

ESTUDO CLÍNICO, MULTICÊNTRICO, ABERTO PARA AVALIAR A EFICÁCIA E A TOLERÂNCIA DO SILDENAFIL NO TRATAMENTO DE DOENTES COM DISFUNÇÃO ERÉCTIL

A. PACHECO PALHA, F. ALLEN GOMES, ANTÓNIO SANTINHO MARTINS, ADRIANO PIMENTA, JOSÉ NEVES,
ROSA GONÇALVES, LUÍSA RAMOS, PAULO ABRANTES, ANTÓNIO CANHÃO, GRAÇA SANTOS,
LA FUENTE CARVALHO, JOSÉ SOARES, ESTEVÃO LIMA, GILBERTO ROSA

Serviço de Psiquiatria e Urologia do Hospital de S. João. Instituto de Ciências Bimédicas, Hospital Geral de S. António. Porto.
Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra Hospital Júlio de Matos, Arnes. Lisboa. Hospital Distrital de Faro. Algarve

RESUMO/SUMMARY

A Disfunção Erétil (DE), definida pela *Impotence-NIH Consensus Conference* como a “incapacidade de atingir e/ou manter uma erecção suficiente para uma performance sexual satisfatória” atinge mais de 100 milhões de homens em todo o mundo, embora com diferentes níveis de gravidade.

A prevalência global da DE estima-se em cerca de 10%, mas há um aumento significativo com a idade (39% aos 40 anos e 67% aos 70). A prevalência da DE grave triplica de 5 para 15% entre a faixa etária de 40 e 70 anos.

Procurou-se, através de um estudo nacional, multicêntrico, aberto, avaliar a eficácia e tolerância do sildenafil numa população de doentes portugueses com DE, recrutados em consultas externas de unidades de Psiquiatria/Sexologia Clínica e de Urologia/Andrologia.

Os resultados deste estudo realizado num grupo de 62 homens com DE, demonstraram que o sildenafil foi eficaz no restabelecimento da função erétil, aumentando o número de tentativas de relações sexuais e melhorando as suas taxas de sucesso (sobretudo, nas disfunções de maior gravidade).

AN OPEN, MULTICENTRE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERANCE OF SILDENAFIL IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION

Erectile dysfunction (ED), defined by the *Impotence-NIH Consensus Conference* as the “persistent inability to achieve and/or maintain erection sufficient for satisfactory sexual activity” affect more than 100 million men worldwide, at particular severity levels.

The global prevalence of ED is estimated to affect about 10%, but has been found to increase significantly with age (39% in men 40 years of age and 67% at 70 years of age). In men aged 40 to 70 years, the severe ED prevalence increased of three folds, 5 to 15%.

In order to evaluate the efficacy and tolerance of sildenafil, it was conducted a national open, multicentre study on a portuguese population affected by ED. Subjects under ambulatory treatment were recruited in Psychiatry/Sexology Clinical units and Urology/Andrology.

The results of the study carried out on a group of

Dos doentes medicados com sildenafil, e que terminaram o estudo (51), 92.2% referiram uma melhoria global das suas erecções.

As doses de sildenafil usadas (50mg e 100mg), foram bem toleradas e consideradas igualmente eficazes no tratamento desta patologia (70% e 69%, respectivamente). Sendo este um estudo de dose flexível e considerando-se que a dose no final empregue foi a que melhor se adaptou ao doente, pode-se concluir que 43.1% dos doentes preferiu a dose de 50 mg enquanto que 56.9% preferiu a dose de 100 mg, a máxima prescrita.

Para além da eficácia global experimentada pelos doentes, houve uma melhoria significativa no relacionamento sexual com as suas parceiras. Estes resultados permitem uma conclusão final –no grupo de doentes estudados com Disfunção Erétil, independentemente da patologia somática associada, o uso de sildenafil trouxe apreciável benefício clínico, quer no que respeita à sua eficácia global melhorando os mecanismos da erecção, quer no que respeita à percepção subjectiva de melhoria que se encontra na grande maioria dos doentes e que é de grande importância para a elevação da sua auto-estima.

Palavras-chave: Disfunção erétil, sildenafil, segurança, eficácia

62 men with ED, demonstrate that sildenafil was effective in the recovering of erectile function, increasing the number of attempts to sexual activity and improving their success rates (mainly in severe dysfunction). Fifty one patients treated with sildenafil, at the end of the study referred a global improvement in their erections (92,2%).

Doses of 50mg and 100mg sildenafil were used and were well tolerated and also effective in the treatment of this pathology (70% and 69% respectively). Being this study a flexible dose one and taking into consideration that the final dose used was found the more suitable to the patients, can be concluded that 43,1% of the patients elected dose of 50 mg whereas 56,9% elected the maximum prescribed dose of 100mg.

Over and above global efficacy experimented by patients, a significant improvement in the sexual activity with partners was occurred.

These results make possible a final conclusion – in the studied patients group affected by Erectile Dysfunction, aside from associated somatic pathology, sildenafil use provided a remarkable clinical profit, in what concerns global efficacy, by erectile function mechanisms improvement, concerning patients sensitivity of improvement, occurring in the major part of them, being these of high importance to the lifting up of their self-esteem.

Key words: Erectile dysfunction, sildenafil, security, efficacy

INTRODUÇÃO

A Disfunção Erétil (DE), definida pela *Impotence-NIH Consensus Conference*¹ como a **incapacidade de atingir e/ou manter uma erecção suficiente para um desempenho sexual satisfatório** atinge mais de 100 milhões de homens em todo o mundo, embora com diferentes níveis de gravidade².

A prevalência global da DE estima-se em cerca de 10%, mas há um aumento significativo com a idade (39% aos 40 anos e 67% aos 70). A prevalência da DE grave triplica de 5 para 15% entre a faixa etária de 40 e 70 anos¹.

Mais de 50% dos casos de DE estarão associados a causas orgânicas, nomeadamente, diabetes, hipertensão,

doenças cardiovasculares, neurológicas, urológicas e iatrogénicas (sobretudo secundárias a medicações e a cirurgias pélvicas).

Num número importante de casos a DE pode estar associada a factores psicológicos ou psico-patológicos: problemas relacionais (nomeadamente de nível conflictual), stress quotidiano, baixa da auto-estima, ansiedade de execução, depressão e síndromes de tensão².

OSILDENAFIL

O sildenafil pertence a uma nova classe de fármacos que se caracteriza por uma potente acção inibidora e selectiva da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), específica do

monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que é responsável pela degradação do GMPc que se encontra em concentrações relativamente elevadas nos corpos cavernosos do pénis.

Esta acção permite o relaxamento da musculatura lisa do pénis e, consequentemente, a entrada de sangue e a dilatação dos corpos cavernosos (erecção), acção sinérgica com o sistema veno-oclusivo que permite a expansão do tecido cavernoso comprimindo as vénulas contra a túnica albugínea, impedindo o sangue de sair do pénis e permitindo que a erecção atinja a sua capacidade total e seja mantida.

O sildenafil é rapidamente absorvido após administração oral, tendo uma semi-vida terminal de, aproximadamente, 4/5 horas³.

Mais de 3500 doentes com DE de idades compreendidas entre os 19 e os 91 anos, já participaram em estudos clínicos com sildenafil a nível mundial. Estudos iniciais com doses diárias de 10-50 mg, em doentes com DE sem uma causa orgânica definida, têm demonstrado que o sildenafil é eficaz no restabelecimento da função erétil, melhorando as taxas de sucesso das relações sexuais. O mesmo tem sucedido numa grande variedade de doentes com diferentes patologias^{4, 6}.

Os resultados de 31 Estudos Clínicos de Fase II/III, envolvendo um total de 3003 doentes com sildenafil e 1832 com placebo, desenhados para avaliar a eficácia e segurança do sildenafil no tratamento da DE num amplo espectro da população (21 dos quais foram randomizados em dupla-ocultação, controlados com placebo), demonstraram que o sildenafil produziu melhorias consistentes e estatisticamente significativas a todos os níveis de avaliação do IIFE⁷ (Índice Internacional da Função Erétil) que é uma medida de auto-avaliação multidimensional, destinada a avaliar clinicamente a Disfunção Erétil e as respostas ao tratamento. O número de tentativas de relação sexual bem sucedidas foi consideravelmente superior no grupo sildenafil comparativamente ao grupo placebo. Oito destes estudos ainda continuam como estudos abertos de extensão⁴.

OBJECTIVOS DO PRESENTE ESTUDO

Procurou-se, através de um estudo nacional, multicêntrico, aberto, avaliar a eficácia e tolerância do sildenafil numa população de doentes portugueses com DE, recrutados em consultas externas de unidades de Psiquiatria/Sexologia Clínica e de Urologia/Andrologia.

MATERIAL

Características da Amostra

Foram seleccionados para este estudo 62 doentes de cinco centros, após prévia aprovação do protocolo pelas respectivas Comissões de Ética e administrações

hospitalares.

A distribuição da população por classes etárias variou entre os 28 e os 77 anos, com uma média de 53.3 e desvio padrão de 11.4 anos e mediana de 55.5 anos.

Quanto a patologias associadas (quadro I), num total de 62 doentes, as doenças do sistema endócrino foram as mais frequentes - 29.0% (18 casos), sobretudo, à custa da diabetes (12 casos). Seguiram-se as doenças cardiovasculares - 19.4% (12 casos), entre as quais, a hipertensão (9 casos).

Quadro I – Doenças associadas

DOENÇA	N	%
SISTEMA ENDÓCRINO	18	29.0%
CARDIOVASCULAR	12	19.4%
GENITAL-UROLÓGICA	8	12.9%
PSÍQUICA	8	12.9%
NEUROLÓGICA	6	9.7%
MÚSCULO-ESQUELÉTICA	5	8.1%
HEMATOLÓGICA	2	3.2%
RESPIRATÓRIA	2	3.2%
HEPÁTICA	1	1.6%

Foram ainda registados a história clínica, exame físico, medicações concomitantes e alergias medicamentosas. Assim como todos os doentes foram submetidos a exames laboratoriais.

Os doentes foram seleccionados através dos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Crítérios de Inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos, com parceira sexual,
- Consentimento informado para participação no estudo,
- Diagnóstico de DE (pelos critérios de *Impotence-NIH Consensus Conference, JAMA 1993, 270:83-90*) com, pelo menos, seis meses de duração.
- Vontade de reiniciar relações sexuais satisfatórias,
- Relação estável.

Crítérios de Exclusão

- Existência de factores psicológicos, médicos ou sociais que implicassem a impossibilidade de seguimento do protocolo;
- Alterações anatómicas genitais que condicionassem, significativamente, a erecção (doença de Peyronie, fibrose grave do pénis, etc.);
- Diagnóstico de outras disfunções sexuais primárias (diminuição da libido);

- Utilização de outras terapêuticas para a disfunção erétil (injecção intracavernosa, testosterona) que não pretendessem suspender;
- Tratamento com nitratos ou fármacos dadores de óxido nítrico;
- Hipersensibilidade conhecida ao sildenafil;
- Prescrição, pela primeira vez, nas duas semanas anteriores ao estudo, de medicação potencialmente causadora de disfunção erétil (beta-bloqueantes, diuréticos tiazídicos, digoxina, anti-depressivos tricíclicos).
- Intenção de doar sangue durante o período de estudo ou um mês após a sua finalização.

MÉTODOS

Instrumentos de Avaliação

Para avaliar e quantificar o efeito do sildenafil, assim como avaliar o grau de gravidade da disfunção erétil, utilizaram-se dois questionários de auto-avaliação – Índice Internacional da Função Erétil (IIFE) e o questionário de satisfação de vida, que foram aplicados antes e depois do tratamento, acrescidos de uma pergunta de eficácia global colocada ao doente no final do estudo.

Do mesmo modo foi elaborado um diário por cada doente, com o registo das tentativas de relações sexuais (quadro II).

Quadro II



O IIFE, Índice Internacional da Função Erétil⁵, é um questionário com 15 perguntas que avalia cinco dimensões da função sexual masculina:

- ➔ função erétil (6 perguntas)
- ➔ função orgástica (2 perguntas)
- ➔ desejo sexual (2 perguntas)
- ➔ satisfação na relação sexual (3 perguntas)
- ➔ satisfação global (2 perguntas).

Neste questionário, existem duas perguntas de especial interesse para o estudo da DE que reflectem a facilidade/dificuldade do doente em obter e manter a erecção:

- Pergunta 3 – Quando tentou ter relações sexuais, nas últimas quatro semanas, quantas vezes é que conseguiu a penetração?
- Pergunta 4 – Nas últimas quatro semanas, durante as relações sexuais, quantas vezes é que conseguiu manter a erecção após a penetração?

O questionário de satisfação de vida pretende avaliar o grau de satisfação do doente, numa escala de 1 a 5, relativamente aos seguintes aspectos:

- ➔ vida sexual
- ➔ vida familiar
- ➔ tempo de lazer
- ➔ relação com a parceira
- ➔ contacto com os amigos
- ➔ situação profissional
- ➔ situação financeira

A pergunta de eficácia global formulada aos doentes na visita final foi a seguinte:

- O tratamento efectuado melhorou as suas erecções? *Sim/ Não*

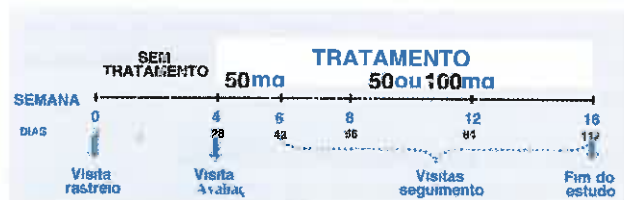
Desenho do Estudo

O estudo teve uma duração total de dezasseis semanas, sendo o período de tratamento de 12 semanas.

Foi estabelecido um período inicial de quatro semanas sem tratamento, onde se recolheu informação sobre a função sexual de base dos doentes seleccionados.

Os doentes foram avaliados no início do estudo (dia 0) e, posteriormente, nos dias 42, 56, 84 e 112 (quadro III).

Quadro III – Desenho do estudo



Para caracterização das condições de inclusão, bem como de controle de dados de segurança, foram realizados exames complementares de diagnóstico no início e no fim do estudo. Esses exames constaram de: hemograma, provas da função hepática e renal. Em todas as visitas foi efectuado um exame físico, medições da pressão arterial e frequência cardíaca.

O sildenafil foi auto-administrado por via oral cerca de

uma hora antes da actividade sexual. O regime de dosagem estabelecido fez com que todos os doentes iniciassem o estudo com uma dose de 50 mg. A partir da sexta semana, o aumento para uma dose de 100 mg foi permitido aos doentes que toleraram as 50 mg, mas para os quais esta não se revelou satisfatória em termos de eficácia. Foi estabelecida a possibilidade de um escalonamento de dose, dependente da eficácia e tolerância, de modo a tornar o tratamento mais flexível e a permitir a definição, para cada doente, da dose mais eficaz, podendo esta ser ajustada entre os 25, 50 ou 100 mg.

Análise Estatística

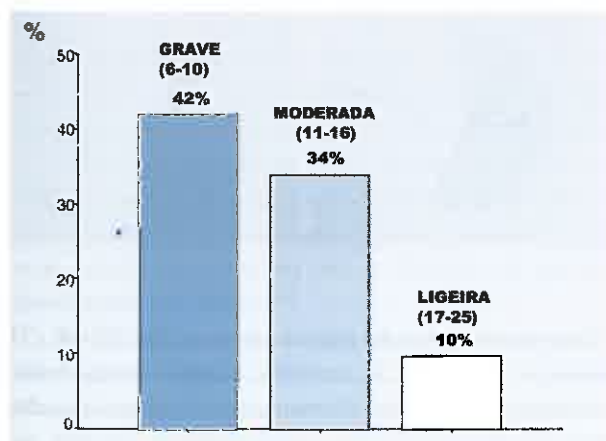
Na análise estatística deste estudo obtiveram-se as características demográficas da população a partir de medidas de tendência central e dispersão como a média, desvio padrão, erro padrão e mediana ou através de uma análise de frequências, de acordo com a natureza da variável em causa.

O teste do qui-quadrado foi utilizado na comparação de proporções entre grupos de características distintas, o teste de Wilcoxon na comparação de médias entre grupos de valores dependente e o teste de Mann-Whitney no caso em que os valores comparados eram variáveis independentes. Em todos os testes o nível de significância valorizado foi de $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

De acordo com as pontuações do IIFE⁵ os doentes distribuíram-se, no início do estudo, da seguinte forma: 41.9% de casos com disfunções graves, 33.9% com disfunção moderada e apenas 9.7% com disfunção ligeira (quadro IV).

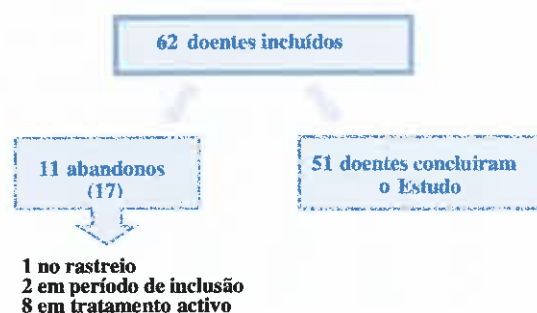
Quadro IV – Classificação da disfunção erétil inicial (IIFE)



Abandonaram o estudo 11 doentes (17%): um no período de rastreio por receio à terapêutica, dois excluídos no período de inclusão por violação ao protocolo (início de novo fármaco para a hipertensão) e por não cumprimento de critério de inclusão (falta de comparência às visitas), e oito abandonaram o estudo no período de tratamento activo (5 por ausência de comparência às visitas, uma por efeito adverso não relacionado com o fármaco, uma por insatisfação com o tratamento e uma por motivos de carácter pessoal).

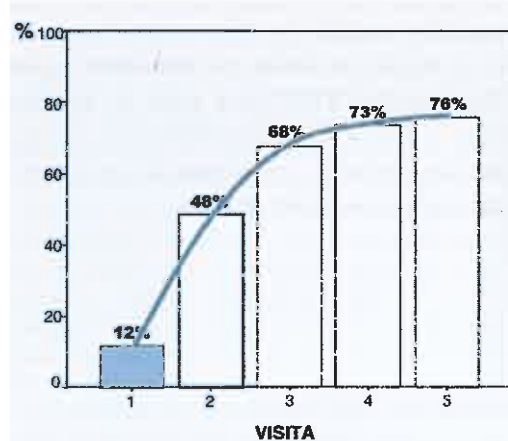
Para efeitos de eficácia a análise incidiu sobre os 51 doentes que completaram o protocolo (quadro V)

Quadro V – Organograma de conclusões



Após o primeiro mês de tratamento com sildenafil registou-se um acréscimo de 77% no número médio de tentativas de relação sexual bem sucedidas (quadro VI). De facto, registaram-se nove tentativas nas quatro semanas iniciais de referência contra dezasseis tentativas no mês seguinte. Nos meses subsequentes, o número de tentativas estabilizou, para uma média aproximada de quinze por mês.

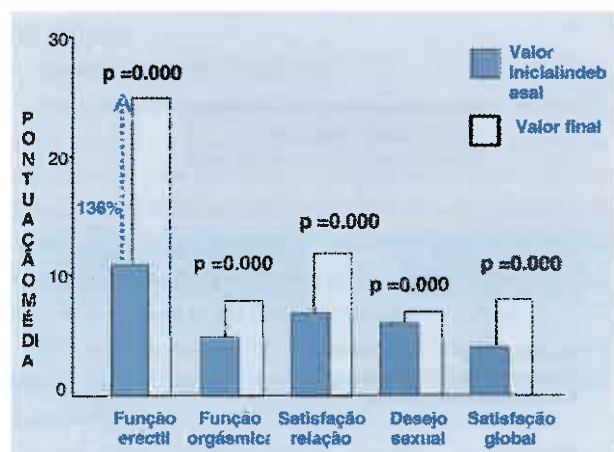
Quadro VI – Percentagem de tentativas de relações sexuais sucedidas por visita



No final do estudo 44% dos doentes não apresentava nenhum grau de disfunção erétil. Quanto à evolução dos níveis de gravidade da DE, apenas um doente continuava a apresentar uma disfunção erétil grave no final do estudo.

Registaram-se diferenças, estatisticamente significativas, em todos os parâmetros abrangidos pelo questionário IIFE ($p < 0.001$), quando comparados os valores antes e depois do tratamento (quadro VII). A função erétil foi a que revelou melhorias médias mais acentuadas.

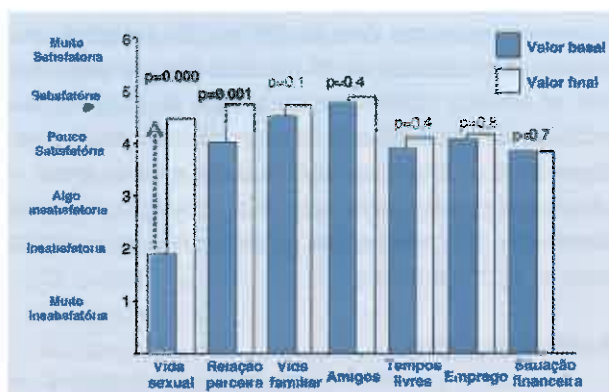
Quadro VII – Pontuação global média no índice internacional da função erétil



Comparando as pontuações obtidas nas respostas 3 e 4 do IIFE ('obter' e 'manter erecção', respectivamente), constataram-se diferenças significativas no sentido de uma melhoria após tratamento ($p < 0.001$). De uma forma global, as respostas assinaladas passam de 'poucas vezes obtenho/mantenho erecção' para 'a maioria das vezes obtenho/mantenho erecção' (quadro VII). As pontuações relativas às mesmas perguntas, mas comparadas por dose (50 ou 100 mg), não têm significado estatístico, em relação a 'obter/manter' a erecção.

Quanto à situação do doente face aos vários aspectos da sua vida (quadro VIII), para além de aumentos significativos na satisfação relativamente à vida sexual, foi encontrada uma melhoria significativa da qualidade da relação com a parceira sexual ($p < 0.005$).

Quadro VIII – A situação do doente face aos vários aspectos da sua vida

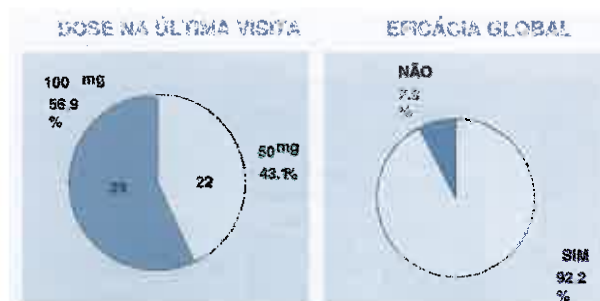


Não existiram diferenças de eficácia na utilização da dose de 50 ou 100 mg. As percentagens de sucesso por dose são bastante idênticas: 70% de relações bem sucedidas com a dose de 50 mg *versus* 69% de sucessos com a dose de 100 mg.

De facto, no final do estudo (quadro IX), 43.1% dos doentes tomava 50 mg e 56.9% estava medicada com 100 mg. No entanto, verificou-se uma ligeira preferência pela dose máxima (100mg).

Deve-se ainda assinalar a melhoria subjectiva – pergunta da eficácia global – em 47 doentes (92.2%) que afirmaram que o tratamento efectuado com sildenafil melhorou as suas erecções, *versus* quatro doentes (7.8%) que responderam negativamente à mesma pergunta (quadro IX).

Quadro IX



A percentagem de efeitos adversos foi 27.4% (31 eventos/17 doentes). As cefaleias, o rubor e a azia foram os efeitos adversos mais frequentemente referidos (quadro X).

Quadro X – Efeitos adversos

EVENTOS ADVERSOS % de doentes	ESTUDOS CONTROLADOS		
	VIAGRA (N=734)	PLACEBO (N=726)	SDN-11-98-001 (N=62)
Cefaleia	10,8	3,9	6,4
Rubor	10,5	9,7	4,8
Dispepsia	6,5	1,7	1,6
Congestão nasal	4,2	1,6	1,6
Infecções do trato resp.	4,2	5,4	—
Síndrome gripal	3,3	2,9	1,6
Infecções do trato urinário	3,1	1,9	—
Alterações da visão	2,7	0,4	—
Diarreia	2,6	1,6	3,2
Tonturas	2,2	1,2	—
Erupção cutânea	2,2	1,4	—
Dor lombar	2,2	1,7	—
Artralgia	2,0	1,4	1,6

DISCUSSÃO

Um estudo aberto tem naturais limitações, no entanto, os resultados comprovam a eficácia do sildenafil na recuperação da função erétil à semelhança do verificado em variados estudos, nomeadamente em dois estudos abertos que envolveram um total de 861 homens⁷. Assistiu-se a um aumento do número médio de tentativas de relações sexuais assim como a um aumento do número de relações sexuais bem sucedidas.

Na verdade, dos doentes que tomaram sildenafil (e que terminaram o estudo), 92,2% referiram uma melhoria da qualidade da erecção, assim como uma maior facilidade na obtenção e manutenção. Esta apreciação subjectiva pelos doentes, está em conformidade com os valores obtidos no IIFE. Verificou-se normalização completa da função erétil em 44% dos doentes, bem como uma melhoria significativa da sua actividade sexual.

No final do estudo, apenas 12,8% dos doentes referiam DE moderada/grave ao contrário dos 75,8% iniciais.

Os resultados deste estudo vêm confirmar a eficácia do sildenafil já comprovada em vários ensaios controlados com placebo envolvendo cerca de 4000 doentes⁸⁻¹³.

Após o primeiro mês de tratamento com sildenafil, registou-se um acréscimo de 77% no número médio de tentativas de relação sexual bem sucedidas, percentagem esta que se manteve no final do estudo. Houve, igualmente, uma melhoria acentuada de todos os parâmetros avaliados.

O sildenafil na dose de 50 ou 100 mg foi muito bem tolerado, com efeitos adversos ligeiros (27,4%), idênticos aos descritos noutros estudos clínicos, nomeadamente num estudo de extensão com a duração de um ano envolvendo 308 doentes¹⁴.

As percentagens de sucesso, com as doses ensaiadas, são bastante idênticas: 70% de relações bem sucedidas com a dose de 50 mg *versus* 69% de sucessos com a dose de 100 mg. Nenhum doente teve necessidade do ajuste

para a dose de 25 mg, pelo que não há resultados neste estudo relativos a esta dose.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo realizado num grupo de 62 homens com DE, demonstraram que o sildenafil foi eficaz no restabelecimento da função erétil, aumentando o número de tentativas de relações sexuais e melhorando as suas taxas de sucesso (sobretudo, nas disfunções de maior gravidade). Dos doentes medicados com sildenafil, e que terminaram o estudo (51), 92,2% referiram uma melhoria global das suas erecções.

As doses de sildenafil usadas (50mg e 100mg), foram bem toleradas e consideradas igualmente eficazes no tratamento desta patologia (70% e 69%, respectivamente). Sendo este um estudo de dose flexível e considerando-se que a dose no final empregue foi a que melhor se adaptou ao doente, pode-se concluir que 43,1% dos doentes preferiu a dose de 50 mg enquanto que 56,9% preferiu a dose de 100 mg, a máxima prescrita.

Para além da eficácia global experimentada pelos doentes, houve uma melhoria significativa no relacionamento sexual com as suas parceiras.

Estes resultados permitem uma conclusão final –no grupo de doentes estudados com Disfunção Erétil, independentemente da patologia somática associada, o uso de sildenafil trouxe apreciável benefício clínico, quer no que respeita à sua eficácia global melhorando os mecanismos da erecção, quer no que respeita à percepção subjectiva de melhoria que se encontra na grande maioria dos doentes e que é de grande importância para a elevação da sua auto-estima.

BIBLIOGRAFIA

1. NIH: Consensus Development Panel on impotence. Impotence. *JAMA*. 1993; 270: 83-90
2. FELDMAN HA et al: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151: 54-61
3. MUIRHEAD AM et al: Pharmacokinetics of Sildenafil, a selective cGMP PDE5 inhibitor, after single oral doses in fasted and fed healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 1996;42 (2): 268P. (Abstract)
4. Data on file, Pfizer Inc. Information available upon request
5. ROSEN RC, RILEY A, WAGNER G, OSTERLOH IH, KIRKPATRICK J, MISHRA A: The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49: 822-830
6. MORALES A et al: Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 1998;10 (suppl 3): S40
7. GOLDSTEIN I et al: Oral sildenafil in the treatment of male erectile dysfunction. *N England J Med* 1998;338: 1397-1404

8. ROSEN R (Cappalleri) et al: Sildenafil (VIAGRATM) improves quality of life in erectile dysfunction (ED). American Psychological Association Annual Meeting, August, 1998
9. Padma-Nathan H and the Sildenafil Study Group: A 24-week, fixed-dose study to assess the efficacy and safety of sildenafil (VIAGRATM) in men with erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159 (suppl): 238
10. CUZIN B et al: Sildenafil (VIAGRATM): a 6 month, double-blind, placebo-controlled, flexible dose-escalation study in patients with erectile dysfunction. Second Meeting of the European Society for Impotence Research, October 1997, Madrid, Spain
11. Padma-Nathan H for The Sildenafil Study Group: Oral sildenafil (VIAGRATM) in the treatment of erectile dysfunction (ED): assessment of erections hard enough for sexual intercourse. *Int J Impot Res* 1998; 10 (suppl 3): S34
12. MONTORSI F et al: Sildenafil (VIAGRATM): a three month, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study in patients with erectile dysfunction. *Eur Urol* 1998; 33 (suppl 1): 40 (159)
13. WICKER P, SWEENEY M: Effect of oral sildenafil on intercourse success in patients with erectile dysfunction of broad-spectrum etiology (103-late breaking research). American Psychiatric Association Annual Meeting, May 1998
14. GUILIANO F et al: Sildenafil (VIAGRATM), an oral treatment for erectile dysfunction: a 1-year, open-label, extension study. *Br J Urol* 1997; 80(2): 93