

USO DO SILDENAFIL (Viagra^R) NA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

Paulo R. Margotto*

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar o potencial do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da hipertensão pulmonar do recém-nascido.

Fontes de dados: foi realizada uma pesquisa bibliográfica no MEDLINE referente ao uso dos inibidores da fosfodiesterase isoladamente ou em combinação com o óxido nítrico inalatório na hipertensão primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, assim como estudos em modelo de hipertensão pulmonar neonatal.

Síntese dos dados: Não há estudo clínico publicado indicando o uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Estudos em modelos animais de hipertensão pulmonar neonatal evidenciaram que o uso isolado do sildenafil é melhor do que o seu uso associado ao óxido nítrico inalatório na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido com doença parenquimatosa. Neste caso, a redireção do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo óxido nítrico inalatório para regiões não ventiladas aumentou o shunt intrapulmonar, exarcebando a hipoxemia arterial. Os efeitos colaterais, particularmente na circulação ocular, com potenciais riscos de lesão retinal, devem ser levados em consideração.

Conclusões: Ensaios controlados e randomizados são necessários para determinar a segurança, eficácia e o prognóstico a longo prazo do uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Estudos farmacocinéticos são necessários na definição da melhor dose e da via de administração do sildenafil no recém-nascido. Os ensaios clínicos devem avaliar a eficácia do sinergismo do sildenafil com o óxido nítrico inalado na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Deveria também avaliar a melhora da oxigenação, a dose efetiva do óxido nítrico inalado, a duração do desmame do óxido nítrico inalatório e a incidência do rebote da hipertensão pulmonar. Os inibidores da fosfodiesterase podem vir a prover mais opções no manuseio do recém-nascido com hipertensão pulmonar persistente.

Palavras-chaves: hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, inibidores da fosfodiesterase, sildenafil

*Doutor em Perinatologia (Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, Montevideo, Uruguai, Professor do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde/SES/Distrito Federal

THE USE OF SILDENAFIL (Viagra^R) IN THE PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN INFANTS

Paulo R. Margotto

SUMMARY

Objective: This study evaluates the use of sildenafil, a phosphodiesterase 5 inhibitor with greater selectivity for the pulmonary vascular bed, in the management of pulmonary hypertension of newborn infants.

Data source: A MEDLINE reference search was made in relation to the use of phosphodiesterase inhibitors alone or in combination with inhaled nitric oxide in primary hypertension and pulmonary hypertension following heart surgery in adults and older children, as well studies of neonatal pulmonary hypertension in animal models.

Data synthesis: There is no published clinical study recommending the use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of newborn infant. Studies of pulmonary hypertension in animals newborn showed that isolated use of sildenafil is better than its use associated with inhaled nitric oxide with parenchymal lung disease. In this case, the redirection of the blood flow from ventilated regions and selectively dilated by the inhaled nitric oxide to non-ventilated regions increased the intrapulmonary shunt, aggravating the arterial hipoxemia. The side effects, particularly in the ocular circulation, with potential risks of retinal lesion, must be taken into consideration.

Conclusions: Controlled and randomized trials are necessary to determine the safety, efficacy and prognosis of the long term use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of newborn. Pharmaco-kinetics studies are necessary to define sildenafil optimal dose and mode of administration in newborn. Clinical trials must evaluate the efficacy of the sildenafil synergism with inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of newborn infant. It should also evaluate the amelioration of blood oxygen levels, the effective dose of inhaled nitric oxide, the duration of inhaled nitric oxide weaning and the incidence of rebound pulmonary hypertension. The phosphodiesterase inhibitors may provide additional options in the management of the newborn with persistent pulmonary hypertension.

Key words: Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant, phosphodiesterase inhibitors, sildenafil

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar persistente (HPP) do recém-nascido (RN) constitui uma das mais importantes causas de morbi/mortalidade no RN a termo, ocorrendo numa incidência de 0,43-6,8/1000 nascidos vivos e com uma mortalidade de 10-20%¹. A HPP do RN caracteriza-se pela ausência da diminuição fisiológica da pressão da artéria pulmonar ao nascimento, com conseqüente manutenção de um shunt D-E pelo canal arterial e pelo forame oval, provocando hipoxemia refratária a oxigenioterapia, apesar do RX de tórax não evidenciar significantes alterações no parênquima^{2,3,4}. A pressão na artéria pulmonar do feto está em torno de 60-80 mmHg caindo para 18-20mmHg (começa a cair a partir da 6ª a 8ª hora de via) ao final do 1º dia de vida e continua caindo por um certo período de tempo. No RN com HPP, a pressão na artéria pulmonar está ao redor de 70-80mmHg, superior a pressão sistêmica, que está ao redor de 50-55mmHg⁴.

A HPP pode ocorrer secundariamente a alterações na estrutura vascular, com hiperplasia e hipertrofia da camada muscular, na vigência de redução do leito vascular pulmonar e, principalmente, devido à manutenção do tônus vascular aumentado, que representa a maior parte dos casos. Do ponto de vista anátomo-patológico, se observa no RN com HPP uma extensão da musculatura lisa ao longo das artérias pulmonares, indo até a zona intra-acinar, incluindo alvéolos, ducto alveolar e início dos bronquíolos respiratórios, com conseqüente aumento da resistência pulmonar e relativa obstrução do fluxo sanguíneo⁵ (Figura 1).

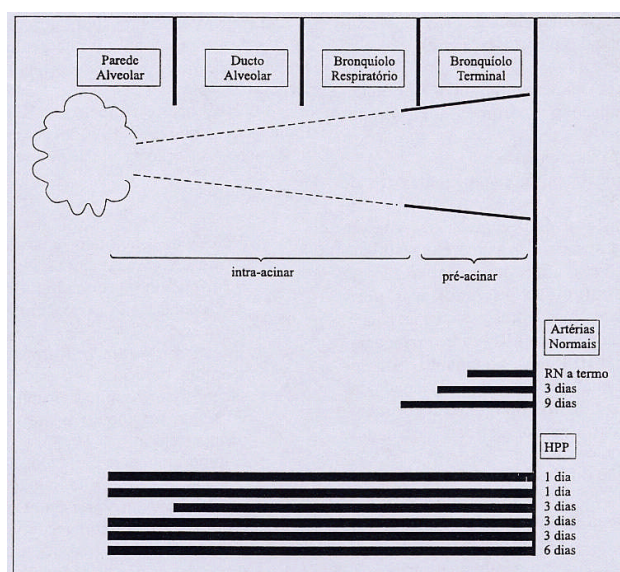


Figura 1: Localização diagramática do músculo nas paredes das artérias intra-acinares. Nos recém-nascidos normais com menos de 1 semana de idade, não é encontrado músculo nas artérias acinares. Todos os pacientes com hipertensão pulmonar persistente apresentaram extensão da muscularização para as pequenas artérias intra-acinares. Murphy J, Rabinovitch M, Goldstein J, et al. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. J Pediatr 98:964, 1981

Segundo Walsh e Stork¹, esforços para tratar os RN com HPP frequentemente levam a resultados subótimos com substancial morbimortalidade. A razão é que a HPP do RN não é uma doença, mas numerosas doenças de diversas fisiopatologias que se apresentam com semelhante quadro clínico. Visto por este ângulo, é evidente que diferentes abordagens terapêuticas são necessárias para diferentes fisiopatologias.

O manuseio atual desta patologia inclui terapias que visam a diminuir a resistência vascular pulmonar e entre estas, se destaca o uso de óxido nítrico inalatório (NOi)⁶.

O NOi produz ação vasodilatadora específica pulmonar através do aumento da concentração de **5'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP)** no músculo liso das artérias, sendo útil no tratamento HPP do RN, hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar precoce seguindo a cirurgia cardíaca. Através da ativação da proteína quinase pela cGMP, há aumento da abertura dos canais cálcio sensível ao potássio, havendo hiperpolarização da membrana com inibição do influxo de cálcio através dos canais de cálcio tipo-L, ocasionando a relaxamento da musculatura lisa arterial. A cGMP é subsequentemente inativada pela **fosfodiesterase tipo 5 (PDE5)**⁶.

O uso do NOi tem constituído uma terapia padrão, mas até 30% dos casos falham na resposta, não constituindo assim uma simples bala mágica no tratamento da HPP do RN. A vasodilatação que ocorre com o NOi é transitória, uma vez que o NOi rapidamente (<10 seg) degradado na presença de O₂, perdendo sua bioatividade. A extrema vida média curta do NOi assegura que não apresenta efeitos adversos sistêmicos. A não resposta ao NOi se deve a doença parenquimatosa, disfunção cardíaca ou problemas na sinalização NO-cGMP⁷.

As PDE são enzimas que catalizam a clivagem hidrolítica da ligação 3'fosfodiester dos nucleotídeos cíclicos, controlando os seus níveis intracelulares. Entre as 11 distintas famílias de PDE, há um predomínio de PDE5 nas células musculares lisas da vasculatura pulmonar, razão pela qual há vários estudos que exploram o potencial terapêutico dos inibidores da PDE5 na hipertensão pulmonar⁷.

Estudo de Hanson e cl⁸ em modelo animal de hipertensão pulmonar fetal tem evidenciado o aumento da atividade da PDE5 e que este aumento contribui com reatividade vascular na hipertensão pulmonar perinatal.

Assim, uma abordagem alternativa ou auxiliar no manuseio da HPP do RN pode ser o aumento endógeno da concentração da cGMP usando inibidores específicos da PDE5 (Figura 2).

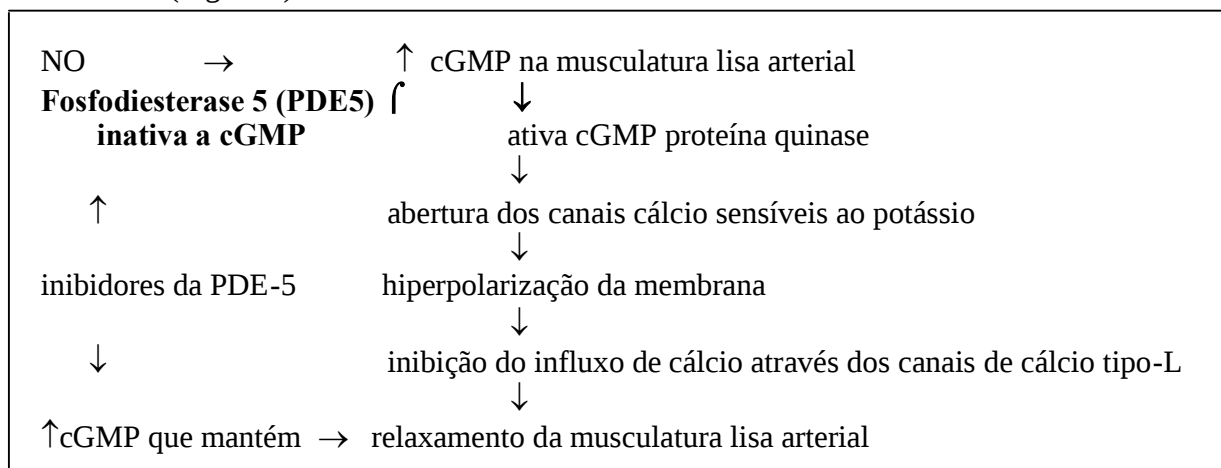


Figura 2: Representação esquemática da ação do óxido nítrico na musculatura lisa arterial, ocasionando o relaxamento da musculatura e a ação dos inibidores da fosfodiesterase 5. Shekerdemian LS, Ravn HB, et al. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. Am J Resp Crit Care Med 2002; 165:1098-1102

Os resultados com o uso dos inibidores da PDE5, entre os quais o sildenafil, no tratamento da hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, com ênfase no seu sinergismo com o óxido nítrico inalatório, levaram a possibilidade do uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. O objetivo deste estudo é avaliar o potencial do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da hipertensão pulmonar do recém-nascido.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE: ZAPRINAST, DIPIRIDAMOL E SILDENAFIL

Entre os inibidores PDE5, inicialmente estudados, se destacam o zaprinast e o dipiridamol. No estudo de Thusu e cl⁹, o uso do zaprinast combinado com o NOi diminuiu a pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar além de aumentar a ação vasodilatadora do NOi, em ovelhas recém-nascidas com hipertensão pulmonar experimentalmente induzida pela ligadura intra-útero do canal arterial, uma evidência da ação sinérgica entre as duas drogas.

Ichinose e cl¹⁰ evidenciaram que o zaprinast prolonga o efeito vasodilatador do NOi em ovelhas com hipertensão pulmonar induzida experimentalmente. Hanson e cl⁸, em modelo animal de hipertensão pulmonar crônica fetal, obteve queda da resistência vascular pulmonar em 55 e 35% respectivamente com o uso de dipiridamol e zaprinast.

Buysee e cl¹¹, usando o dipiridamol na dose de 0,4mg/Kg/min por 10 minutos a cada 12 horas por 3 doses em um RN a termo com hérnia diafragmática congênita possibilitou a suspensão do NOi sem rebote e a extubação do RN com uma semana (o dipiridamol aumentou os níveis de cCMP na musculatura lisa vascular pulmonar, permitindo a vasodilatação pela restauração do NO endógeno).

O uso do dipiridamol, um bloqueador da PDE5 descrito em humanos, atenua o aumento da pressão da artéria pulmonar após a retirada do NOi (inibe a degradação do cGMP); no entanto, o dipiridamol não tem efeito específico, além de bloquear a retomada da adenosina nas células endoteliais e eritrócitos¹².

Dukarm e cl¹³ descreveu em recém-nascido de ovelha com hipertensão pulmonar, hipotensão sistêmica com o uso do dipiridamol (este efeito sistêmico persistiu por 90 minutos após a suspensão da infusão do dipiridamol); este efeito pronunciado do dipiridamol na circulação sistêmica limita a sua utilidade como tratamento adjunto ao NOi inalado na HPP do RN.

Mais recentemente tem sido avaliado o papel de outro inibidor PDE5, o sildenafil (Viagra^R). Uma das grandes vantagens do sildenafil é a sua maior seletividade para o leito vascular pulmonar e parece ser um agente promissor^{7,14}. A sua falta de vasodilatação sistêmica coloca o sildenafil em vantagem frente a prostaciclina, dipiridamol e zaprinast.

O estudo de Zhao e cl¹⁵ investigou o efeito do sildenafil oral na resposta vascular pulmonar a hipoxia em humanos voluntários respirando 11% de O₂. Dos subtipos de fosfodiesterases, a PDE5 é a maior responsável pelo metabolismo da cCMP no pulmão. Assim, a inibição do PDE5 possibilita a vasodilatação pulmonar com pouca hipotensão sistêmica. Estes autores relataram que o sildenafil atenua a hipertensão pulmonar induzida pela hipoxia sem efeito significativo na pressão arterial sistêmica.

Estudo experimental de Weimann e cl¹⁶ evidenciou que o uso oral de sildenafil em ovelhas adultas com hipertensão pulmonar induzida, causou vasodilatação seletiva via

óxido nítrico (NO) endógeno similarmente a vasodilatação produzida pelo sildenafil no corpo cavernoso que requer a produção de cGMP pelo NO produzido pelos nervos não adrenérgicos e não colinérgicos. No entanto, em contraste com outros inibidores PDE5, como o zaprinast, a administração oral do sildenafil não prolongou o efeito vasodilatador do NOi. Uma possível explicação na diferença de habilidade do zaprinast e sildenafil, ambos inibidores seletivos de PDE5, na modulação da vasodilatação NO dependente é que o zaprinast inibe fosfodiesterases que não os são inibidas pelo sildenafil. Por exemplo, tem sido relatado que o zaprinast inibe as isoformas PDE1 Hcm 1 e Hcam 3 A, ambas expressas no pulmão, enquanto somente altas concentrações de sildenafil inibem PDE1. No entanto, somente altas concentrações de zaprinast inibem a recente descrita PDE9 que ocorre no tecido pulmonar, enquanto o sildenafil não a inibe.

Em 2001, Ichinose e cl¹⁷, avaliaram o efeito do sildenafil em nebulização (aerossóis de 10 e 30 mg) em um modelo animal (ovelha) de hipertensão pulmonar. Os maiores achados dos autores foram: vasodilatação seletiva sem vasodilatação sistêmica, potencialização de efeito vasodilatador de NOi, sem causar injúria nas estruturas pulmonares.

Estudo experimental recente de Kleinsasser e cl¹⁸ evidenciou efeitos adversos do sildenafil na oxigenação e fração de shunt intrapulmonar. A PaO₂ diminuiu após dose de 50 e 100mg de sildenafil na presença de significativo aumento do shunt intrapulmonar e índice cardíaco. A queda da pressão arterial ocorreu significativamente com a maior dose utilizada. Assim os efeitos do sildenafil na hemodinâmica e na troca gasosa pulmonares permanecem incertos.

O estudo experimental de Thebauld e cl¹⁹ evidenciou que o sildenafil dilata o ductus arteriosus, podendo vir a constituir uma alternativa no tratamento adjunto a prostaglandina E 1 como uma ponte para a cirurgia cardíaca. (sabemos que a patência do *ductus arteriosus* é crítica para a sobrevivência do RN com malformação cardíaca canal dependente).

USO DO ÓXIDO NÍTRICO ASSOCIADO AO SILDENAFIL NA HIPERTENSÃO PULMONAR

O NOi tem um papel bem estabelecido desde 1992 no tratamento agudo da HPP RN por levar a vasodilatação em áreas ventiladas do pulmão, sem ocasionar queda da pressão arterial sistêmica e reduz a necessidade de oxigenação por membrana extra-corpórea^{20,21,22}.

No entanto, o efeito do NOi é limitado nos RN com insuficiência respiratória hipoxêmica com severa lesão parenquimatosa s/ shunt intracardíaco D-E^{3,21}.

O uso do NOi pode estar associado à toxicidade e a tolerância que pode ocorrer mesmo com o uso por curto período, além do rebote da hipertensão pulmonar após a sua descontinuação⁶. Outras importantes considerações incluem, o risco da methahemoglobinemia, injúria aos órgãos pelos óxidos, lesão celular pelos peroxinitritos, além do risco do prolongamento do tempo de sangramento, apesar de não haver relatos de mortalidade atribuídos ao uso de NOi atribuído ao sangramento em RN^{7,21}.

Quanto ao rebote da hipertensão pulmonar com a suspensão do NOi: o NOi produz completa vasodilatação pulmonar dentro de 1min, mas os efeitos continuam no mínimo 6 min após sua suspensão²³. Acredita-se que o NOi produz uma inibição da atividade da NO sintetase com a rápida redução da cGMP no músculo liso da artéria pulmonar quando o NOi é abruptamente retirado²⁴. Assim, estratégias para aumentar a cCMP, como o

sildenafil, podem facilitar a retirada do NOi, devido à relativa longa duração da sua atividade nas pressões da artéria pulmonar e falta de efeitos hemodinâmicos. Os níveis de cGMP aumentaram de forma semelhante ao uso de NOi com o uso de inibidores da PDE5 e o sinergismo tem sido evidenciado com a combinação de ambas as drogas^{24,25,26}.

Os inibidores da PDE5, especialmente o sildenafil podem ser usados quando o NOi não é totalmente efetivo (lesão parenquimatosa), quando o NO é interrompido devido ao transporte do paciente ou no desmame de um uso prolongado de NOi^{12,27}.

A terapia adjunta de sildenafil com o NOi (doses tão pequenas como 0,5 ppm podem ser efetivas) pode oferecer máxima vasodilatação permitindo que se use doses menores de NOi (NOi na dose de 0,5 ppm associado aos inibidores da PDE5 foi efetiva na oxigenação, reduzindo assim o risco de rebote da hipertensão pulmonar quando o NOi é retirado²⁸. A combinação do NOi com um inibidor da PDE5, como o zaprinast aboliu a resposta hipertensiva pulmonar a hipoxia²³.

Mehta²⁸ cita que o sildenafil é um vasodilatador pulmonar mais potente que o NO, mas não é específico para a vasculatura pulmonar.

O sildenafil tem sido usado no tratamento da disfunção erétil devido às altas concentrações de PDE5 nos corpos cavernosos. No entanto, a PDE5 é a principal PDE responsável pela hidrólise da cGMP no músculo liso vascular e é encontrada em altas concentrações nas artérias do pulmão^{8,24}, o que torna o sildenafil uma droga com relativa seletividade no pulmão (com pouca hipotensão sistêmica)³⁰.

Artz e Wessel¹² aplicaram 1 mg VO em um recém nascido de 3,5 Kg com conexão venosa pulmonar anormal total infradiafragmática que foi submetido à correção cirúrgica ao nascimento. A hipotensão sistêmica, baixo débito cardíaco, hipotensão pulmonar complicou o período pós-operatório. O NOi foi usado, reduzindo imediatamente a pressão na artéria pulmonar. No terceiro dia do pós-operatório, o NOi foi reintroduzido devido ao rebote da hipertensão pulmonar (a pressão média da artéria pulmonar aumentou para 40 mmHg dentro de 3 min após a retirada do NOi). Juntamente com a reintrodução do NOi foi usado o sildenafil oral na dose citada (via sonda nasogástrica). O NOi foi retirado 70 min depois com um leve aumento na pressão da artéria pulmonar (6 mmHg), estabilizada em um pico médio de 28mmHg e permaneceu estável por 1 hora. O nível de cGMP foi de 19 pmol/ml antes da retirada do NOi. Uma hora após a reintrodução do NOi e do uso do sildenafil, o nível de cGMP foi para 30 p mol/ml; permanecendo em níveis maiores que os níveis basais iniciais com 15min (29 pmol/ml), 30 min (24 pmol/ml) e 60 min (23 pmol/ml) após a retirada do NOi.

A biodisponibilidade oral converte o sildenafil em uma nova alternativa terapêutica mais atrativa no tratamento da severa hipertensão pulmonar, além do baixo custo, em comparação com as terapêuticas já estabelecidas^{31,32}.

Dado o prognóstico ruim e a falta de outros tratamentos comprovados por via oral, Carrol e Dhillon³³ acreditam que o sildenafil é uma opção útil no tratamento da criança com severa hipertensão pulmonar crônica.

USO DO SILDENAFIL NA HIPERTENSÃO PULMONAR EM CRIANÇAS

Abrams e cl³⁴ relataram o uso do sildenafil na dose de 2mg/kg cada 6 horas em uma criança com 4 anos de idade com hipertensão pulmonar primária, após deficiente resposta

ao uso endovenoso de prostaciclina. A melhora contiuada do estado clínico ocorreu com a administração do sildenafil a cada 4 horas, possibilitando a suspensão da prostaciclina e o do oxigênio. Aos 3 meses a criança apresentou emlhora contínua na tolerância aos exercícios e sem efeitos adversos.

Em 2002, Atz e cl³⁵ publicaram outro estudo descrevendo o uso do sildenafil em combinação com o óxido nítrico em uma criança de 9 meses de idade com crises repetidas de hipertensão pulmonar após colocação de válvula mitral. O sildenafil foi administrado na dose de 0,3mg/Kg a través do tubo nasogástrico a cada 4 horas. A administração do sildenafil permitiu um gradual desmame do óxido nítrico, sendo descontinuado no dia 15. A pressão média da artéria pulmonar permaneceu aproximadamente 60 a 70% da pressão sangüínea sistêmica durante o tratamento. O sildenafil foi suspenso no 22º dia do pós-operatório sem a ocorrência de hipertensão pulmonar de rebote e sem efeitos adversos.

Carrol e Dhillon³³ usaram o sildenafil na dose de 0,5-1mg/Kg a cada 6 horas, chegando ao final com 2mg/Kg a cada 6 horas em 3 pacientes pediátricos. Dois destes pacientes tinham hipertensão pulmonar primária e um, teve correção cirúrgica de transposição das grandes artérias aos 22 dias, desenvolvendo hipertensão pulmonar aos 7 anos. Dois dos pacientes mostraram resposta positiva inicial, enquanto um paciente não teve alteração na pressão da artéria pulmonar. Nenhuma das crianças apresentou efeitos adversos. Como nos casos anteriores, os autores sugeriram que o sildenafil deve ser considerado uma opção para as crianças com hipertensão pulmonar que requer uma longa terapia.

Hon e cl³⁶, em 2004, usaram o sildenafil na dose de 0,9mg/Kg/ddia de 8/8 horas com gradual aumento para 1,8mg/Kg/dia de 4/4 horas em uma criança com 5 meses com displasia broncopulmonar severa e hipertensão pulmonar refratária a terapia vasodilatadora convencional e os máximos parâmetros do respirador. A droga foi usada por 6 meses até a completa resolução da hipertensão pulmonar.

Bentlin e cl³⁷ usaram o sildenafil na dose de 0,5mg/Kg/dose de 6/6 horas via oral em um RN com hipertensão pulmonar pós-cirurgia cardíaca que não respondeu ao uso endovebosos de prostaglandina E1. Com 48 horas foi possível suspender a prostaglandina E1.

Existem evidências na literatura mostrando que crianças com patologia cardíaca tem inabilidade de gerar NO endógeno, por razões ainda não conhecidas. O estudo de Miller e cl³⁸ englobando crianças com idade média de 3 meses precisando de cirurgia cardíaca, evidenciou que o uso do NO no pós-operatório reduziu o risco de crise hipertensiva pulmonar (RR=0,66- p<001), diminuindo o curso pós-operatório sem efeitos tóxicos. Segundo Belik³⁹ existem patologias que estão associadas à diminuição da produção de NO. Até hoje debatemos se a qualidade da resposta ao NO nos RN com hpertensão pulmonar persistente (HPP) se deva a diminuição da produção endógena do NO.

As crianças com cardiopatia tem menor produção de NO. Provavelmente estas crianças teriam uma destruição mais rápida do cGMP. É uma área muito interessante de pesquisa. Isto seria a justificativa maior do uso do sildenafil: crianças não estão conseguindo estabelecer vasodilatação pulmonar porque estão destruindo o cGMP³⁹.

Baseado nos casos relatados e nos estudos conduzidos com o sildenafil até a presente data, uma dose inicial de **0,25 a 0,5mg/Kg/dose de 4/4 a 8/8 horas é recomendado para os pacientes pediátricos com hipertensão pulmonar**. O ajuste deve

ser feito segundo a resposta. Dose acima de 2mg/Kg/dose de 4/4 horas pode não provê benefícios adicionais, embora não tenha sido determinado a dose máxima⁴⁰.

SILDENAFIL NA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

Com base na atual compreensão da base molecular da ação do sildenafil, mais estudos são necessários para melhor compreensão da ação do sildenafil na HPP do RN. A rota de administração pode ser um fator chave determinante do seu uso no RN crítico (a absorção gastrointestinal pode ser impraticável nestes RN)⁶.

Estes RN apresentam riscos de isquemia intestinal secundariamente a hipoxia. A terapia aerossol pode constituir uma dificuldade no RN com severa aspiração meconial, não somente pela necessidade de tratamento contínuo dado a curta ação do sildenafil administrado por esta via, mas também devido à limitada distribuição na presença de mecônio e exsudato inflamatório. A formulação endovenosa (EV), no entanto parece mais apropriada para estes pacientes⁶.

Shekerdeman e cl⁶, na Dinamarca, estudaram os efeitos do uso EV do sildenafil na hemodinâmica pulmonar e oxigenação e compararam estes efeitos com o NOi em um modelo animal (leitões) de hipertensão pulmonar neonatal secundária a aspiração de mecônio. Os autores instilaram mecônio via traqueal, em 18 leitões; 6 subsequentemente receberam sildenafil EV por 2hs, 6 receberam NOi por 2 hs e 6 animais não receberam intervenção adicional. A aspiração de mecônio aumentou a resistência vascular pulmonar em 70% e o índice de oxigenação em 100%. Os leitões que receberam NOi tiveram queda da resistência vascular pulmonar em 40% após 2 horas de tratamento; os leitões que receberam sildenafil reverteram por completa à alta resistência vascular dentro de 1 h de infusão. Os animais controles mantiveram alta resistência vascular durante todo o estudo. Não se observou efeito na hemodinâmica sistêmica. O sildenafil aumentou o débito cardíaco em 30%, mas não prejudicou a oxigenação. Assim, os autores concluíram que o sildenafil é um vasodilatador pulmonar seletivo e altamente efetivo (tão efetivo quanto o NOi) no presente modelo de hipertensão pulmonar neonatal.

A farmacocinética do sildenafil EV não está determinada. A dose usada no modelo de Shekerdemian e cl⁶ foi extrapolada de doses orais (1 – 2 mg /Kg) em pacientes pediátricos e de um pequeno estudo usando 1 mg/kg EV em criança submetidas a cateterização cardíaca. O máximo efeito vasodilatador pulmonar ocorreu no final da primeira hora. A continuação da infusão não reduziu mais a resistência vascular pulmonar, mas também não causou efeitos adversos. Uma dose de 2 mg/Kg EV usada neste estudo pareceu ser bem tolerada, mas os autores enfatizam a importância de estudos farmacocinéticos na determinação de uma dose ideal.

Apesar das evidências do sinergismo entre o sildenafil e o NOi na potencialização da vasodilatação pulmonar em crianças maiores com hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca, tal fato não foi evidenciado no estudo australiano de 2004 de Shekerdeman e cl⁴¹. Os autores estudaram a interação entre hipertensão pulmonar aguda e lesão pulmonar secundária a aspiração meconial em 12 leitões recém-nascidos: 6 animais (controles) não receberam intervenção após a instilação

de mecônio e 6 animais receberam NOi (20ppm) com sildenafil endovenoso (2mg/Kg). Este é um modelo de hipertensão pulmonar aguda com injúria pulmonar aguda sem shunt intracardíaco. O NOi reduziu a pressão média da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar sem influenciar na oxigenação. A adição do sildenafil reduziu ainda mais a pressão média da artéria pulmonar, tendeu a aumentar o débito cardíaco e reduziu a resistência vascular pulmonar. No entanto, os autores relataram que o sildenafil diminuiu a pressão arterial sistêmica e a resistência vascular sistêmica, produzindo uma profunda hipoxemia arterial, reduzindo a PaO₂ de 69±23mmHg para 49±15mmHg, a despeito do aumento da FiO₂ e pressão média de vias aéreas. Assim, o índice de oxigenação aumentou significativamente (p=0,01).

O sinergismo entre o sildenafil e o NOi no tratamento da hipertensão pulmonar no modelo de Thusu e cl⁹, nas crianças com hipertensão pulmonar nos estudos de Atz e Wessel¹² e nos adultos⁴², ocorreu sem a concomitância da injúria pulmonar. A interação entre o sildenafil e o NOi na presença de lesão pulmonar tem sido pouco relatada na literatura. O estudo de Thebaud e cl⁴³ evidenciou a melhora da vasodilatação pulmonar em RN com HPP por hérnia diafragmática congênita não responsável ao NOi associando o NOi ao dipiridamol, embora a melhora tenha sido transitória e ambos os pacientes faleceram (estes autores relataram posteriormente que a não resposta ao NOi na hérnia diafragmática congênita se deve a uma atividade alterada da guanilil-ciclase³⁷). Recentemente, Keller e cl⁴⁵ relataram um caso de hipertensão pulmonar crônica em uma criança com 7 semanas de idade com hérnia diafragmática congênita, a estabilização da criança e a retirada do NOi com o uso do sildenafil.

Bigatello e cl⁴⁶ relataram diminuição do shunt intracardíaco D-E em um paciente adulto (52 anos) com severa fibrose intersticial pulmonar e hipertensão pulmonar que estava em uso de NOi. A PaO₂ aumentou em 76% com o NOi, 40% com o sildenafil isolado e 112% com o sildenafil associado ao NOi. No entanto, Adrie e cl⁴⁷ evidenciaram piora da resposta ao NOi com o uso do zaprinast em um modelo animal de lesão pulmonar aguda, sugerindo que o inibidor da fosfodiesterase induz vasodilatação difusa em regiões pobremente ventiladas, abolindo assim os efeitos benéficos observados com o uso do NOi isolado.

O mecanismo pelo qual o uso de um inibidor da fosfodiesterase associado ao NOi piora a oxigenação nos casos de hipertensão pulmonar aguda e injúria pulmonar sem shunt intracardíaco, provavelmente se deva a redireção do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo NOi para regiões não ventiladas. A consequência deste fato é o aumento do shunt intrapulmonar, com exarcebação da hipoxemia arterial.

Shekerdemian e cl⁴¹ atribuiu a este mecanismo a pior oxigenação observada no modelo de hipertensão pulmonar neonatal seguindo a aspiração meconial tratado com sildenafil e NOi. Tais fatos não ocorreram no idêntico modelo destes autores de 1998, quando o sildenafil foi usado isoladamente, não sendo observadas mudanças significativas na hemodinâmica⁶.

A diminuição da pressão arterial sistêmica no estudo de Shekerdemian e cl⁴¹, também relatada nos estudos de Weimann e cl¹⁶ (queda de 12% após dose acumulativa máxima do sildenafil) e de Kleinsasser e cl¹⁸ (após alta dose de sildenafil) foi atribuída em parte à relativa hipoxemia com o uso do sildenafil neste modelo.

Apesar de se esperar que o sildenafil fosse um vasodilatador pulmonar específico, estudo randomizado pequeno de Stocker e cl⁴⁸ com o uso endovenoso de sildenafil e óxido nítrico em crianças após cirurgia cardíaca, evidenciou que o sildenafil reduziu tanto

a resistência pulmonar como sistêmica, piorando a oxigenação e o gradiente alvéolo-arterial de O₂

Juliana e Abbad⁴⁹ relataram imediata melhora da oxigenação com subsequente recuperação completa com o uso de sildenafil (1,5mg/Kg) por via sonda nasogástrica em um recém-nascido com severa HPP. Apesar do RN a termo ter sido ventilado com altas pressões e ter recebido altas doses de pressores cardiovasculares, a PaO₂ persistiu baixa com um gradiente alvéolo-arterial de O₂ de 651mmHg. Os autores discutem o uso potencial dos inibidores da fosfodiesterase-5, como o sildenafil, em situações onde não se dispõe do uso do óxido nítrico e da oxigenação por membrana extracorpórea.

EFEITOS ADVERSOS

Entre os efeitos colaterais, do sildenafil, se destacam os efeitos oculares como o risco potencial de lesão da retina (retinite pigmentosa), sobretudo nos indivíduos com mutação nos genes que codificam a fosfodiesterase 6⁵⁰.

Os efeitos da sildenafil na circulação ocular têm sido controversos, com autores, como Paris e cl⁵¹ evidenciando aumento do fluxo sanguíneo na vasculatura ocular (aproximadamente 1/3 em relação à linha de base) e Grunwald e cl⁵², não evidenciando alterações do fluxo sanguíneo coroidal, além de não demonstrarem qualquer efeito no calibre vascular retinal⁵³.

Em 2004, Marsh e cl⁵⁴ relataram um caso de severa retinopatia da prematuridade (RP) em um RN pré-termo de 26 semanas com peso ao nascer de 525g com hipertensão pulmonar persistente que fez uso de sildenafil. O RN fez uso de 16 dias da droga, a partir de 31 semanas e 5 dias de idade gestacional até 38ª semana de idade gestacional pós-concepção, em conjunto com o NOi. O RN apresentou melhora, havendo redução da necessidade de O₂ de 100% para 30-40%. O exame oftalmológico (realizado semanalmente a partir de 31 semanas) não detectou retinopatia da prematuridade, inclusive na 33ª semana de gestação, sendo a RP detectada com 34 semanas de gestação (RP-III). O tratamento foi realizado com fotocoagulação a laser, havendo regressão da RP. Os autores relataram ainda, ter observado um recente aumento da RP na sua Unidade, coincidindo com o uso do sildenafil. O acúmulo de NO e cCMP causados pela inibição da fosfodiesterase 5 tem sido proposto exercer um efeito proliferativo nas vênulas pós-capilares da retina.

Outro efeito relatado com o uso do sildenafil, em pacientes adultos, tem sido a dor de cabeça. Os efeitos centrais do sildenafil têm sido atribuídos ao relato recente da presença de PDE5 no tecido cerebral, principalmente no cerebelo e hipocampo e no gânglio cervical superior. Interessante que os autores não detectaram dilatação da artéria cerebral média (o aumento da cCMP nas células musculares lisas das artérias cerebrais não foi suficiente para uma resposta vasodilatadora, provavelmente pelos baixos níveis de produção de cCMP nas artérias cerebrais ou devido a sua rápida eliminação pelas outras fosfodiesterase não PDE5 ou a PDE5 nas artérias cerebrais pode ser uma isoforma que não é suficientemente inibida pelo sildenafil ou ainda, o sildenafil pode não ter uma boa distribuição nas células musculares lisas das artérias cerebrais. Assim, os autores propõem que o local de ação do sildenafil na indução de dor de cabeça ocorra nos terminais sensoriais das fibras nervosas perivasculares (sensibilização e hiperexcitabilidade dos terminais sensoriais perivasculares ou dos neurônios sensoriais de primeira ordem). Esta hipótese parece consistente com estudos prévios evidenciando que o sildenafil atua não somente nas células musculares lisas

vasculares, mas também nas fibras nervosas sensoriais na estimulação da ereção peniana⁵⁵. A dor de cabeça é tipicamente bilateral, frontotemporal, pulsátil ou agravada pela atividade física, começando tipicamente dentro de 5 horas e dura em torno de 72 horas após a exposição à droga⁵⁶. A literatura não faz relato deste efeito colateral em crianças e recém-nascida, mas choro mais prolongado tem sido relatado em crianças que receberam sildenafil para o tratamento de hipertensão pulmonar seguindo ao pós-operatório de cirurgia cardíaca (Sampietro, Ribeiro, Hospital Anchieta e Santa Luzia, Brasília, comunicação pessoal).

O uso do sildenafil deve ser feito com cuidado nos pacientes com altos níveis circulantes de cCMP, tais como aqueles com sepses, nos quais pequenas concentrações de inibidor de PDE5 podem precipitar significativa hipotensão¹². Pacientes com disfunção hepática, assim como aqueles recebendo certos tipos de antibióticos e agentes fungicidas (azoles), podem apresentar redução do clearance do sildenafil, uma vez que esta droga é eliminada primariamente pelo fígado^{7,12,40}. O uso concomitante com a cimetidina aumenta as concentrações do sildenafil em aproximadamente 50%⁴⁰.

CONCLUSÕES

O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da HPP do RN. Os resultados com o uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, com ênfase no seu sinergismo com o NOi, levaram a possibilidade do uso do sildenafil no tratamento da HPP do RN.

O NOi produz uma inibição da atividade da NO sintetase com rápida redução da cCMP no músculo liso da artéria pulmonar quando é abruptamente retirado. Estratégias para aumentar a CMP com o sildenafil podem facilitar a retirada do NOi devido à relativa longa duração da sua atividade nas pressões da artéria pulmonar. No entanto, estudo de hipertensão pulmonar em animais recém-nascidos com lesão parenquimatosa (aspiração meconial), evidenciou piora da oxigenação devido a redireção do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo NOi para regiões não ventiladas, aumentando o shunt intrapulmonar com exacerbação da hipoxemia arterial. Tal fato não ocorreu no modelo semelhante com o uso isolado do sildenafil.

O sildenafil parece constituir um dos mais promissores inibidores da PDE5 no tratamento da HPP do RN. No entanto, há várias considerações que necessitam de esclarecimento antes da sua indicação no recém-nascido, como:

1-falta de dados a respeito das interações da PDE5 e sua distribuição nos tecidos não pulmonares nos RN;

2-há necessidade de avaliação dos efeitos do sildenafil na função cardíaca, trocas gasosas e na hemodinâmica sistêmica, principalmente no RN com sepses;

3-o sildenafil pode não ter papel na terapia de resgate quando o NOi falhar, principalmente na severa doença parenquimatosa pulmonar;

4-o efeitos colaterais, principalmente na circulação ocular com maior risco de lesão retinal, como a retinopatia da prematuridade, devem ser melhor esclarecidos.

Assim, ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para determinar a segurança, a eficácia e o prognóstico dos RN com HPP recebendo

sildenafil. Estudos farmacocinéticos são necessários na definição da melhor dose e a via de administração. Os estudos clínicos devem ser desenhados no sentido de avaliar a eficácia do sildenafil como um agente sinérgico com o NOi no tratamento da HPP do RN. Outros objetivos devem ser buscados, como a melhora da oxigenação, a efetiva dose do NOi, a duração do desmame do NOi e a incidência do rebote da hipertensão pulmonar.

Como novas fronteiras continuam sendo exploradas no manuseio da HPP do RN, os inibidores da PDE, entre os quais o sildenafil, podem vir a constituir mais uma opção no manuseio do RN com HPP, doença que tem sido rotulada por Walsh-Sukys⁵⁷, como uma caixa preta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walsh CM, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn-rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001; 28:609-27
2. Oishi P, Fineman JR. Pharmacologic therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: as “poly” as the disease itself. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:94-6
3. Hwang SJ, Lee KH, Hwang JH, et al. Factors affecting the response to inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med J* 2004; 45:49-55
4. Margotto PR. Hipertensão Pulmonar Persistente. In. Margotto PR. Assistência ao Recém-Nascido de Risco, Editora Pórfiro, Brasília, 2002, p. 145-150
5. Murphy JF, Rabinovitch M, et al. The structural of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr* 1981; 98:962-7
6. Shekerdemian LS, Ravn HB, et al. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165:1098-1102
7. Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:529-535
8. Hanson KA, Ziegler JW, et al. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cCMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 1998; 275(Lung Cell Mol Physiol 19):L931-L941
9. Thusu KG, Morin FC, et al. The cCMP phosphodiesterase inhibitor zaprinast enhances the effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1605-10
10. Ichinose F, Adrie C, et al. Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by zaprinast in awake lambs. 1995; 78:1288-95
11. Buysse C, Fonteyne C, et al. The use of dypiridamole to wean from inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1864-5
12. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91:307-10
13. Dukarm RC Morin FC, et al. Pulmonary and systemic effects of the phosphodiesterase inhibitor diphiridamole in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1998; 44:831-7
14. Sayin T, Zenci M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension-is there a subset of patients who respond favourably. *Can J Cardiol* 2002;18: 676-8
15. Zhao L, Mason NA, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-428

16. Weimann J, Ullrich R, et al. Sildenafil is pulmonary vasodilators in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000; 92:1702-12
17. Ichinose F, Erana-Garcia J, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001; 29:1000-5
18. Kleinsasser A, Loeckinger A, et al. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:339-43
19. Thebaud B, Michelakis E, et al. Sildenafil reverses O₂ constriction of the rabbits ductus arteriosus by inhibiting type 5 phosphodiesterase and activate BK (Ca) channels. *Pediatr Res* 2002;52:19-24
20. Kinsella JP, Neish SR, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:819-20
21. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995; 126:853-864
22. Inhaled nitric oxide in term and near term-term infants: neurodevelopmental follow-up or the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr* 2000;136:611-7
23. Nagamine J, Hill LL, et al. Combined therapy with zaprinast and inhaled nitric oxide abolishes hypoxic pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28:2420-2424
24. Mychaskiw G, Sachdev V, et al. Sildenafil (Viagra) facilitates weaning of inhaled nitric oxide following placement of a biventricular-assist device. *J Clin Anesth* 2001; 13:218-20
25. Ivy DD, Kinsella JP, et al. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875-82
26. al-Alaiyan S, al-Omran A, et al. The use of phosphodiesterase inhibitor (dipyridamole) to wean from inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1996; 22:1093-5
27. Dukarm RC, Russell JA, et al. The cCMP-especific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:858-865
28. Lepore JJ, Maroo A, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90:677-80
29. Metha S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003;123:989-993
30. Stiebellehner L, Petkov V, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 123:1293-5
31. Ghofrani HA, Olschewski H, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie* 2002;56:665-72
32. Martinez EG, de la Rosa II et al. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:110-3
33. Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2003;88:827-8

34. Abrams D, Schlze-Neick I et al. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2000 Aug;84(2):E4.
35. Atz AM, Lefler AK et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:628-9
36. Hon Kam-lun, Cheung Kam-lau, et al. Oral sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension in a infant, *Biol Neonate* 2005; 88:109-112
37. Bentlin MR, Saito A, et al. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar após cirurgia cardíaca. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:175-8
38. Miller OI, Tang SF, et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet*. 2000 Oct 28;356(9240):1464-9.
39. Belik J. Usi de vasodilatadores no tratamento da síndrome de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia, 13 a 16 de novembro/2004 (disponível em www.paulomargotto.com.br em Distúrbios Respiratórios)
40. Buck ML. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Pediatric Pharmacotherapy. A Monthly Newsletter for Health Care Professionals from the Children's Medical Center at the University of Virginia* 2004; 10: number 2 (disponível em www.paulomargotto.com.br em Distúrbios Respiratórios)
41. Shekerdemian LS, Ravin HB, et al. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 2004;55:413-418
42. Michelakis E, Tymchak E, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403
43. Thebaud B, Saizou C, et al. Dypiridamole, a cCMP phosphodiesterase inhibitor, transiently improves the response to inhaled nitric oxide in two newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Intensive Care Med* 1999; 25:3003-3
44. Thebaud B, Petit T, et al. Altered guanylyl-cyclase activity in vitro of pulmonary arteries from fetal lambs with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:42-7
45. Keller RL, Hamrick SE, et al. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:184-7
46. Bigatello LM, Hess DRRT, et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000; 92:1827-9
47. Adrie C, Holzmannn A, et al. Effects of intravenous zaprinast and inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2000;93:422-30
48. Stocker C, Penny DJ, et al. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomized trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29:1996-2003
49. Juliana AE, Abbad FC, Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur. J Pediatr* 2005;164:626-9

50. Behan D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reductions in retinal function in heterozygous mice lacking the gamma-subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:523-7
51. Paris G, Sponsel WE, et al. Sildenafil increases ocular perfusion. *Int Ophthalmol* 2001;23:355-8
52. Grunwald JE, Siu KK, et al. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the ocular circulation. *Am J Ophthalmol* 2001;131:751-5
53. Grunwald JE, Metelitsina T, et al. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on retinal blood vessel diameter. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:809-12
54. Marsh CS, Marden B, et al. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:306-7
55. Kruuse C, Thomsen LL, et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126:241-247
56. Young WB. Drug-induced headache. *Neurol Clin* 2004; 22:173
57. Walsh-Sukys MC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. The black box revised. *Clin Perinatol* 1993; 20:127-143

Paulo R. Margotto
AOS-5-D-205
CEP:70660-054-Brasília, DF
(061)2333614 / (061)99868953
pmargotto@terra.com.br