da linha de base na subescala de função erétil do questionário IIEF (8,95 pontos ( $\pm 6,3$ ); IC 95% 6,05 a 11,85), em comparação com placebo (dados numéricos não fornecido) ( $p = 0,0002$ ).

- *Eventos adversos*

Nenhum evento adverso ou descontinuação foi relatado.

### 6.5. Avaliação da certeza da evidência

Com base na abordagem GRADE, a certeza do corpo de evidências sobre a eficácia e segurança do sildenafil *versus* placebo foi classificada como muito baixa, considerando os resultados de melhora da função erétil (questionário IIEF) e eventos adversos. A certeza da evidência foi rebaixada devido: (a) limitações metodológicas relacionadas risco incerto de viés de seleção; (b) imprecisão (pequenos tamanhos de amostra e amplos intervalos de confiança); e (c) heterogeneidade substancial ( $I^2 > 50\%$ ). A **tabela 5** apresenta o resumo dos achados.

**Tabela 5.** Tabela de resumo dos achados – abordagem GRADE

<b>Sildenafil comparado com placebo para disfunção erétil em pacientes com esclerose múltipla</b>						
<b>Paciente ou população:</b> pacientes com esclerose múltipla e disfunção erétil						
<b>Ambiente:</b> ambulatorial						
<b>Intervenção:</b> Sildenafil						
<b>Comparação:</b> placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos esperados* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	N de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com sildenafil				
Melhoria da função erétil - questionário IIEF geral acompanhamento: 4 semanas	-	-	-	203 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	A evidência é muito incerta sobre o efeito do sildenafil na melhoria da função erétil.
Melhoria da função erétil Pergunta 3 do IIEF acompanhamento: 4 a 12 semanas	-	-	-	420 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	A evidência é muito incerta sobre o efeito do sildenafil na melhoria da função erétil..
Melhoria da função erétil Acompanhamento da pergunta 4 do IIEF: 4 a 12 semanas	-	-	-	420 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	A evidência é muito incerta sobre o efeito do sildenafil na melhoria da função erétil.
Eventos adversos toda causalidade acompanhamento: 4 a 12 semanas	271 por 1.000	<b>493 por 1,000</b> (293 a 832)	<b>RR 1.82</b> (1.08 a 3.07)	420 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c</sup>	A evidência é muito incerta sobre os efeitos adversos de todas as causas do sildenafil
Eventos adversos relacionados ao tratamento acompanhamento: 4 a 12 semanas	206 por 1.000	<b>773 por 1,000</b> (343 a 1,000)	<b>RR 3.76</b> (1.67 a 8.47)	420 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,c,d</sup>	A evidência é muito incerta sobre o efeito do sildenafil nos eventos adversos - relacionados ao tratamento de EA.
EA graves acompanhamento: 4 a 12 semanas	14 por 1.000	<b>21 por 1,000</b> (5 a 85)	<b>RR 1.50</b> (0.37 a 6.09)	420 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,c,d</sup>	A evidência é muito incerta sobre o efeito do sildenafil em eventos adversos graves.

\*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo

**Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE**

**Alta certeza:** Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito

**Certeza moderada:** Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: O efeito verdadeiro provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente

**Baixa certeza:** Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

**Certeza muito baixa:** Temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: O efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

IIEF: Escala Internacional do Índice de Função Erétil; EA: Eventos adversos.

a. Rebaixado devido a limitações metodológicas (risco pouco claro de vies para geração de sequência aleatória e ocultação de alocação).

b. Rebaixado devido ao pequeno tamanho da amostra (resultados de um único estudo). Nenhum IC estava disponível.

c. Rebaixado devido à heterogeneidade substancial (I2 > 50%).

d. Rebaixado devido ao pequeno tamanho da amostra e amplo IC.

## 7. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise mapeou as evidências referentes ao uso de inibidores da 5-fosfodiesterase para o tratamento de disfunção erétil em homens com EM. É notável encontrar tão poucos ECR lidando com o tratamento da disfunção erétil na EM. Foram identificados apenas três ECR comparando sildenafil ou vardenafil ao placebo. Segundo esses estudos, homens que tomaram sildenafil apresentaram benefícios com relação às ereções, função orgástica, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação geral, quando comparados com placebo. No grupo dos pacientes que tomaram vardenafil, estes apresentaram mudança significativa acima da linha de base na subescala de função erétil, em comparação com placebo. Em relação à segurança, apesar da maior ocorrência de eventos adversos com o sildenafil, essa estimativa é imprecisa devido ao pequeno tamanho da amostra e amplo intervalo de confiança. Em resumo, ambos parecem mostrar algum benefício com relação à melhora da função erétil, contudo, diante da alta taxa de eventos adversos relacionados ao uso do sildenafil, sua toxicidade é questionável. Vale ressaltar que a certeza da evidência avaliada pela abordagem GRADE foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados, o que confere pouca confiabilidade às estimativas de efeito encontradas.

Clinicamente, sabe-se que a EM afeta o sistema urogenital de adultos jovens e interfere significativamente em sua qualidade de vida<sup>45,46</sup>. A maioria dos estudos atribui a causa da disfunção sexual diretamente à fisiopatologia da EM. Outros, levantam a importância da questão psicológica associada à doença, concluindo-se que a etiologia da disfunção sexual nesta população é mista<sup>5</sup>. Os inibidores da 5-fosfodiesterase têm sido usados no mundo todo para o tratamento da disfunção erétil em homens da população geral, sendo consideradas drogas seguras e eficazes para este público<sup>8,9</sup>. Porém, doenças que afetam o

aparelho urogenital, como a EM, estão entre as causas de disfunção erétil e o uso de tratamento medicamentoso para esta população é rodeado de incertezas e insegurança. Uma das barreiras mais comuns que os profissionais de saúde enfrentam ao tentar abordar a disfunção sexual é a falta de conscientização sobre as diferentes estratégias farmacológicas e não farmacológicas disponíveis para o manejo sexual nestes homens, bem como o estigma que às vezes envolve esse tipo de problemas de saúde <sup>46</sup>.

Uma revisão sistemática publicada em 2017 sobre o uso de sildenafil e tadalafil em homens com disfunção erétil de diferentes etiologias mostrou que ambas as drogas foram igualmente eficazes, seguras e bem toleradas <sup>48</sup>. Seria útil observar se esses resultados são reprodutíveis em homens com EM. Uma revisão sistemática Cochrane publicada em 2012 concluiu que havia evidências limitadas para apoiar o uso de sildenafil para disfunção erétil na EM<sup>49</sup>, e relata que seria desejável ter pelo menos mais dois ou três RCT bem desenhados para melhorar o grau de evidências para a recomendação de inibidores da fosfodiesterase 5 para homens com EM.

A presente revisão sistemática evidenciou que apesar desta busca atualizada na literatura e mesmo após mais de 10 anos da última revisão sistemática publicada sobre o assunto, ainda há poucos estudos clínicos relacionados a esta terapêutica e destaca a importância de maior aprofundamento do conhecimento a este respeito para apoiar a tomada de decisão sobre a restauração da saúde sexual, melhora da qualidade de vida e bem-estar de homens com EM e disfunção erétil.

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e contempla todos os itens da ferramenta PRISMA. Ainda, foi realizada ampla busca na literatura, não sendo provável que estudos relevantes tenham sido perdidos. Como limitações, destaca-se a ausência de informações nos estudos incluídos como detalhes sobre as etapas metodológicas e dados numéricos dos

resultados. Os autores dos ECR foram contatados por email para esclarecimento de dúvidas, porém não houve retorno.

## **8. CONCLUSÃO**

As evidências disponíveis demonstram incertezas com relação ao uso do sildenafil e vardenafil para a melhora da função sexual em homens com EM. Foi possível observar maior ocorrência de eventos adversos com o uso do sildenafil, mas esta estimativa foi considerada imprecisa devido ao pequeno tamanho da amostra e amplo intervalo de confiança. Considerando a importância do tratamento da disfunção erétil em homens com EM, mais ECR devem ser planejados e realizados de acordo com as diretrizes de qualidade metodológica como o CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)<sup>25</sup>.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759.
2. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919-939.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018.
4. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2009 Mar;9(3):341-350.
5. Dewis, ME, Thornton, NG (1989). Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 21(3), 175–179. doi:10.1097/01376517-198906000-00007
6. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, et al. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1131-1136.
7. Minderhoud, J. M., Leemhuis, J. G., Kremer, J., Laban, E., & Smits, P. M. L. (2009). Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 70(4), 299–306. doi:10.1111/j.1600-0404.1984.tb00827.x
8. Goldstein I, Burnett AL, Rosen RC, et al. The serendipitous story of sildenafil: an unexpected oral therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev*. 2019;7(1):115-128. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.06.005.
9. Moore RA, Edwards JE, McQuay HJ. Sildenafil (Viagra) for male erectile dysfunction: a meta-analysis of clinical trial reports. *BMC Urol*. 2002 May 22;2:6. doi: 10.1186/1471-2490-2-6.
10. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs*. 2003;63(20):2203-2212. doi: 10.2165/00003495-200363200-00004.
11. Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, et al. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. *Int J Impot Res*. 2004;16(6):470-478. doi: 10.1038/sj.ijir.3901258.
12. Cordeiro AM, Oliveira GM de Rentería JM, Guimarães CA. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2007 Dec;34(6):428–31.
13. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10:e041249. doi:10.1136/bmjopen-2020-041249



14. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:135-143.
15. Bhandari, M., Giannoudis, PV. Medicina baseada em evidências: o que é e o que não é. *Lesão*, 37(4), 302–306. doi:10.1016/j.injury.2006.01.034
16. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017; Jul 22;390(10092):415-423.
17. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72.
18. Guyatt G. Evidence-based medicine. *Ann Intern Med*. 1991;14 (Supp 2):A-16.
19. Smith R, Rennie D. Evidence based medicine--an oral history. *JAMA*. 2014 Jan 22-29;311(4):365-7.)
20. Straus S, Glasziou P, Richardson WS, Haynes B. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach It. London, UK: Churchill Livingstone; 2010.
21. Albarqouni L, et al. Core Competencies in Evidence-Based Practice for Health Professionals: Consensus Statement Based on a Systematic Review and Delphi Survey. *JAMA Netw Open*. 2018 Jun 1;1(2):e180281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0281.)
22. Higgins JPT, et.al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022)
23. Revisão sistemática e prática baseada em evidências na tomada de decisão em saúde. *Fisioter Pesqui* [Internet]. 2010Jan;17(1):5–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1809-29502010000100001>
24. Reis FB dos, Lopes AD, Faloppa F, Ciconelli RM. A importância da qualidade dos estudos para a busca da melhor evidência. *Rev bras ortop* [Internet]. 2008Jun;43(6):209–16. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-36162008000600001>
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55.
26. Akobeng AK. Understanding randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2005 Aug;90(8):840-4. doi: 10.1136/adc.2004.058222. PMID: 16040885; PMCID: PMC1720509.
27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Second edition, Wiley ed, 2019.

28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.
29. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127. doi: 10.1002/ana.1032.
30. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-846. doi: 10.1002/ana.20703.
31. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
32. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:319–326.
33. Fisher WA, Gruenwald I, Jannini EA Standards for clinical trials in male and female sexual dysfunction: III. Unique aspects of clinical trials in male sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2017;14:3–18.
34. Ruta D, Garratt A, Abdalla M, et al. The SF 36 health survey questionnaire. A valid measure of health status. *BMJ*. 1993;307(6901):448-449. doi: 10.1136/bmj.307.6901.448-b.
35. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 1995;4:187–206.
36. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5;5(1):210.
37. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
38. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro.org](http://grade.pro.org).
39. Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(3):275-279. doi: 10.1007/s40618-016-0557-y.

40. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med.* 2010;7(6):2192-2200. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01797.x.
41. Zhang HL, Pan W, Wu J. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med.* 2011;8(4):1257-1258. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01919.x.
42. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):700-705. doi: 10.1136/jnnp.2004.038695.
43. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2009;181(1):252-258. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.003.
44. Sarquella J, Nos C, Castelló J, et al. Double-blind, crossover, randomised, placebo controlled clinical trial to assess efficacy of vardenafil in subjects with erectile dysfunction and stable multiple sclerosis. *J Sex Med.* 2010;7(suppl 6):403-464.
45. Bientinesi R, Gandi C, Bassi P. Managing urological disorders in multiple sclerosis patients: a review of available and emerging therapies. *Int Neurourol J.* 2020;24(2):118-126. doi: 10.5213/inj.2040028.014.
46. Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review
47. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):e041249. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041249.
48. Gong B, Ma M, Xie W, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(10):1731-1740. doi: 10.1007/s11255-017-1644-5.
49. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD009427. doi: 10.1002/14651858.CD009427.pub2.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.** Recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist*

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n.
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	1
<b>RESUMO</b>			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	16
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	18
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	18
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	27
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	27
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	30
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	30
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	31
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os	31

		processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	32
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	32
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	32
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.	32
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	32
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	33
<b>RESULTADOS</b>			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	36
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	36
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	38
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	39
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	39
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
<b>DISCUSSÃO</b>			

Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	46
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).	46
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	48
<b>FINANCIAMENTO</b>			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	

## **Anexo 2.** Registro na plataforma PROSPERO

Efficacy and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil) for treating erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a systematic review of randomised clinical trials.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

### Citation

Ana Luiza Cabrera Martimbianco, Yara Daldati Fragoso, Giovanna Marcílio Santos, Giulia Mangas, Luciana Prats Branco, Felipe Sacomandi Pacheco, Giuliana Raduan Crizol. Efficacy and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil) for treating erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a systematic review of randomised clinical trials. PROSPERO 2021 CRD42021245135 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021245135](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021245135)

### Review question

Are phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil) effective and safe to treat erectile dysfunction in men with MS?

P (population): adult men diagnosed with MS.

I (intervention): phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil).

C (comparator): placebo, no treatment, another drug therapy, or the comparison between sildenafil, tadalafil and/or vardenafil.

O (outcomes): improvement of erectile function, adverse events and quality of life.

S (study design): randomised clinical trials (parallel or cross-over designs).

### Searches

We will conduct a comprehensive search strategy for each of the following electronic databases:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed)
- Embase (via Elsevier)
- Cochrane Library (via Wiley)
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Latin American & Caribbean Health Sciences Literature (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS)
- PsycINFO (via EBSCO)
- Grey Literature and preprints (Opengrey (<https://opengrey.eu>))

### Anexo 3. Estratégias de busca

Bases de dados	Estratégias de busca
<b>MEDLINE (Pubmed)</b>	<p>#1 "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR "MS" OR (Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating)</p> <p>#2 "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Mesh] OR (Inhibitors, Phosphodiesterase 5) OR (PDE5 Inhibitor) OR (Inhibitor, PDE5) OR (Phosphodiesterase 5 Inhibitor) OR (5 Inhibitor, Phosphodiesterase) OR (Inhibitor, Phosphodiesterase 5) OR (PDE-5 Inhibitor) OR (Inhibitor, PDE-5) OR (PDE 5 Inhibitor) OR (PDE-5 Inhibitors) OR (Inhibitors, PDE-5) OR (PDE 5 Inhibitors) OR (PDE5 Inhibitors) OR (Inhibitors, PDE5) OR (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors) OR (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor)</p> <p>#3 "Sildenafil Citrate"[Mesh] OR (Citrate, Sildenafil) OR "1-((3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate" OR "NCX-911" OR "NCX 911" OR "NCX911" OR Revatio OR Sildenafil OR "UK 92480-10" OR "UK 92480 10" OR "UK 9248010" OR "UK-92,480-10" OR "UK 92,480 10" OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR (Sildenafil Lactate) OR (Lactate, Sildenafil) OR (Sildenafil Nitrate) OR (Nitrate, Sildenafil) OR (Desmethyl Sildenafil) OR (Sildenafil, Desmethyl) OR Desmethyilsildenafil</p> <p>#4 "Tadalafil"[Mesh] OR "Pyrazino(1',2':1,6)pyrido(3,4-b)indole-1,4-dione,6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R,12aR)-" OR "IC351" OR "IC-351" OR "IC 351" OR Cialis</p> <p>#5 "Vardenafil Dihydrochloride"[Mesh] OR (Dihydrochloride, Vardenafil Levitra) OR Vardenafil OR "1-(((3-(3,4-dihydro-5-methyl)-4-oxo-7-propylimidazo(5,1-f)-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-ethylpiperazine" OR (Vardenafil Hydrochloride Trihydrate) OR (Hydrochloride Trihydrate, Vardenafil) OR (Trihydrate, Vardenafil Hydrochloride) OR (Vardenafil Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Vardenafil) OR (Vardenafil Hydrochloride Anhydrous) OR (Anhydrous, Vardenafil Hydrochloride) OR (Hydrochloride Anhydrous, Vardenafil)</p> <p>#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 #1 AND #6 (435)</p>
<b>Cochrane Library/ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Wiley)</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees</p> <p>#2 (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR "MS" OR (Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] explode all trees</p> <p>#5 (Inhibitors, Phosphodiesterase 5) OR (PDE5 Inhibitor) OR (Inhibitor, PDE5) OR (Phosphodiesterase 5 Inhibitor) OR (5 Inhibitor, Phosphodiesterase) OR (Inhibitor, Phosphodiesterase 5) OR (PDE-5 Inhibitor) OR (Inhibitor, PDE-5) OR (PDE 5 Inhibitor) OR (PDE-5 Inhibitors) OR (Inhibitors, PDE-5) OR (PDE 5 Inhibitors) OR (PDE5 Inhibitors) OR (Inhibitors, PDE5) OR (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors) OR (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor)</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees</p> <p>#7 (Citrate, Sildenafil) OR "1-((3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate" OR "NCX-911" OR "NCX 911" OR "NCX911" OR Revatio OR Sildenafil OR "UK 92480-10" OR "UK 92480 10" OR "UK 9248010" OR "UK-92,480-10" OR "UK 92,480 10" OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR (Sildenafil Lactate) OR (Lactate, Sildenafil) OR (Sildenafil Nitrate)</p>



	<p>OR (Nitrate, Sildenafil) OR (Desmethyl Sildenafil) OR (Sildenafil, Desmethyl) OR Desmethyilsildenafil</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Tadalafil] explode all trees</p> <p>#9 "Pyrazino(1',2':1,6)pyrido(3,4-b)indole-1,4-dione,6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R,12aR)-" OR "IC351" OR "IC-351" OR "IC 351" OR Cialis</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Vardenafil Dihydrochloride] explode all trees</p> <p>#11 (Dihydrochloride, Vardenafil Levitra) OR Vardenafil OR "1-(((3-(3,4-dihydro-5-methyl)-4-oxo-7-propylimidazo(5,1-f)-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-ethylpiperazine" OR (Vardenafil Hydrochloride Trihydrate) OR (Hydrochloride Trihydrate, Vardenafil) OR (Trihydrate, Vardenafil Hydrochloride) OR (Vardenafil Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Vardenafil) OR (Vardenafil Hydrochloride Anhydrous) OR (Anhydrous, Vardenafil Hydrochloride) OR (Hydrochloride Anhydrous, Vardenafil)</p> <p>#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</p> <p>#12 #3 AND #11 (113)</p>
<b>Embase (via Elsevier)</b>	<p>#1 'multiple sclerosis'/exp OR (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR "MS" OR (Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating)</p> <p>#2 'phosphodiesterase v inhibitor'/exp OR (Inhibitors, Phosphodiesterase 5) OR (PDE5 Inhibitor) OR (Inhibitor, PDE5) OR (Phosphodiesterase 5 Inhibitor) OR (5 Inhibitor, Phosphodiesterase) OR (Inhibitor, Phosphodiesterase 5) OR (PDE-5 Inhibitor) OR (Inhibitor, PDE-5) OR (PDE 5 Inhibitor) OR (PDE-5 Inhibitors) OR (Inhibitors, PDE-5) OR (PDE 5 Inhibitors) OR (PDE5 Inhibitors) OR (Inhibitors, PDE5) OR (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors) OR (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor)</p> <p>#3 'sildenafil'/exp OR (Citrate, Sildenafil) OR "1-(((3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate" OR "NCX-911" OR "NCX 911" OR "NCX911" OR Revatio OR Sildenafil OR "UK 92480-10" OR "UK 92480 10" OR "UK 9248010" OR "UK-92,480-10" OR "UK 92,480 10" OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR (Sildenafil Lactate) OR (Lactate, Sildenafil) OR (Sildenafil Nitrate) OR (Nitrate, Sildenafil) OR (Desmethyl Sildenafil) OR (Sildenafil, Desmethyl) OR Desmethyilsildenafil</p> <p>#4 'tadalafil'/exp OR "Pyrazino(1',2':1,6)pyrido(3,4-b)indole-1,4-dione,6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R,12aR)-" OR "IC351" OR "IC-351" OR "IC 351" OR Cialis</p> <p>#5 'vardenafil'/exp OR (Dihydrochloride, Vardenafil Levitra) OR Vardenafil OR "1-(((3-(3,4-dihydro-5-methyl)-4-oxo-7-propylimidazo(5,1-f)-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-ethylpiperazine" OR (Vardenafil Hydrochloride Trihydrate) OR (Hydrochloride Trihydrate, Vardenafil) OR (Trihydrate, Vardenafil Hydrochloride) OR (Vardenafil Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Vardenafil) OR (Vardenafil Hydrochloride Anhydrous) OR (Anhydrous, Vardenafil Hydrochloride) OR (Hydrochloride Anhydrous, Vardenafil)</p> <p>#5 #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#6 #1 AND #5</p> <p>#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) (547)</p>
<b>Latin American &amp; Caribbean Health Sciences Literature</b>	<p>#1 mh:(Esclerose Múltipla) OR (Multiple Sclerosis) OR (Esclerosis Múltiple) OR C10.114.375.500 OR C10.314.350.500 OR C20.111.258.250.500</p> <p>#2 mh:(Inibidores da Fosfodiesterase 5) OR (Phosphodiesterase 5 Inhibitors) OR (Inibidores de Fosfodiesterasa 5) OR D27.505.519.389.735.500</p> <p>#3 mh:(Citrato de Sildenafil) OR (Sildenafil Citrate) OR (Citrato de Sildenafil) OR D02.065.884.675 OR D02.886.590.700.675 OR D03.383.606.854 OR D03.633.100.759.824</p>


<b>(LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS)</b>	#4 mh:Tadalafila OR Tadalafil OR Tadalafilo OR D03.383.725.150.500 OR D03.633.100.473.155.500 OR D03.633.300.154.672 #5 mh:(Dicloridrato de Vardenafila) OR (Vardenafil Dihydrochloride) OR (Diclorhidrato de Vardenafil) OR D03.383.129.308.980 OR D03.383.606.960 #6 #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 #1 AND #6 (0)
<b>PsycINFO (via EBSCO)</b>	{MULTIPLE Sclerosis} AND (Phosphodiesterase 5 Inhibitors) (0)
Opengrey	(Multiple Sclerosis) AND (Phosphodiesterase 5 Inhibitors) (0)
ClinicalTrials.gov	(Multiple Sclerosis) AND (Phosphodiesterase 5 Inhibitors) (0)

**Anexo 4.** Formulário de extração de dados.


<b>Nome do revisor:</b>	<b>Data:</b> __/__/__
Estudo (autor/ano)	
Tipo de publicação (artigo completo, abstract)	
<b>Características do estudo – Métodos/Participantes</b>	
Objetivo do estudo	
Desenho	
Período da coleta de dados	
Local do estudo	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Tempo de duração dos sintomas	
Lado acometido/avaliado	<input type="checkbox"/> unilateral <input type="checkbox"/> bilateral <input type="checkbox"/> não relatado
Tamanho da amostra (Número de participantes randomizados)	
Sexo	N feminino: N masculino
Idade	
<b>Grupo intervenção</b>	
Nome do grupo	
Número de participantes randomizados	
Descrição da intervenção	
Duração do tratamento	
<b>Grupo Controle</b>	
Nome do grupo	
Número de participantes randomizados	
Descrição da intervenção/controle	
Duração do tratamento	
<b>Desfechos avaliados</b>	
Desfechos primários/mensuração:	
Desfechos secundários/mensuração:	
Tempo de avaliação após o início do tratamento:	
<b>Outros</b>	
Subgrupos analisados	
Perdas, retiradas e exclusões	

Fontes de financiamento do estudo			
Possíveis conflitos de interesse			
<b>Observações</b>			
<b>Avaliação do risco de viés</b>			
<b>Domínio</b>	<b>Risco de viés</b> (alto risco, baixo risco, incerto)		<b>Julgamento</b>
Randomização			
Sigilo de alocação			
Mascaramento de participantes e profissionais			
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos			
Dados incompletos de desfechos			
Relato seletivo			
Outras fontes de viés			
<b>Análise de dados</b>			
<b>Desfechos dicotômicos</b>			
Desfecho			
Resultados	Intervenção		Controle
	N participantes	N Eventos	N participantes N Eventos
<b>Desfechos contínuos</b>			
Desfecho			
Resultados	Intervenção		
	Média	Desvio padrão	N total
<b>Outras informações</b>			
Principais conclusões dos autores			
Referências de outros estudos relevantes			
Correspondência para obter maiores informações (e-mail do autor)			

**Anexo 5.** Produto - Material informativo: Disfunção Sexual em Homens com Esclerose Múltipla, vamos abordar este tema?



**DISFUNÇÃO SEXUAL EM  
HOMENS COM ESCLEROSE  
MÚLTIPLA**



**Vamos abordar este tema?**

**ESTE MATERIAL FOI DESENVOLVIDO COM A FINALIDADE DE ENCORAJAR PROFISSIONAIS DA SAÚDE, NÃO ESPECIALISTAS E QUE LIDAM COM HOMENS PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, A ABORDAR A QUESTÃO DA SAÚDE SEXUAL DESTA POPULAÇÃO.**

**ALÉM DISSO, GOSTARÍAMOS DA SUA CONTRIBUIÇÃO PARA QUE POSSAMOS IDENTIFICAR MAIS CASOS DE DSM NESTA POPULAÇÃO E, COM ISSO, INCENTIVAR MAIS PESQUISAS PARA AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÕES SOBRE INTERVENÇÕES QUE POSSAM CONTRIBUIR COM A RESTAURAÇÃO DA SAÚDE SEXUAL DESTA POPULAÇÃO**

VOCÊ SABIA QUE...

**A DISFUNÇÃO SEXUAL EM HOMENS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA É UM SINTOMA IMPORTANTE MAS SUBESTIMADO PELOS MÉDICOS.**



**AFETA CERCA DE 50-90% DOS PACIENTES HOMENS.**

**A ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO SEXUAL NESTA POPULAÇÃO É MISTA.**



**CAUSADA DIRETAMENTE PELA DOENÇA OU SECUNDÁRIA ÀS QUESTÕES PSICOLÓGICAS.**

## ABORDAR A SAÚDE SEXUAL NA PRÁTICA CLÍNICA OFERECE DIVERSOS BENEFÍCIOS



### **Melhoria na Qualidade de Vida:**

Tratar questões relacionadas à saúde sexual pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.



### **Fortalecimento do Vínculo Médico-Paciente:**

Abordar a saúde sexual cria um ambiente de confiança, fortalecendo o relacionamento entre o profissional de saúde e o paciente.



### **Abordagem Holística da Saúde:**

Considerar a saúde sexual como parte integral da saúde geral contribui para uma abordagem mais completa do bem-estar do paciente.



### **Redução do Estigma:**

Tratar a saúde sexual normaliza discussões sobre sexualidade, ajudando a reduzir o estigma associado a problemas sexuais.



## DIFERENTES FORMAS DE DISFUNÇÃO SEXUAL MASCULINA ASSOCIADAS À ESCLEROSE MÚLTIPLA

### **DISFUNÇÃO ERÉTIL:**

Dificuldade na obtenção ou manutenção da ereção

### **EJACULAÇÃO PRECOCE:**

Ejaculação que ocorre em menos de 2 minutos após a penetração ou em menos de 10 impulsões.

### **DIMINUIÇÃO DA LIBIDO:**

Prejuízo no interesse sexual e excitação. Frequentemente associada à fatores emocionais.

### **ALTERAÇÕES NA SENSIBILIDADE:**

Impactam na resposta sexual e na experiência sensorial durante a atividade sexual.

### **PROBLEMAS DE ORGASMO:**

Dificuldade na obtenção ou intensidade do orgasmo.

## COMO AJUDAR O PACIENTE...



**Abertura para a conversa:** Crie um ambiente acolhedor e sem julgamentos para encorajar o paciente a compartilhar suas preocupações sobre seus sintomas. Assegure a confidencialidade.

**História clínica:** Realize uma entrevista detalhada para compreender a natureza dos sintomas, a duração, os fatores desencadeantes e qualquer história prévia de disfunção sexual.



**Avaliação psicológica:** Considere aspectos emocionais como ansiedade, depressão e estresse, que podem contribuir para os sintomas. Encaminhe para um profissional da saúde mental, se necessário.

**Educação do paciente:** Forneça informações sobre a relação entre a sua condição médica e a disfunção sexual, promovendo a compreensão do paciente sobre sua situação.



**Enfoque multidisciplinar:** Trabalhe junto com outros profissionais da saúde como urologistas, psicólogos, fisioterapeutas e especialistas em saúde mental, para garantir uma abordagem abrangente e integrada.

# Tratamento não farmacológico

## TERAPIA SEXUAL

ACONSELHAMENTO PSICOLÓGICO

EXERCÍCIOS PÉLVICOS (KEGEL)

EDUCAÇÃO SOBRE SEXUALIDADE

MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA

CASAL E TERAPIA DE RELACIONAMENTO

TÉCNICAS DE RELAXAMENTO

ADAPTAÇÕES E ORIENTAÇÕES PRÁTICAS

APOIO DE GRUPOS DE PACIENTES

## Tratamento farmacológico



De acordo com recente levantamento realizado através de Revisão Sistemática, **os inibidores da 5-fosfodiesterase** parecem ser drogas seguras e eficazes para o tratamento da disfunção erétil em homens com Esclerose Múltipla. Contudo, mais estudos clínicos ainda são necessários.

SILDENAFIL

TADALAFIL

VARDENAFIL

É fundamental que o médico personalize o tratamento com base nas necessidades específicas de cada paciente, considerando a gravidade dos sintomas, a tolerância individual a medicamentos e possíveis interações com outros tratamentos associados à esclerose múltipla. Além disso, a avaliação regular e a adaptação do tratamento conforme necessário são essenciais para otimizar os resultados.