

**UNIÃO EDUCACIONAL DO PLANALTO CENTRAL - UNIPLAC
FACULDADE DE FARMÁCIA DO PLANALTO CENTRAL**

EDMÉIA LOPES AGUIAR SANTANA

**ANÁLISE FARMACOLÓGICA DO SILDENAFIL NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR
PERSISTENTE EM RECÉM-NASCIDO**

Brasília/DF

2007

www.paulomargotto.com.br

EDMÉIA LOPES AGUIAR SANTANA

**ANÁLISE FARMACOLÓGICA DO SILDENAFIL NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR
PERSISTENTE EM RECÉM-NASCIDO**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da União Educacional do Planalto Central, sob orientação da Prof. Walter Paulo Filho, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Farmacêutico.

**BRASÍLIA/DF
2007**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Prof. Dr. Walter P. Filho - Orientador

Prof^a. MSC Ellen Tanus Rangel

Prof^a. Esp. Nabiha H. Simões Machado

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que sempre esteve ao meu lado, permitindo que eu chegasse até aqui e colocado junto a mim, pessoas tão queridas a quem serei eternamente grato.

“ Quando o sonho se desfaz, Deus reconstrói. Quando as forças se acabam, Deus renova. Quando você diz: não vou mais conseguir, Deus diz: não temas, estou contigo”.

Ao meu querido esposo Onilton, aos meus filhos Bruna e Filipe pelo apoio e incentivo mesmo nos momentos difíceis estiveram sempre ao meu lado.

À minha querida mãe que esteve ao meu lado me dando força nas horas cansadas e difíceis da minha vida.

Aos meus irmãos que tanto amo e que sempre estiveram comigo nessa trajetória.

Aos meus sobrinhos pela dedicação e ajuda que me deram nessa trajetória.

Às minhas queridas amigas, Daniela Martins, Maria Cassimira, Noemira Pacheco, Tatiane Borges, Camila Almeida, Ana Nilza, Dianne, Lucélia Mendes e Fabiane pelo carinho e apoio que ambas me deram.

Ao professor Dr. Walter Paulo Filho, meu orientador, pela disposição em buscar caminhos para conclusão deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Margotto e Dr. Jefferson, neonatologistas do Hospital Regional da Asa Sul, pelo apoio dado à realização deste estudo.

A todos os professores, meu carinho e minha gratidão.

DEDICATÓRIA

Ao meu amado esposo e meus queridos filhos
pelo amor, carinho e pela compreensão nos
momentos em que estive ausente.

LISTA DE QUADROS

Quadra 1 – Evolução do Padrão Respiratório do Caso 1.....	31
Quadra 2 – Evolução do Padrão Respiratório do Caso 2.....	33
Quadra 3 – Evolução do Padrão Respiratório do Caso 3.....	36

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS.....	06
RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	09
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO LITERÁRIA.....	12
2.1. Hipertensão Pulmonar no Recém-Nascido.....	12
2.1.1. Diagnóstico.....	16
2.2. Sildenafil na Disfunção Erétil.....	19
2.2.1. Propriedades farmacocinéticas.....	20
2.3. Efeitos Adversos do Sildenafil.....	21
2.4. Interações Medicamentosas.....	22
2.5. Sildenafil no Tratamento da Hipertensão Pulmonar.....	24
3. PROPOSIÇÃO.....	27
3.1. Objetivo Geral.....	27
3.2. Objetivos Específicos.....	27
4. METODOLOGIA.....	28
4.1. Material.....	28
4.2. Método.....	28
4.3. Casuística.....	29
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSSÃO.....	37
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

RESUMO

Este estudo buscou analisar farmacologicamente a utilização do sildenafil no tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP) em Recém-Nascido, baseando-se em pesquisa bibliográfica na análise de prontuários médicos do Hospital Regional da Asa Sul. O objetivo do estudo foi demonstrar as vantagens do uso do Sildenafil no tratamento da HPP. Para o alcance desta proposição foram analisados os fatores que contribuem para o HPP em RN, a partir de um estudo de caso em três pacientes tratados.

Palavras chave: Hipertensão Pulmonar; Recém-nascido; Sildenafil.

ABSTRACT

This study looked for to analyze active beginnings the use of the sildenafil in the treatment of the Persistent Lung Hypertension (HPP) in newly born, basing on bibliographical research in the analysis of medical handbooks of the Regional Hospital of the South Wing. The objective of the study was to demonstrate the advantages of the use of Sildenafil in the treatment of HPP. For the reach of this proposition they were analyzed the factors that contribute to HPP in RN, starting from a case study in three treated patients.

Words key: Lung hypertension; Newly born; Sildenafil.

1. INTRODUÇÃO

Uma criança ao nascer submete-se a diversos fatores que contribuem para a sua queda de resistência pulmonar como: a expansão pulmonar, propiciada pelos primeiros movimentos respiratórios; o aumento de prostaglandinas vasodilatadoras circulantes; maior oxigenação garantida pelo início do uso do pulmão como órgão responsável pela captação de oxigênio diretamente do ambiente em lugar da placenta; a reversão da acidose antenatal, à custa de melhor oferta de oxigênio aos tecidos e da ventilação pulmonar e adaptação cardiocirculatória, com aumento da pressão arterial sistêmica devido à retirada da placenta.

Esses mecanismos permitem que ocorra uma transição da circulação, caracterizada por pressões de artérias pulmonares inferiores à sistêmica, passagem do sangue venoso do lado direito do coração pelo leito vascular pulmonar e retorno deste, já oxigenado, ao lado esquerdo do coração, para que seja oferecido aos diversos órgãos e sistemas. A falha nesta adaptação pós-natal acompanha-se de uma vasodilatação incompleta pulmonar, permanecendo a dificuldade para perfusão pulmonar.

A elevada pressão em artérias pulmonares mantém a passagem de fluxo sangüíneo de sangue pobre em oxigênio, através do forame oval e do canal arterial, gerando uma mistura de sangue venoso com sangue arterializado, fornecendo à circulação sistêmica uma menor quantidade de sangue oxigenado. A baixa oferta de oxigênio predispõe à persistência da potência do canal arterial, com fluxo da direita para a esquerda, assim como a hiper-resistência pulmonar.

A terapêutica convencionalmente adotada pelas unidades de neonatologia para os casos de HPP não tem alcançados resultados satisfatórios. Entretanto, recentemente, tem sido proposta a utilização do sildenafil no tratamento da HPP RN.

Este estudo buscou analisar farmacologicamente a utilização do sildenafil no tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP) em Recém-Nascido, baseando-se em pesquisa bibliográfica na análise de prontuários médicos do Hospital Regional da Asa Sul. O objetivo do estudo foi demonstrar as vantagens do uso do Sildenafil no tratamento da HPP. Para o alcance desta proposição foram analisados os fatores que contribuem para o HPP em RN, a partir de um estudo de caso em três pacientes tratados.

2. REVISÃO LITERÁRIA

2.1. Hipertensão Pulmonar no Recém-Nascido

Durante sua vida intra-uterina, o feto apresenta elevada resistência de suas artérias pulmonares, decorrentes das relativas acidemia e hipoxemia a que está submetido e, principalmente, do fato de os pulmões estarem preenchidos de líquido, com elevada tensão superficial e colabados. Esta condição é favorável para o feto, pois lhe garante o sangue mais rico em oxigênio, que chega pela veia umbilical, possa ser dirigido diretamente para sua circulação sistêmica, através do forame oval e do canal arterial (KINSELLA, 1999).

De acordo com Rossi (2004), ao nascimento, diversos fatores contribuem para a queda da resistência pulmonar, tais como:

A expansão pulmonar, propiciada pelos primeiros movimentos respiratórios, trazendo, conseqüentemente, uma abertura mecânica dos vasos pulmonares e iniciando o processo de reabsorção do líquido que inundava os alvéolos.

O aumento de prostaglandinas vasodilatadoras circulantes e a liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular.

Maior oxigenação, garantida pelo início do uso do pulmão como órgão responsável pela captação de oxigênio diretamente do ambiente, em lugar da placenta.

Reversão da acidose antenatal, à custa de melhor oferta de oxigênio aos tecidos e da ventilação pulmonar.

Adaptação cardiocirculatória, com aumento da pressão arterial sistêmica devido à retirada da placenta, um sistema de alta capacitância e baixa resistência, favorecendo o fechamento do forame oval e a inversão do fluxo pelo canal arterial, que passa a ser da esquerda para direita.

Esses mecanismos permitem que ocorra uma transição da circulação dita “fetal” para a circulação do tipo “adulto”, caracterizada por pressões de artérias pulmonares inferiores à sistêmica, passagem do sangue venoso do lado direito do coração pelo leito vascular pulmonar e retorno deste, já oxigenado, ao lado esquerdo do coração, para que seja oferecido aos diversos órgãos e sistemas (ROSSI, 2004).

A falha nesta adaptação pós-natal, que a muitos parece absolutamente óbvia, apesar da complexidade de adequações cardiorrespiratórias que são necessárias, acompanha-se de uma vasodilatação incompleta pulmonar, permanecendo a dificuldade para perfusão pulmonar. A síndrome de *persistência da circulação fetal* foi denominada por GERSONY (1976).

Atualmente usa-se a expressão “síndrome da hipertensão pulmonar persistente do RN” (SHPNN). Esta pode ser classificada, quanto ao seu evento determinante, de várias maneiras como: primária ou secundária – a diversas e bastantes heterogêneas situações clínicas.

Primária – aumento da camada muscular das artérias pulmonares

Secundárias:

A não-expansão pulmonar – asfixia, hipoplasia pulmonar, hérnia diafragmática, surfactante (primária ou secundária)

Ao desbalanço de prostaglandinas – prostaglandinas vasodiladoras e vasoconstritoras, com predomínio destas últimas, mantendo a circulação pulmonar “fechada”.

Acidemia e/ou hipoxemia – Manutenção de constrição do leito pulmonar e persistência do canal arterial, com fluxo da direita para a esquerda.

Anormalidades cardiovasculares – fluxo pulmonar - muscular das arteríolas pulmonares. Ex.: fechamento intra-uterino do canal arterial, drenagem anômala das veias pulmonares.

A falta de superfície de troca – Não alinhamento alvéolo-capilar.

Segundo Rossi (2004), outra forma de se caracterizar a SHPPN é baseada em suas bases estruturais e as possibilidades anatômicas das artérias pulmonares.

1. *Má adaptação pós-natal*: ocorre manutenção da elevada resistência vascular, embora as estruturas sejam normais, não ocorrendo o aumento da complacência das artérias conforme o esperado.

2. *Aumento da muscularização*: ocorre muscularização precoce, intra-uterina, das artérias, das artérias intra-acinares que, normalmente, seriam livres de cada muscular. Estes quadros se associam, também, a um aumento da espessura das artérias pré-acinares.

3. *Subdesenvolvimento*: as situações de hipoplasia estão associadas a uma redução do tamanho e/ou de número de artéria do leito pulmonar.

A manutenção do padrão fetal pode ter manifestações clínicas bastantes variáveis, sendo importante o quadro de base determinante, uma vez que os quadros secundários, além de bastante distintos, são os mais freqüentes. Também o grau de hipertensão da circulação pulmonar é variável, podendo ser mais ou menos sintomático, mesmo quando a patologia de base é a mesma.

As manifestações podem ser desde praticamente assintomáticas, sugerindo um período um pouco mais prolongado que o habitual para a estabilização do RN, com leve taquidispnéia e baixas necessidades de suporte de oxigênio, até quadros de grave insuficiência respiratória e colapso hemodinâmico, acompanhado de elevada morbimortalidade GERSONY (1976).

Como há um aumento fisiológico da muscularização das arteríolas pulmonares com proximidade do termo, estes quadros são mais comuns em RN a termo ou próximos ao termo, principalmente quando se consideram os processos primários. Porém, o encontro de elevadas pressões de artéria pulmonar também pode estar presente mesmo em RN pré-termo mais extremos, confirmado por ecocardiograma, em que este fato se associa, freqüentemente, a uma expansão pulmonar inadequada e conseqüente hiper-resistência pulmonar (LIPKIN, 2002).

Graus variáveis de desconforto respiratório, taquipnéia, cianose, que se tornam mais intensos com dor ou manipulação do RN, devido à elevação da resistência pulmonar nesses momentos, são achados comuns. A circulação pulmonar é bastante sensível a estímulos agressores, como hipotermia, dor, hipóxia, acidemia, alterações metabólicas, podendo responder aguda e intensamente com espasmo da muscular arteriolar, elevando a pressão pulmonar, o que pode levar horas ou dias para normalização (ROSSI, 2004).

A ausculta cardíaca evidencia uma segunda bulha única, hiperfonética, que deve retornar a uma bulha desdobrada conforme há queda da pressão pulmonar. Na presença de hérnia diafragmática, abdome escavado e ausculta torácica com presença de borborigmos podem ser encontrados. Em situações de hipoplasia pulmonar associada à oligoâmnio, a presença de fáceis características sugere o diagnóstico.

A manutenção do fluxo pelo canal arterial de sangue pobre em oxigênio em elevadas pressões não permite o fechamento deste. Dependendo da posição da saída do canal arterial na artéria aorta (com relação à emergência do tronco braquiocefálico e das artérias carótidas e subclávia esquerdas), pode-se propiciar o aparecimento do “bebê arlequim”, com aparecimento de cianose mais acentuada nas regiões irrigadas por sangue que sofreu mistura de sangue pobre em oxigênio oriundo do canal arterial. Diferença de saturação pré e pós-ductal pode estar presente, particularmente se o principal local de *shunt* direito-esquerdo for o canal arterial, e não o forame oval (ROSSI, 2004).

2.1.1. Diagnóstico

De acordo com Rossi (2004), embora as etiologias sejam muito distintas, os passos na suspeita e confirmação da persistência da circulação fetal são:

Quadro clínico

Exame radiológico simples de tórax – raio X simples: nos casos de SHPPN primária, a elevada resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar aliado a pulmões sem patologias de base, podendo ser encontrado campos pulmonares bem acelerados e pobres em identificação de vasos, além de eventual aumento do

contorno cardíaco direito. Porém, são os quadros secundários os mais freqüentes, nos quais encontra-se os mais diversos padrões radiológicos, associados a deficiência de surfactante, síndrome de aspiração meconial, hérnia diafragmática e outros problemas. Assim, embora seja um exame presente na avaliação inicial de toda insuficiência respiratória, e podendo ajudar a determinar o seu fator etiológico, o raio X não fará o diagnóstico da SHPPN.

Saturometria ou diferenças de PaO₂, por gasometria: a avaliação da saturação de hemoglobina, feita de maneira não-invasiva, pode ser útil no diagnóstico da SHPPN. Quando ocorre *shunt* importante pelo canal arterial, a comparação dos valores obtidos em região pré-desembocadura do canal na artéria aorta (pré-ductal), por exemplo os pés, pode encontrar diferenças de 10% a 15% nas medidas de saturação, mais altas na região pré-ductal, sugerindo a presença de SHPPN. Porém, quando o fluxo é predominante pelo forame oval, esta diferença não será evidenciada, embora a situação de persistência da circulação fetal seja presente. O mesmo vale para as coletas de gasometria e avaliação da PaO₂, comparando-se regiões pré e pós-ductais. São consideradas significativas gradientes 20 mmHg, existindo a dificuldade técnica para a obtenção das amostras a um mesmo momento, e sem provocar dor ao RN.

Teste de hiperoxia: consiste em oferecer, por 5 a 10 minutos, 100% de oxigênio ao paciente, colhendo-se gasometria a seguir. Aumento da PaO₂ 150mmHg serve para reforçar a hipótese de SHPPN, tornando improvável a cianose por cardiopatia congênita. Porém, um resultado negativo do teste, isto é, PaO₂ persistentemente 150mmHg não é capaz de diferenciar entre cardiopatia cianogênica e SHPPN.

Teste de hiperoxia-hiperventilação: em paciente intubado, utilizam-se 100% de oxigênio e frequências respiratórias acima de 100 ciclos/minuto, por 5 a 10 minutos, buscando hiperventilação e uma $\text{PaCO}_2 < 30\text{mmHg}$, ocorrendo uma reversão da hipertensão pulmonar e conseqüente melhora da oxigenação.

Os testes de hiperoxia e de hiperoxia-hiperventilação devem ser evitados como métodos de diferenciação entre cardiopatias congênitas cianóticas e SHPPN. O uso de 100% de oxigênio, em cardiopatias cianogênicas canal dependentes (p. ex.: atresia grave pulmonar, transposição das grandes artérias com CIA restritiva) pode predispor ao fechamento do canal arterial e determinar evento fatal para o RN. Por sua vez, técnicas de hiperventilação estão bastante associadas à lesão pulmonar e seqüelas neurológicas. Assim, atualmente, pode acessar e utilizar o ecocardiograma é fundamental na UTI neonatal, pois este é o melhor exame subsidiário, não-invasivo, que podemos utilizar para a confirmação do diagnóstico da SHPPN.

Ecocardiografia: o uso da ecocardiografia bidimensional, aliado ao Doppler, permite a avaliação, à beira do leito e com mínima manipulação do RN, nas estruturas do coração e seus vasos, bem como a direção dos fluxos intracavitários e através de estruturas, como o canal arterial e o forame oval. Assim, pode-se visualizar a presença de *shunts* da direita para a esquerda, estima-se a pressão da artéria pulmonar, afastar ou identificar anormalidades anatômicas que possam ser causa (por ex.: drenagem anômala parcial ou total de veias pulmonares) ou diagnósticos diferenciais da SHPPN (por ex.: transposição das grandes artérias). É achado associado à persistência da circulação fetal o encontro de regurgitação tricúspide. O exame também pode ser usado evolutivamente, evidenciando, em fase

de resolução, a inversão dos fluxos (da esquerda para a direita), e o fechamento do forame oval, do canal arterial e a queda da pressão pulmonar. É interessante ressaltar que, os achados associados à SHPPN secundária a patologias com baixa complacência pulmonar, apresentam sensíveis melhoras com reversão do colapso alveolar.

Cateterismo: quando persiste a dúvida diagnóstica, apesar dos meios anteriormente listados, este método invasivo pode ser o determinante entre persistir com tratamento clínico ou identificar-se cardiopatia passível de correção cirúrgica.

2.2. Sildenafil na Disfunção Erétil

O sildenafil é o princípio ativo do medicamento comercializado pelo nome de Viagra®. É utilizado no tratamento de impotência sexual no homem (disfunção erétil) e tem como fórmula química $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ (TERRETT et.al., 1996).

De acordo com Terrett et al., (1996), o sildenafil foi pesquisado por farmacêuticos do grupo Pfizer nos Estados Unidos e tinha como objetivo o estudo do mesmo para o tratamento de hipertensão e angina. A partir desses estudos, descobriram que o sildenafil apresentava efeitos positivos sobre a ereção peniana e um baixo efeito sobre a angina.

Assim, a Pfizer resolveu comercializar o sildenafil no tratamento da disfunção erétil em homens. O medicamento foi patenteado no ano de 1996 e aprovado pela Food an Drug Administration (FDA) em março de 1998 (KLING, 1998).

Para Coelho (2004), a disfunção erétil tornou-se um problema de saúde que atinge aproximadamente 50% da população masculina em todo Brasil. Este

problema não se restringe apenas a área da urologia, mais também aos cardiologistas, pois os portadores desta doença apresentam de duas a quatro vezes mais incidência de terem doenças cardiovasculares.

Segundo Bomfim (2005), o sildenafil é um medicamento oral, utilizado no tratamento para disfunção erétil, sendo utilizado para obter uma resposta satisfatória no desempenho sexual. A liberação do óxido nítrico (NO) nos corpos cavernosos durante o estímulo sexual faz com que ocorra a ereção do pênis. O óxido nítrico vai ativar a enzima guanilato ciclase, induzindo o aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), provocando o influxo sanguíneo através do relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos.

O GMPc é degradado pela fosfodiesterase-5 (PDE-5). Portanto, quando é ativada a via óxido nítrico/GMPc pela estimulação sexual, o sildenafil inibe a PDE-5 ocorrendo um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos e conseqüentemente, o aumento do influxo sanguíneo no pênis. É necessário que ocorra a estimulação sexual para que o sildenafil possa produzir a ereção (CAETANO, 2005).

2.2.1. Propriedades farmacocinéticas

Absorção: o sildenafil é absorvido rapidamente após administração oral, apresentando aproximadamente 40 % de biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas máximas são observadas de 30 a 120 minutos (em média 60 minutos) após uma dose oral, em jejum. Quando há uma dieta rica em lípidios, a taxa de absorção do sildenafil é reduzida em até 60 minutos da taxa máxima e uma redução média de 29% na concentração máxima;

Distribuição: O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos. O principal metabólito circulante é o N-desmetil, apresentando uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação protéica é independente da concentração total da droga (BOMFIM, 2005).

Metabolismo: As principais vias de metabolização hepática são o citocromo P450 3A4 (principal) e P450 2C9 (secundária) (Guimarães et al., 1999). O sildenafil sofre depuração hepática principalmente pelas isoenzimas microsossomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). O principal metabólito circulante é N-desmetil. Apresenta perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante ao sildenafil e potência de inibição *in vitro* para a PDE-5 de aproximadamente 50% da verificada para o fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas do N-desmetil são de aproximadamente 40% da verificada para o sildenafil, ele é amplamente metabolizado, apresentando meia-vida por cerca de 4 h.

Excreção: O sildenafil é excretado quase predominantemente pelas fezes, cerca de 80% e apenas 13% é eliminado sob forma de urina (GUIMARÃES et al., 1999). Seu *clearance* é de 1 L/h, com meia-vida de 3-5 horas (BOMFIM, 2005).

2.3. Efeitos Adversos do Sildenafil

Efeitos Cardiovasculares: O sildenafil não altera a contratilidade do miocárdio em voluntários sadios. Contudo, não existem estudos em paciente com insuficiência cardíaca. Ele produz uma leve queda da pressão arterial sistólica (8 a 10 mmHg) e diastólica (4 a 6 mmHg), resultando em um pico, uma hora após a

administração da dose oral, em jejum, e retorno ao nível basal após 4h (GUIMARÃES et al., 1999).

O uso de anti-hipertensivos, como os vasodilatores, não demonstra aumento do efeito relacionado ao aparelho cardiovascular, portanto este medicamento é bem tolerado em pacientes que fazem o uso de anti-hipertensivos concomitante, inclusive de múltiplos fármacos (LUNA, 2000).

Efeitos sobre a visão: Em alguns casos, pode ocorrer o aumento da sensibilidade à luz e aparecimento de visão azul esverdeada ou turva devido ação inibidora do sildenafil sobre a fosfodiesterase 6, presente nos fotorreceptores da retina. Recomenda-se cautela com o uso do sildenafil em pacientes com retinite pigmentosa e também os que praticam algumas atividades físicas que necessitem de atenção (GUIMARÃES et al., 1999).

Dor de cabeça: A dor de cabeça foi relatada por pacientes que fazem o uso do sildenafil oral. Seus efeitos centrais têm sido atribuídos ao relato recente da presença de PDE-5 no tecido cerebral, em especial no cerebelo, hipocampo e no gânglio cervical superior. Geralmente, a dor de cabeça é bilateral, frontotemporal, pulsátil e persistente com a atividade física, iniciando aproximadamente em torno de 5 horas e permanece por até 72 horas após a exposição à droga. Na literatura não há relato de efeito colateral em crianças e (RN) (MARGOTTO, 2006).

2.4. Interações Medicamentosas

Nitratos: O sildenafil tem capacidade de potencializar o efeito hipotensor da terapêutica com os nitratos, tanto de uso agudo quanto crônico. Dessa

forma, o uso de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos ou nitritos orgânicos, de uso contínuo ou não é contra-indicado;

Cimetidina: A cimetidina é um inibidor não-específico do citocromo CYP. Quando ela foi co-administrada com o sildenafil, observou-se um aumento de 56% na concentração plasmática do sildenafil em voluntários saudáveis;

Eritromicina: A eritromicina é um inibidor específico do CYP3A4. Quando ela foi co-administrada com sildenafil, houve um aumento de 182% da exposição sistêmica do mesmo;

Saquinavir: Quando ocorre a co-administração de sildenafil com saquinavir que é um inibidor da protease HIV e também inibidor do CYP3A4, ocorre um aumento de 140% na C_{max} e de 210% na AUC do sildenafil. Apesar disso, ele não alterou a farmacocinética do saquinavir. Espera-se que inibidores mais potentes do CYP3A4 tais como o cetoconazol e o itraconazol apresentem efeitos ainda maiores (BOMFIM, 2005).

Ritonavir: A administração conjunta do sildenafil com o ritonavir que é um inibidor da protease HIV e um potente inibidor do citocromo P450, ocasionou um aumento de 300%, ou seja, 4 vezes na C_{max} e de 1000%, 11 vezes na AUC plasmática do sildenafil. Sendo que após 24 horas, os níveis de sildenafil no plasma permaneceram na concentração de 200 ng/mL, bem mais elevados quando o sildenafil foi administrado isoladamente. O sildenafil não apresentou nenhum efeito sobre a farmacocinética do ritonavir;

Antiácidos: Não há qualquer efeito sobre a biodisponibilidade do sildenafil frente a doses únicas de antiácidos;

Álcool: O sildenafil não potencializou os efeitos hipotensores do álcool em voluntários sadios com níveis médios máximos de álcool no sangue de 0,08% (80 mg/dL);

Anticoagulantes: Não há interação entre o sildenafil com aspirina e warfarina. E também não há dados em relação à antiagregantes como ticlopidina, clopidogrel e dipiridamol (GUIMARÃES et al., 1999). Não houve nenhuma interação significativa com a tolbutamida ou warfarina, sendo que ambas são metabolizadas pelo citocromo CYP2C9. O tempo de sangramento não foi potencializado pelo sildenafil, quando administrado associado ao ácido acetilsalicílico (BOMFIM, 2005).

Anlodipino: Não foi constatada interação do sildenafil quando co-administrada por via oral com anlodipino em pacientes hipertensos;

Outros casos: Os inibidores do citocromo CYP2C9 como: tolbutamida, varfarina, inibidores do citocromo CYP2D6 como: inibidores seletivos da receptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, tiazidas e diuréticos relacionados, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores de canais de cálcio, aumentam a AUC do metabólito ativo, N-desmetil sildenafil em 62% por diuréticos de alça e poupadores de potássio e 102% pelos beta-bloqueadores não específicos (BOMFIM, 2005).

2.5. Sildenafil no Tratamento da Hipertensão Pulmonar

O estudo de Weimann et al., (2000), do grupo de Boston, é um dos primeiros trabalhos experimentais (ovelhas adultas com hipertensão pulmonar induzida) a evidenciar que com doses diferentes de sildenafil existia aumento do GMP. Na dose de 25 a 50 mg de sildenafil, havia aumento do GMP cíclico

plasmático. No entanto, quanto maior foi à dose, além do efeito pulmonar, também houve efeito na circulação sistêmica significativa. Entre 12,5 e 25mg, não houve efeito sistêmico importante. No entanto, em contraste com outros inibidores PDE5, como o zaprinast, a administração oral do sildenafil não prolongou o efeito vasodilatador do NO.

A maioria dos trabalhos de sildenafil na hipertensão pulmonar foi em adultos e crianças. Em adultos pode ser usado sob nebulização. O uso venoso leva mais a hipotensão sistêmica. Estudo experimental de Ichinose et al (2001) com o sildenafil em nebulização mostrou que ele pode potencializar os efeitos vasodilatadores do NO.

Em pesquisa clínica, sempre a seqüência é esta: começa nos adultos, depois nas crianças maiores e finalmente nos RN. Até 2000, existiam praticamente estudos em adultos e crianças com cardiopatia. Em 2005 foi publicado um estudo randomizado com o uso de sildenafil em doses de 0,25 a 1mg/kg 6/6 horas em 14 crianças com hipertensão crônica, sendo demonstrado haver uma vasodilatação pulmonar por um período prolongado sem efeito colateral importante (a pressão média da artéria pulmonar caiu de 60 mmHg para 50 mmHg ($p=0,014$) e a resistência vascular pulmonar caiu de 15 Wood units m² para 12 Wood units m² ($p=0,024$), havendo inclusive melhora significativa no teste de 6 minutos de caminhada, aos 3, 6 e 12 meses (HUMPL T et al., 2005).

Em 2006, Baquero et al (2006) realizaram um estudo randomizado e cego envolvendo 13 RN com severa HPP e índice de oxigenação (IO) 25 com menos de 3 dias de vida e idade gestacional acima de 35,5 semanas, dos quais 7 RN receberam sildenafil e 6 receberam placebo, com uma idade média de 25 horas.

A solução de sildenafil foi preparada a partir de comprimidos de 50mg. A primeira dose (1mg/kg) ou placebo foi administrado por sonda orogástrica com menos de 30 minutos após a randomização e a cada 6 horas. No grupo tratado, o IO melhorou em todos no período de 6 a 30 horas e nenhum apresentou efeito na pressão arterial sistêmica. Do grupo tratado, 6 de 7 sobreviveram e no grupo placebo, 1 de 6 sobreviveu.

3. PROPOSIÇÃO

3.1. Objetivo Geral

Analisar o uso do Sildenafil no tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP) em Recém nascido.

3.2. Objetivos Específicos

- Identificar as vantagens do uso do sildenafil no aumento de sobrevivência em crianças com HPP.
- Identificar os fatores que contribuem para a Hipertensão Pulmonar Persistente em recém-nascidos;
- Analisar o uso de inibidores da PDE 5 no tratamento da HPP em recém-nascidos em hospital de Brasília;

4. METODOLOGIA

O estudo está estruturado em um Estudo de Caso, que segundo Santos (2007) é caracterizado pelo estudo profundo de um objeto, de maneira que permita o seu amplo e detalhado conhecimento.

Os critérios utilizados para selecionar as fontes bibliográficas foram:

- a) Pesquisa em revistas científica indexada internacionalmente e
- b) Utilização de autores com produção relevante dentro do tema, contrapondo argumentos e idéias sempre que a hipótese investigada necessitar.

Para Santos (2007), uma das características básicas dos estudos de caso são as variadas formas de coletas de dados. Planejar esta etapa da pesquisa está intimamente ligado com a revisão bibliográfica pela escolha dos dados a serem coletados.

4.1. Material

O material utilizado na pesquisa foi constituído por prontuários médicos do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) que constam os tratamentos de hipertensão pulmonar em recém-nascidos.

4.2. Método

Foi realizada análise documental de todo o tratamento de hipertensão pulmonar em recém-nascidos com sildenafil, a partir de prontuários médicos do HRAS que constam os tratamentos de hipertensão pulmonar em recém-nascidos.

4.3. Casuística

Este estudo foi constituído da análise dos prontuários de 3 pacientes recém-nascidos portadores de HPP e tratados na Unidade de Neonatologia de HRAS/SES-DF.

5. RESULTADOS

Caso 1. RN de L.V.A. idade gestacional (IG) 35 semanas, sexo feminino, peso 2.650 kg, parto cesárea. Foi admitido na UTI Neonatal, devido o desconforto respiratório, asfixia perinatal, prematuridade, evoluindo para atelectasia e sepse. Necessitando de respirador com altos parâmetros. Índice de oxigenação FiO_2 100%; Fr 40; $SatO_2$ 96%. Administrados: uma dose de surfactante, dopamina, dobutamina, fentanil, Dormonid e fenobarbital. Recebeu nutrição parenteral durante 8 dias. Dada a suspeita clínica de HPP, no 3º dia iniciou-se o sildenafil. Feito o ecocardiograma após 10º dia de internação (DIH).

Após o resultado do ecocardiograma foi confirmado a HPP de grau importante PSAP aproximado 70 mmHg. Feito o sildenafil por 21 dias. Foi realizado ecocardiograma de controle no 13º (DHI): normal. O RN foi extubado no 17º dia de vida, passando para CPAP nasal com FiO_2 40%.

No 19º DHI passou para HOOD FiO_2 60% e no 21º DHI foi suspenso o HOOD e colocado em O_2 livre com 1l/min. Passando a ar ambiente no 22º DHI. A partir desta data os cuidados com o paciente resumiu-se em ganho de peso e término do tratamento do antibioticoterapia.

Quadro 1 – Evolução do Padrão Respiratório do Caso 1

TRATAMENTO COM SILDENAFIL						TRATAMENTO SEM SILDENAFIL				
DIH	Sat O ₂ (%)	Fi O ₂ (%)	Método	PaO ₂	PaCO ₂	Sat O ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Método	PaO ₂	PaCO ₂
1						76,3	100	VM	41.9	40.5
2						33-90	100-80-100	VM	46.7	37.8
3						93-17*	100	VM		
4	99	100	VM	31	35.3					
5						96-37	100	VM	48.5	51
6						60	100	VM	63.1	32.9
7	92	100	VM	69,9	26.6					
8	94	100	VM	21.8	29.5					
9	96	100	VM	49.8	35.7					
10	92	100	VM	(S/Gasometria)						
11	93	100	VM	45.2	32.2					
12	96	100	VM	(S/Gasometria)						
13	98	80	VM	42.3	46.2					
14	97	50	VM	(S/Gasometria)						
15	92	50	VM	(S/Gasometria)						
16	95	40	CPAP	31.2	35.2					
17	96	30	CPAP	(S/Gasometria)						
18	98	30	CPAP	(S/Gasometria)						
19	98	40	CPAP	(S/Gasometria)						
20	91	40	HOOD	(S/Gasometria)						
21	97	-	Catete Nasal 3l/min	(S/Gasometria)						
22						97	-	Ar ambiente	-	-

SatO₂ = saturação de oxigênio (oximetria de pulso); FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio (gasometria arterial); PaCO₂ = pressão arterial de gás carbônico; VM = ventilação mecânica. DIH = Dia de Internação Hospitalar; CPAP Nasal = Pressão Positiva Contínua Via Aérea Nasal; HOOD = Capacete.

Caso 2. RN de L.C.O, idade gestacional (IG) 31 semanas, sexo masculino, peso 1.030 Kg, parto cesárea. Foi admitida na UTI Neonatal, devido à prematuridade, PIG (pequeno para idade gestacional), mas M.B.P (muito baixo peso), evoluindo para desconforto respiratório, pneumonia, septemia e hipertensão pulmonar persistente (HPP). Necessitando de CPAP nasal com índice de oxigenação de FiO_2 50%, $SatO_2$ 98%. Administrados: surfactante, dopamina, fentanil e antibioticoterapia. Recebeu nutrição parenteral durante 10 dias, foi submetido à fototerapia por hiperbilirrubinemia.

O RN permaneceu no CPAP nasal até 8º (DIH). No 9º (DIH) foi colocado no HOOD com FiO_2 40%, $SatO_2$ 98%, permanecendo até o 12º(DIH). No 13º (DIH) foi suspenso o HOOD e colocado em cateter nasal com 3 L/min. No 14º (DIH) houve uma piora do padrão respiratório apresentando insuficiência respiratória e choque séptico, necessitando de intubação endotraqueal permanecendo em ventilação mecânica com altos parâmetros ventilatórios: FiO_2 100%, $SatO_2$ 85%, e FR 60 rpm (respiração por minuto). Dada suspeita clínica de hipertensão pulmonar persistente (HPP) foi iniciado o sildenafil. Não foi feito o ecocardiograma devido à falta de aparelho e de médico cardiologista para a realização do exame. O tratamento da HPP foi feito pela sintomatologia clínica do RN. Feito sildenafil por 6 dias.

No 20º (DIH) foi retirado da ventilação mecânica retornando para o CPAP nasal com FiO_2 50% e $SatO_2$ 98%. No 23º (DIH) foi instalado o HOOD com FiO_2 40% e $SatO_2$ 95%. No 27º (DIH) ficou em cateter nasal 1 L/min e no 28º (DIH) foi retirado do cateter nasal ficando em ar ambiente saturando 98%. Nesse mesmo dia recebeu alta da UTI neonatal sendo encaminhado para o Alojamento Patológico

para dar continuidade ao término do tratamento do antibioticoterapia e ganho de peso.

Quadro 2 – Evolução do Padrão Respiratório Caso 2

TRATAMENTO COM SILDENAFIL						TRATAMENTO SEM SILDENAFIL				
DIH	Sat O ₂ (%)	Fi O ₂ (%)	Método	PaO ₂	PaCO ₂	Sat O ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Método	PaO ₂	PaCO ₂
1						98	50	CPAP	S/GASOMETRIA	
2						97	21	CPAP	68.2	33.4
3						98	21	CPAP	29.5	37
4						96	37	CPAP	S/GASOMETRIA	
5						97	30	CPAP	S/GASOMETRIA	
6						99	30	CPAP	S/GASOMETRIA	
7						98	21	CPAP	S/GASOMETRIA	
8						95	1l/min	Cateter Nasal	S/GASOMETRIA	
9						96	1l/min	Cateter Nasal	S/GASOMETRIA	
10						90-97	52	CPAP	S/GASOMETRIA	
11						98	28	HOOD	S/GASOMETRIA	
12						96	30	HOOD	S/GASOMETRIA	
13						95	3 l/min	Cateter Nasal	S/GASOMETRIA	
14	88	100	VM	31.8	32.2					
15	95	100	VM	112	39					
16	96	60	VM	116	37.1					
17	96	40	VM	140	35					
18	96	60	VM	(S/Gasometria)						
19	94	60	VM	85.9	54.3					
20						94	70	VM	S/GASOMETRIA	
21						96	50	CPAP	S/GASOMETRIA	
22						95	50	CPAP	S/GASOMETRIA	
23						95	40	HOOD	S/GASOMETRIA	
24						96	30	HOOD	S/GASOMETRIA	
25						92	35	HOOD	S/GASOMETRIA	
26						96	30	HOOD	S/GASOMETRIA	
27						98	1l/min	Cateter Nasal	S/GASOMETRIA	
28						98	-	Ar ambiente	S/GASOMETRIA	

SatO₂ = saturação de oxigênio (oximetria de pulso); FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio (gasometria arterial); PaCO₂ = pressão arterial de gás carbônico; VM = ventilação mecânica. DIH = Dia de Internação Hospitalar; CPAP Nasal = Pressão Positiva Contínua Via Aérea Nasal; HOOD = Capacete.

Caso 3. Recém-nascido P. A. M. idade gestacional (37 semanas + 1 dia) sexo feminino, peso 1.150 kg, parto normal, foi admitido na UTI Neonatal, por ser PIG (Pequeno para Idade Gestacional) + MBP (Muito Baixo Peso), evoluindo para desconforto respiratório, convulsão, toxoplasmose congênita, hipertensão pulmonar persistente (HPP) e sepse.

Foi colocado no CPAP Nasal com índice de oxigenação de FiO_2 60%, Sat 96%. Administrados: Fentanil, fenobarbital, dobutamina, dopamina, sulfadiazina, pirimetamina, e antibioticoterapia. Recebeu nutrição parenteral durante 16 dias.

O recém-nascido permaneceu no CPAP Nasal até 2º DIH, no 3º DIH houve piora no quadro respiratório apresentando dispnéia, gemência e queda de saturação 71% e cianose. Necessitando de intubação endotraqueal e ventilação mecânica com parâmetros FiO_2 100% FR 40, saturando 77%. Dada suspeita de hipertensão pulmonar persistente (HPP). Iniciou-se o SILDENAFIL, mesmo sem a realização do ecocardiograma, pois no hospital não está sendo feito por falta de aparelho e de médico cardiologista, o tratamento da HPP está sendo realizado pelos neonatologistas através da sintomatologia clínica do RN.

Feito SILDENAFIL por 6 dias. No 4º DIH foi retirado da ventilação mecânica e colocado no CPAP Nasal com FiO_2 30% Sat 98% onde permaneceu até 9º DIH, retornando no mesmo dia para ventilação mecânica pois apresentou queda persistente e progressiva de saturação permanecendo até 20º DIH. Sendo novamente colocado em CPAP Nasal com FiO_2 34% Sat 96%.

No 21º DIH foi colocado em HOOD com FiO_2 30% saturando 98%. E no mesmo dia foi colocado cateter nasal com 1L/min permanecendo até 36º DIH

onde foi colocado em ar ambiente em seguida tendo alta da UTI neonatal sendo encaminhado para ALCON Patológico para dar continuidade ao tratamento da toxoplasmose, ganho de peso, com alta hospitalar 02/05.

Quadra 3 - Evolução do Padrão Respiratório Caso 3

TRATAMENTO COM SILDENAFIL						TRATAMENTO SEM SILDENAFIL				
DIH	Sat O ₂ (%)	Fi O ₂ (%)	Método	PaO ₂	PaCO ₂	Sat O ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Método	PaO ₂	PaCO ₂
						94	60	CPAP	45.1	19.6
						96	60	VM	45.3	28.6
						99	30	VM	85,4	29.3
						97	40	CPAP	S/Gasometria	
						95	50	CPAP	59.8	33.2
						95	50	CPAP	S/Gasometria	
						90	40	CPAP	45.7	51
						98	60	CPAP	32,8	50.7
						82-93	100	VM	48	40.1
	97	100	VM	88	20					
	99	100	VM	59.5	34.9					
	97	35	VM	58.6	40.1					
	96	30	VM	S/Gasometria						
	99	55	VM	53.9	33.5					
	97	40	VM	54.8	31.3					
						94	40	VM	S/Gasometria	
						95	30	VM	50.1	38.7
						96	50	VM	S/Gasometria	
						98	34	CPAP	S/Gasometria	
						96	30	HOOD	S/Gasometria	
						94	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						94	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						93	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						95	-	Ar ambiente	S/Gasometria	
						98	-	Ar ambiente	S/Gasometria	
						96	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						96	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						96	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						96	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						95	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						96	2l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						95	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						96	1l/min	Cateter Nasal	S/Gasometria	
						98	-	Ar ambiente	S/Gasometria	
						98	-	Ar ambiente	S/Gasometria	
						96	-	Ar ambiente	S/Gasometria	
						99	-	Ar ambiente	S/Gasometria	
						98	-	Ar ambiente	S/Gasometria	

SatO₂ = saturação de oxigênio (oximetria de pulso); FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio (gasometria arterial); PaCO₂ = pressão arterial de gás carbônico; VM = ventilação mecânica. DIH = Dia de Internação Hospitalar; CPAP Nasal = Pressão Positiva Contínua Via Aérea Nasal; HOOD = Capacete.

DISCUSSÃO

A busca de solução para a HPP do RN seja como novos medicamentos ou novo uso do que já se conhece é relevante, pois a HPP é uma das maiores causas de morbimortalidade de RN, e isso é ainda mais freqüente em prematuros.

No primeiro paciente estudado L.V.A, antes do tratamento com sildenafil utilizava a ventilação mecânica com altos parâmetros; FiO_2 100% para uma $SatO_2$ 96%, mas, nas tentativas de diminuição dos parâmetros, a saturação baixou chegando a 17%. Assim, no terceiro dia iniciou-se o tratamento com sildenafil, o que melhorou a $SatO_2$ 99%. No quinto dia o uso do sildenafil foi suspenso, o citado medicamento por sinergismo pode ter agravado o quadro de hipotensão, que o RN já apresentava anteriormente, isto pode ter ocorrido possivelmente em função do sildenafil ser um vasodilatador, considerando que o feito do mesmo não é apenas no leito pulmonar, mas sim em toda a circulação sistêmica. Mas, no 6º DIH a $SatO_2$ baixou, 60%, o que levou ao retorno com o tratamento do sildenafil a partir do 7º DIH, pois para o corpo clínico os benefícios respiratórios justificam o risco de hipotensão.

Do 8º ao 15º DIH a saturação permaneceu estável em ventilação mecânica de $SatO_2$ 92-98%. Com esta estabilização, iniciou-se a redução da FiO_2 de 100-50%, permanecendo estável, foi retirada a ventilação mecânica evoluindo para CPAP Nasal, HOOD e Catete Nasal com decrescente FiO_2 (até 30%).

No segundo paciente estudado L.C.O antes do tratamento com sildenafil o RN precisou de um suporte respiratório com baixo parâmetros apesar de ser prematuro PIG (pequeno para idade gestacional) e M.B.P (muito baixo peso),

necessitou na hora do nascimento, apenas do CPAP nasal com FiO_2 50% para uma saturação 98%, mantendo-se até o 8º DIH de vida quando houve uma tentativa de diminuição dos parâmetros respiratórios, colocado em cateter nasal onde permaneceu até o 9º DIH. No 10º DIH voltou para CPAP nasal retornando para o HOOD e permanecendo no até o 12º DIH, voltando para o cateter nasal no 13º DIH com 3 L/min, houve queda de saturação 88% e piora do quadro, apresentando insuficiência respiratória e choque séptico precisando de ventilação mecânica com altos parâmetros: FiO_2 100% para saturação 85%.

Assim, no 14º DIH iniciou-se o tratamento com sildenafil apresentando melhora do quadro respiratório ficando estável em ventilação mecânica com saturação 94 – 96%, evoluindo para CPAP nasal, HOOD, cateter nasal e mantendo-se em ar ambiente com $SatO_2$ 98%.

O terceiro caso, o paciente P.A.M. nasceu com desconforto respiratório apresentando microcefalia ocasionada pela toxoplasmose congênita, com crises convulsivas. No 1º DIH foi submetido ao CPAP nasal com FiO_2 60% e $SatO_2$ 90%, sendo transferido em seguida para a ventilação mecânica e permanecendo até o 3º DIH, retornando para o CPAP nasal e permanecendo do 4º até o 8º DIH. No 9º dia de vida houve uma queda persistente da saturação chegando a 82%, retornando para a ventilação mecânica com altos parâmetros FiO_2 100% para $SatO_2$ 97%. No 10º DIH iniciou-se o tratamento com o sildenafil permanecendo até o 15º DIH. No 16º ao 18º DIH sem o uso do sildenafil ocorreu uma evolução no quadro respiratório melhorando a saturação chegando a 96%. Do 19º ao 36º DIH o quadro respiratório estabilizou-se evoluindo para CPAP nasal, HOOD, cateter nasal, permanecendo em ar ambiente com saturação de 99%.

O sildenafil mostrou-se eficaz no tratamento da hipertensão. Isso já era esperado, pois a HPP ocorre devido à incompleta vasodilatação pulmonar com dificuldade de perfusão (GERSON, 1976), e o sildenafil atua aumentando o GMPc levando conseqüentemente ao aumento do influxo sanguíneos pelo relaxamento as musculatura lisa dos vasos sanguíneos (BONFIM, 2005; WEIMANN et al; 2000).

Nos prontuários médicos dos estudos de casos desta investigação, o sildenafil não apresentou interações medicamentosas com a dopamina, dobutamina, fentanil, fenobarbital, sulfadiazina e perimetamina, estando de acordo com a literatura farmacológica revisada.

No diagnóstico da HPP o ecocardiograma é o método não invasivos, mais sensível para a investigação da hipertensão. Este pode estimar com segurança a pressão da artéria pulmonar fornecendo informações adicionais sobre a causa e as conseqüências da HP, além de ser instrumento valioso para inclusão de causas cardíacas associadas, permitindo visualização direta do shunt, bem como avalia a magnitude (MARGOTTO, 2006).

Nos estudos de casos números dois e três, o diagnóstico foi realizado por meio da sintomatologia clínica em função da ausência do médico cardiologista e do aparelho de ecocardiograma não disponível no HRAS. Este fato é relevante negativamente em função da importância de ambos para o diagnóstico preciso da hipertensão pulmonar.

Observou-se durante os estudos de casos, que a concentração do sildenafil na forma comercial não atende adequadamente as necessidades para neonatos e pediátricos. Assim sendo, a indústria farmacêutica poderia comercializar

esta droga em concentrações mais adequadas para cada faixa etária. Isto facilitaria o preparo da suspensão líquida, evitando erros na diluição e na administração do medicamento, proporcionado assim, êxitos na terapêutica do paciente considerando que a quantidade foi administrada corretamente.

Este trabalho ratificou a eficácia do sildenafil no tratamento da HPP, pois os RN estudados mostraram melhora dos padrões respiratórios, evoluindo para respiração espontânea a ar ambiente e conseqüentemente alta hospitalar, o que não ocorreu quando a terapêutica era baseada apenas em surfactantes. Esses resultados corroboram os achados de BAQUEIRO et al. (2006), que em seus estudos com uso do sildenafil em RN com severa HPP tiveram como resultados a melhora do IO (índice oxigênio).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão pulmonar persistente (HPP) do recém-nascido (RN) constitui uma das mais importantes causas de morbimortalidade no RN. Caracteriza-se pela ausência da diminuição fisiológica da pressão da artéria pulmonar ao nascimento, com conseqüente manutenção de um shunt direito esquerdo (D-E) pelo canal arterial e pelo forame ovale, provocando hipoxemia refratária a Oxigenoterapia.

Pelas análises dos prontuários de 3 pacientes recém-nascidos portadores de HPP e tratados na Unidade de Neonatologia de HRAS/SES-DF, observou-se que o uso do sildenafil mostrou-se eficaz no tratamento da hipertensão, pois, atua aumentando o GMPc levando conseqüentemente ao aumento do influxo sanguíneos pelo relaxamento as musculatura lisa dos vasos sanguíneos e não apresentando interações medicamentosas com a dopamina, dobutamina, fentanil, fenobarbital, sulfadiazina e perimetamina.

Este estudo mostrou ainda que o uso do sildenafil no tratamento da HPP nos RN estudados melhorou seus padrões respiratórios, evoluindo para respiração espontânea a ar ambiente e conseqüentemente alta hospitalar, o que não ocorreu quando a terapêutica era baseada apenas em surfactantes.

De acordo com as análises dos prontuários, a dosagem do uso do sildenafil com os resultados positivos apresentados variou entre 0,5mg/k/p e 1,8mg/k/p, administrado por sonda nasogástrica.

REFERÊNCIAS

BAQUERO et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. **Pediatrics** 2006; 117:1077-83

BELIK J. *Uso 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 [Distúrbios Respiratórios]. Acessado em 5/mar/2007.

BENTLIN MR, Saito A, De Luca AK, Bossolan G, Bonatto RC, Martins AS, Rugolo LM. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar após cirurgia cardíaca. **Jornal Pediatria**. 2005; 81:175-8.

CAETANO, N. *Guia de Remédios*. 7. ed, São Paulo: Scala 2005.

COELHO, O.R. Livro associa disfunção erétil a problemas cardiovasculares. **Jornal da Unicamp**, Campinas, p. 4, 11-17 out. 2004.

GERSONY, W.M; MORISHIMA, H.O; DANIEL, S.S. The hemodynamic effects of intrauterine hypoxia: an experimental model in newborn lambs. **J. Pediatr**. 89: 631, 1976.

GUIMARÃES, A,C, et al. *Uso do Sildenafil em Pacientes com Doença Cardiovascular*. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, vol. 73, n. 3, p. 516, 1999. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1999/7306/73060006.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2007.

HUMPL T et al. *Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-labeled, pilot study*. 2005;111:3274-80

ICHINOSE F et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. **Crit Care Med** 2001; 29:1000-5

KINSELLA JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Lancet**. 1999; 340:819-20.

LUNA, R.L. O correto cuidado com a indicação do Sildenafil sob o ponto de vista cardiovascular. **Rev SOCERJ**, Vol. XIII , n. 3, p. 57-60, Jul / Ago / Set 2000. Disponível em: http://www.socerj.org.br/revista/jul_2000/art8.pdf. Acesso em: 22 fev. 2007.

MARGOTTO PR. Hipertensão Pulmonar Persistente. In. Margotto PR. *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*. Hospital Anchieta, Brasília, 2006, p.245- 252.

_____. Uso do sildenafil na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. **Comun Ciênc Saúde**, 17(2): p. 139-152, 2006 (disponível em www.paulomargotto.com.br em Distúrbios Respiratórios)

ROSSI, Felipe de Souza. *Hipertensão Pulmonar no Recém-Nascido*. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.

SANTOS, Evanildo Nasaré da Silva. *Metodologia Científica ao alcance de todos*. Brasília: EVG, 2007.

TERRETT, N. K. *et al.* Sildenafil (Viagra), a potent and selective inhibitor of Type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 1996, 6, 1819–1824.

VIAGRA®: Sildenafil. José Francisco Bomfim – CRF-SP nº 7009. Guarulhos - SP: Pfizer, 2005. Bula de remédio.

Disponível em: http://backoffice.pfizer.com.br/Bula_Pfizer/Viagra.pdf. Acesso em: 14 mai. 2007.

WEIMANN J et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. **Anesthesiology** 2000; 92:1702-12