

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Moacyr de Barros Muniz

**USO DE SILDENAFIL NO TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO PULMONAR NEONATAL**

Rio de Janeiro

1º SEMESTRE/2024

MOACYR DE BARROS MUNIZ

USO DE SILDENAFIL NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO
PULMONAR NEONATAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio
de Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Elisa Suzana
Carneiro Pôças

Rio de Janeiro
2024

CIP - Catalogação na Publicação

M963u Muniz, Moacyr

Uso de sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar neonatal / Moacyr Muniz - Rio de Janeiro, 2024.
31 f.

Orientação: Elisa Suzana Carneiro Pôças.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2024.

1. Hipertensão pulmonar persistente neonatal. 2. Sildenafil. I. Pôças, Elisa Suzana Carneiro, orient. II. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

MOACYR DE BARROS MUNIZ

USO DE SILDENAFIL NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR NEONATAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio
de Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovado em: 26/09/2020

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 **ELISA SUZANA CARNEIRO POCAS**
Data: 10/10/2024 16:28:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a Dr^a Elisa Suzana Carneiro Pôças
(Orientadora – IFRJ / *Campus* Realengo)

Documento assinado digitalmente
 **MARIANA MARTINS GOMES PINHEIRO**
Data: 10/10/2024 12:47:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a Dr^a Mariana Martins Gomes Pinheiro
(Membro interno – IFRJ / *Campus* Realengo)

Documento assinado digitalmente
 **PAULA DE MIRANDA COSTA MACIEL**
Data: 02/10/2024 19:19:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a Dr^a Paula De Miranda Costa Maciel
(Membro interno – IFRJ / *Campus* Realengo)

Rio de Janeiro
2024

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Via do AMPc.....	10
Figura 2 – Fisiopatologia da HPPN.....	11
Figura 3 – Mediadores derivados do endotélio.....	15
Figura 4 – Estrutura química do sildenafil.....	17
Figura 5 – Percentual dos efeitos colaterais associados ao uso do sildenafil.....	19
Figura 6 – Fluxo da seleção de artigos.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPc – Adenosina monofosfato cíclico
- DCA – Displasia capilar alveolar
- DBP – Displasia bronco pulmonar
- ECMO– Oxigenação extracorpórea por membrana.
- FDA – Food and drug administration
- GMPc – Guanosina monofosfato cíclico
- HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar
- HDC – Hernia diafragma congênita
- HPPN – Hipertensão pulmonar permanente neonatal
- NO – Óxido nítrico
- PAP – Proteinose alveolar pulmonar
- PIG – Glicogenose intersticial pulmonar
- RVP – Resistência vascular pulmonar

MUNIZ, Moacyr de Barros. Uso de sildenafil para o tratamento da hipertensão pulmonar neonatal. 31f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2024

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica referente ao uso do medicamento sildenafil em neonatos para o tratamento da hipertensão pulmonar. Devido ao uso dessa medicação em recém-nascidos nos hospitais, e por ser um tratamento menos custoso comparado aos tradicionais, a pesquisa sobre o assunto torna-se importante para a busca dos principais avanços referentes ao seu uso e a sua posologia nesta faixa etária. A hipertensão pulmonar é geralmente uma condição transitória em que o espasmo das artérias pulmonares dura no máximo de 5 a 7 dias, havendo grandes chances de sobrevivência quando tratados adequadamente. O uso do sildenafil é amplamente empregado em unidades de tratamento intensivo neonatais para o tratamento de hipertensão pulmonar e suas complicações, muitas vezes realizado em conjunto com a inalação de óxido nítrico, que é o tratamento padrão. O tratamento com inalação de óxido nítrico possui um custo elevado quando comparado ao tratamento com sildenafil, que não faz uso de instrumentos, tornando-o menos custoso. Contudo, ainda há muita discussão quanto ao seu uso e a posologia adequada. A metodologia para execução dessa pesquisa foi realizada por buscas de artigos científicos referentes ao tema “uso de sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar” dando ênfase a artigos dos últimos 10 anos (2014 a 2024). Apesar das controvérsias na literatura quanto a sua efetividade no tratamento da hipertensão pulmonar em neonatos, os artigos selecionados nesta pesquisa favorecem quanto ao uso do medicamento sildenafil nesta população, principalmente quando o hospital é privado de recursos.

Palavras-chave: Sildenafil. Hipertensão pulmonar. Recém-nascido. Tratamento

MUNIZ, Moacyr de Barros. Use of sildenafil for the treatment of neonatal pulmonary hypertension. 31f. Course Completion Work. Bachelor's Degree in Pharmacy, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Realengo Campus, Rio de Janeiro, RJ, 2024

ABSTRACT

The present work aims to conduct a literature review regarding the use of the medication sildenafil in neonates for the treatment of pulmonary hypertension. Due to its cost-effectiveness compared to traditional treatments, research on this topic is important for identifying key advancements related to its use and dosage in this age group. Pulmonary hypertension is typically a transient condition in which pulmonary artery spasms last for a maximum of 5 to 7 days, with significant chances of survival when appropriately treated. The use of sildenafil is widely employed in neonatal intensive care units for the treatment of pulmonary hypertension and its complications, often performed in conjunction with inhaled nitric oxide, which is the standard treatment. Inhaled nitric oxide treatment is costly compared to sildenafil treatment, which does not require the use of instruments, making it less expensive. However, there is still much debate regarding its use and appropriate dosage. The methodology for conducting this research was conducted through searches for scientific articles related to the topic "use of sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension," with an emphasis on articles from the last 10 years (2014 to 2024). Despite controversies in the literature regarding its effectiveness in treating pulmonary hypertension in neonates, the articles selected in this study favor the use of sildenafil in this population, especially when the hospital lacks resources.

Keywords: Sildenafil. Pulmonary hypertension. Newborn. Treatment

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	A HIPERTENÇÃO PULMONAR NO RECÉM-NASCIDO	10
1.1.1	Tipos de tratamento	13
1.2	O SILDENAFIL	17
1.3	OUTROS AGENTES VASODILATADORES	19
1.4	OBJETIVO	20
1.4.1	Objetivos específicos	20
1.5	METODOLOGIA	21
2	DESENVOLVIMENTO	22
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
	REFERÊNCIAS	28

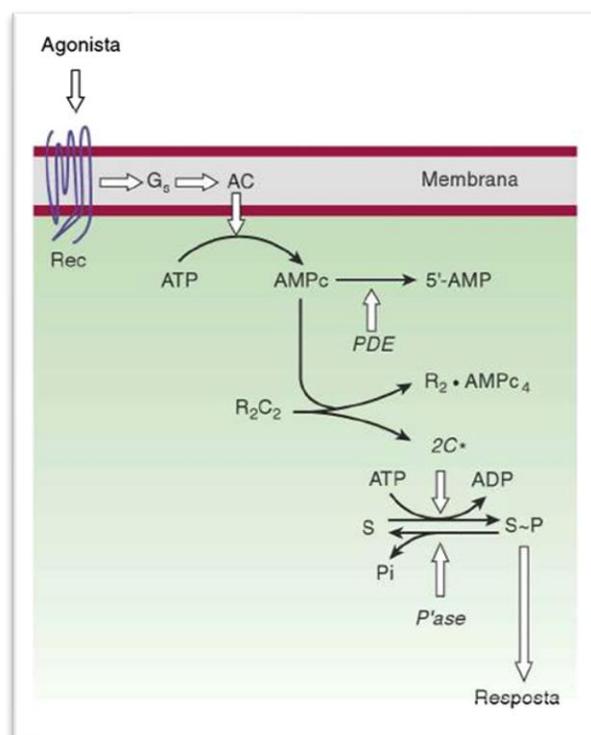
1 INTRODUÇÃO

1.1 A HIPERTENÇÃO PULMONAR NO RECÉM-NASCIDO

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) é caracterizada por um aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), devido a uma falha na adaptação circulatória que geralmente acontece em poucos minutos após o nascimento. O aumento da RVP provoca um desvio de sangue da direita para a esquerda pelas vias circulatórias fetais. Esses fatores podem contribuir para a hipoxemia grave onde o suporte respiratório convencional não surte efeito (MARTINHO, 2020; ROCHA, 2022).

Na HPPN a liberação de mediadores vasoativos pelo endotélio vascular pulmonar fica prejudicada e ocorre um desequilíbrio, pois há um aumento na produção de vasoconstritores, como por exemplo a endotelina, e redução na produção de vasodilatadores como o óxido nítrico e prostaciclina. A administração desses mediadores ou de substâncias que conseguem estimular essas vias pode auxiliar no tratamento da HPPN. Eles atuam por meio das vias da endotelina, GMPc e AMPc (LAKSHMINRUSIMHA, 2016).

Figura 1 – Via do AMPc



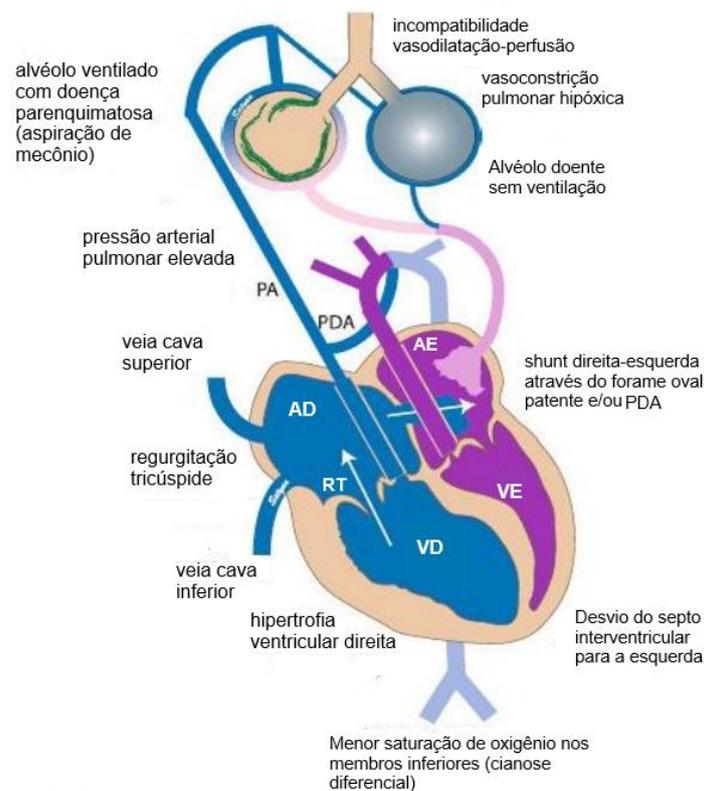
Fonte: KATZUNG (2010)

A figura 1 mostra a via do AMPc, na imagem ele é formado pela ativação da enzima plasmática adenilato ciclase (AC), que converte a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (AMPc). A AMPc é degradada a 5'-AMP pelas fosfodiesterases. (KATZUNG, 2010)

Algumas doenças pulmonares são associadas à hipertensão pulmonar como a displasia bronco pulmonar (DBP), displasia capilar alveolar (DCA), hernia diafragma congênita (HDC), hipoplasia pulmonar, glicogenose intersticial pulmonar (PIG), proteinose alveolar pulmonar (PAP) e a linfangiectasia pulmonar (HANSMANN, 2020).

A hipertensão pulmonar persistente neonatal tem uma etiologia complexa e multifatorial. Certas condições maternas, como obesidade, diabetes, asma, e fatores raciais (negros ou asiáticos), além de condições neonatais, como pós-maturidade e recém-nascidos grandes para a idade gestacional, estão associadas a uma maior incidência de HPPN (CABRAL, 2012).

Figura 2 – Fisiopatologia da HPPN



Fonte: Adaptado de TASNIN (2023)

A HPPN, é geralmente uma condição transitória em que o espasmo das artérias pulmonares dura no máximo de 5 a 7 dias. Portanto, as chances de sobrevivência aumentam consideravelmente quando tratados corretamente durante este tempo, desde que não haja agravos por lesão de parênquima pulmonar (SUGUIHARA, 2001).

A HPPN contribui significativamente para a mortalidade e morbidade dos recém-nascidos prematuros e de termo, ocorre principalmente com recém-nascidos que tiveram uma gestação normal ou tardia, acima de 42 semanas, podendo ocorrer também, embora com menor frequência, em prematuros. Sua prevalência no Brasil não é bem elucidada e possivelmente subestimada devido a uma falha em sua detecção quando ela está vinculada à patologia de parênquima, mas em estudos norte-americanos recentes houve uma prevalência de 1,9 por 1000 em recém-nascidos com mortalidade de 11%. Em outro estudo realizado no Reino Unido a incidência variou de 0,4 - 0,68 por 1000 em nascidos vivos (CABRAL, 2012; SUGUIHARA, 2001).

Cabral (2013) relata que:

O diagnóstico de HPPN deve ser suspeitado quando o nível de hipoxemia é desproporcional ao grau de desconforto respiratório e aos achados radiológicos do parênquima pulmonar. Lactentes com HPPN apresentam labilidade de oxigenação e cianose progressiva nas primeiras horas de vida.

Diferente de como ocorre com crianças mais velhas e adultos, os recém-nascidos não possuem um valor de referência da pressão média na artéria pulmonar. Para confirmar o diagnóstico de Hipertensão Pulmonar Persistente em recém-nascidos é necessário a presença de *shunt* direito-esquerdo no nível atrial ou ductal. Sua confirmação é feita por exames radiológicos e laboratoriais (BRASIL, 2022).

O ecocardiograma geralmente é o exame que confirma o diagnóstico para hipertensão pulmonar, pois com este exame pode-se excluir uma possível doença cardíaca estrutural e confirmar HPNN (ROCHA, 2022).

1.1.1 TIPOS DE TRATAMENTOS

O tratamento da hipertensão pulmonar envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas.

De acordo com o protocolo para tratamento de hipertensão pulmonar persistente neonatal os tratamentos podem incluir métodos não farmacológicos como oxigenação por membrana extracorpórea a ventilação mecânica, este método auxilia o suporte de oxigênio nos pulmões e ajuda a evitar a hipoxemia (DISTRITO FEDERAL, 2019).

Para os casos hipertensão pulmonar persistente e displasia bronco pulmonar (DBP), que é uma forma secundária da hipertensão pulmonar, os tratamentos não invasivos sempre devem ser de primeira escolha, pois os tratamentos invasivos como a ventilação mecânica podem agravar a lesão pulmonar (HANSMANN, 2020).

Atualmente, o método considerado padrão é o tratamento via inalação de óxido nítrico (NO), este medicamento, quando inalado, alcança os espaços alveolares e se difunde para a musculatura lisa vascular das artérias pulmonares adjacentes, causando vasodilatação pelo aumento dos níveis de GMPc. O NO inalado continua a se difundir e no lúmen da artéria pulmonar é rapidamente ligado à hemoglobina, seu efeito se restringe à circulação pulmonar, não acarretando ações na circulação sistêmica. A inalação de óxido nítrico causa um aumento da perfusão nas áreas ventiladas dos pulmões, onde é preferencialmente distribuído, resultando em uma melhor relação ventilação/perfusão e diminuição do *shunt* interalveolar (CABRAL, 2012).

Considerando apenas a hipertensão pulmonar aguda, a inalação de óxido nítrico é a primeira linha de tratamento. Ele é um potente e seletivo vasodilatador pulmonar, capaz de diminuir a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular pulmonar melhorando sua oxigenação. Porém, devido sua curta duração de ação, este fármaco não é usado habitualmente no contexto crônico. Sendo assim, após a estabilização da crise, o NO inalado tende a ser descontinuado e substituído pelo sildenafil (FERREIRA, 2018).

Os tratamentos com NO inalado e por oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) melhoram o desfecho para muitos bebês com HPPN, apesar de ainda existirem aqueles que não respondem a essas intervenções. Além disso, essas modalidades são caras e indisponíveis em muitas regiões do mundo, o que justifica o uso de outras terapias farmacológicas. O sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, é um agente que demonstrou reduzir seletivamente a resistência vascular pulmonar em modelos animais e humanos adultos (ROCHA, 2022).

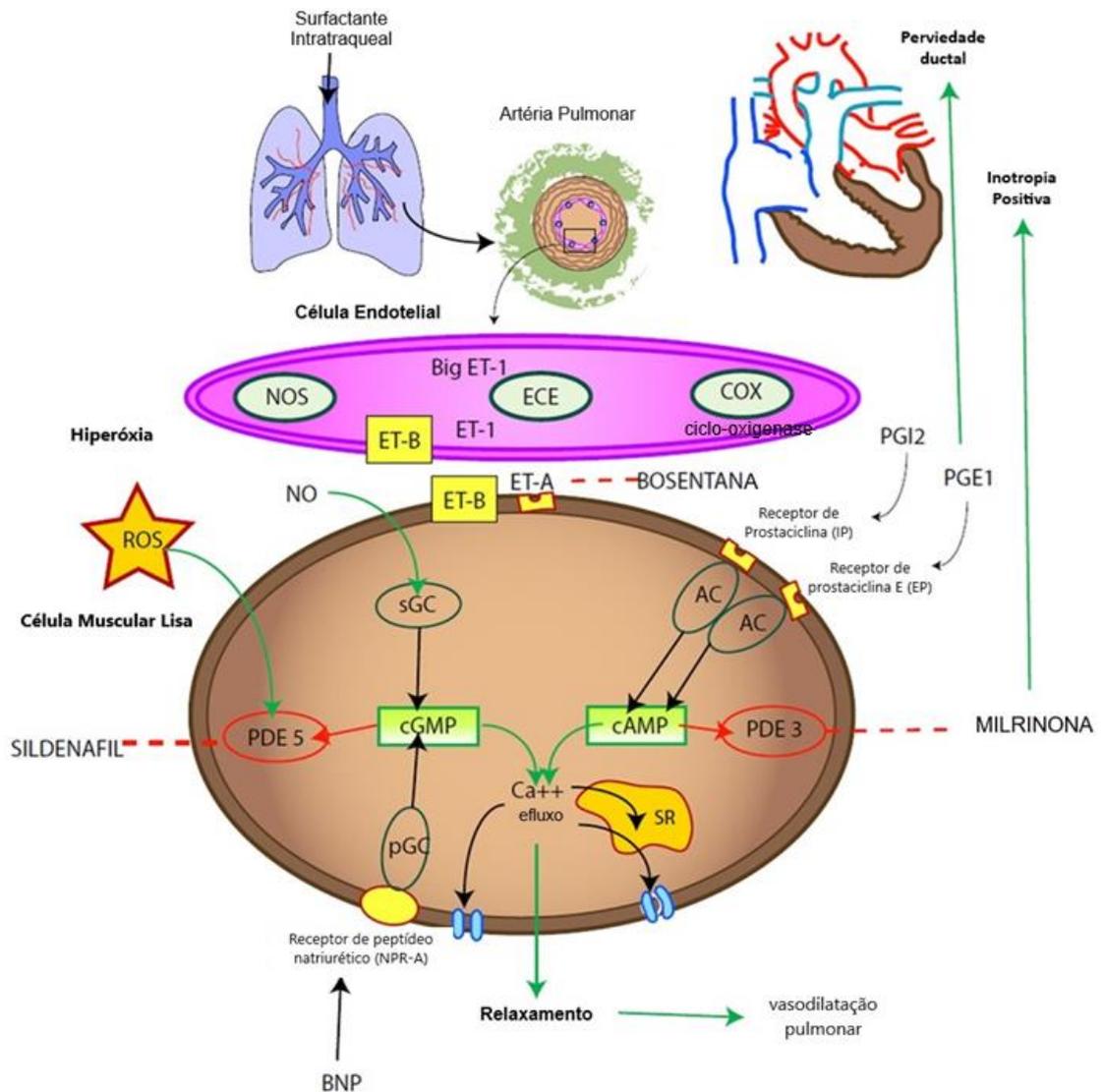
Em relação às formas farmacêuticas, verificou-se que 100% das formulações manipuladas para neonatos foram formas farmacêuticas líquidas, como soluções, suspensões e xaropes, sendo os fármacos mais utilizados o sildenafil, a hidroclorotiazida, a cafeína e o captopril. Viabilizar essas formulações em veículo aquoso, contendo o mínimo de excipientes possível, é um desafio, pois deve-se buscar a estabilidade do produto e considerar as vulnerabilidades dos recém-nascidos. A técnica utilizada para administração desses fármacos, que em muitas vezes estão na forma de comprimidos ou capsulas, é a trituração e a diluição, buscando a concentração desejada por volume. Porém estes procedimentos podem comprometer a estabilidade da substância ativa, além de expor o paciente a concentrações não padronizadas, pois os fármacos iniciais foram indicados ao público adulto e podem conter corantes e conservantes que não são convenientes para pacientes neonatos (PASSOS, 2020).

Nos hospitais a prática corrente é a trituração dos comprimidos de sildenafil e suspender em água destilada, é importante considerar que a solubilidade do citrato de sildenafil em água é de 3,5mg por ml. Neste caso, são administrados todos os excipientes que compõe o comprimido que são: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico (anidro), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, lactose, triacetina, índigo carmim alumínio laca, dióxido de titânio, hipromelose e triacetina (ROQUE,2017).

Quando não há dados na literatura sobre a estabilidade de um determinado medicamento manipulado. Torna-se importante seguir algumas regras, como por exemplo: As preparações líquidas aquosas preparadas a partir de substâncias ativas no estado sólido devem ser utilizadas em até 14 dias e armazenado em temperatura entre 2° a 8°C para conservação (POMBAL, 2010).

A vasoconstrição desempenha um papel significativo no desenvolvimento da doença, pois a função endotelial fica comprometida, alterando o equilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores. Isso resulta em uma redução na produção de vasodilatadores, como a prostaciclina e o óxido nítrico, e um aumento na produção de vasoconstritores, como a endotelina (LAKSHMINRUSIMHA, 2017).

Figura 3 – Mediadores derivados do endotélio.



Fonte: Adaptado de LAKSHMINRUSIMHA (2017)

A figura 3 mostra os diferentes mediadores do endotélio, que induzem o relaxamento da célula muscular lisa, estes mediadores podem por exemplo, atuar inibindo as fosfodiesterases (PDE), que tem por finalidade reduzir as concentrações de Calcio iônico e, conseqüentemente, induzir o relaxamento e a vasodilatação pulmonar (LAKSHMINRUSIMHA, 2017)

Conforme ilustrado na figura 3, a prostaciclina (PGI_2) age estimulando o receptor de prostaciclina (IP) e pode induzir o relaxamento das células musculares lisas das arteríolas pulmonares, resultando em vasodilatação. Além disso, a PGI_2 inibe a proliferação dessas células ao estimular a produção de AMPc (FERNANDES, 2021). Os análogos de prostaciclina possuem tempo de meia-vida muito curtos e as principais PGI_2 usadas para o tratamento de Hipertensão arterial Pulmonar (HAP) em adultos e crianças são: epoprostenol, treprostinil, iloprost e Beraprost (LAKSHMINRUSIMHA, 2017).

A endotelina é um dos vasoconstritores naturais mais potentes nos sistemas biológicos. Ela é encontrada em grandes concentrações no endotélio vascular pulmonar e no sangue de pacientes com HAP. A bosentana a macitentana e a ambrisentana são antagonistas dos receptores de endotelina (FERNANDES, 2021).

Durante o nascimento a produção de NO endotelial pulmonar é aumentada. O estresse resultante do aumento da oxigenação e do aumento do fluxo sanguíneo induz a expressão endotelial de oxido nítrico, auxiliando a vasodilatação pulmonar após o nascimento (LAKSHMINRUSIMHA, 2017).

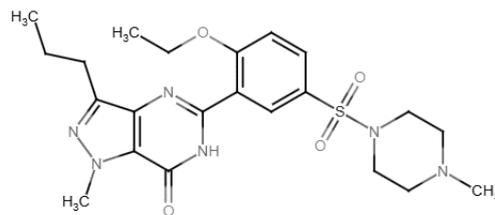
Sobre o uso de oxido nítrico, Fernandes (2021) relata que:

O NO é um potente vasodilatador endógeno, que atua nas CML vasculares através do estímulo da guanilil ciclase (GC), levando à produção do GMP cíclico. Pacientes com HAP apresentam níveis reduzidos de NO sérico e tecidual. A fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5) é a enzima responsável pela degradação do GMP cíclico. A inibição da PDE-5 leva a um aumento na concentração de GMP cíclico e ao conseqüente relaxamento das CML, promovendo vasodilatação. Sildenafil, tadalafil e vardenafil são os fármacos inibidores da PDE-5 (PDE-5i) disponíveis.

1.2 O SILDENAFIL

O sildenafil foi o primeiro inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo V, originalmente planejado para o tratamento da angina, mas devido a descoberta de seu potencial terapêutico para disfunção erétil durante os ensaios clínicos, e por ser menos competitivo que outros fármacos usados para angina, este passou a ser desenvolvido para um fim mais lucrativo (RANG, 2012).

Figura 4 – Estrutura química do sildenafil



Fonte: adaptado do site Drugbank

A empresa farmacêutica Pfizer, no início da década de 90, testava um composto chamado sildenafil uk-92.480 para tratamento de hipertensão e angina na cidade de Merthyr Tydfil, no País de Gales. As cobaias não sabiam muito sobre o medicamento, sabiam apenas que era para tratamento de angina e que poderia ter efeitos colaterais. Quando os ensaios clínicos terminaram os efeitos não esperados do fármaco fizeram a Pfizer mudar o objetivo da pesquisa, que foi direcionada para disfunção erétil. Em 1998 o Viagra® foi lançado como o primeiro tratamento oral aprovado para disfunção erétil (SHUTTLEWORTH, 2023).

A patente do Viagra® caiu em 28 de abril de 2010, o que possibilitou a produção de medicamentos genéricos a partir desta data. Desde 1996, a lei de propriedade intelectual permite que patentes estrangeiras sejam reconhecidas no Brasil. Dessa forma, a validade da patente só é reconhecida até a data que ela vencer no país de origem.

O uso experimental de sildenafil em carneiros com hipertensão pulmonar obteve resultado favorável ao tratamento da hipertensão. Porém, quando o fármaco foi administrado com NO inalado, foi visto que o sildenafil não prolongou o efeito do NO inalado. Nesse estudo os resultados encontrados não foram suficientes para uma

indicação clínica, necessitando estudos que provem a curto e longo prazo seus benefícios e efeitos colaterais (ROCHA, 2022; SUGUIHARA, 2001).

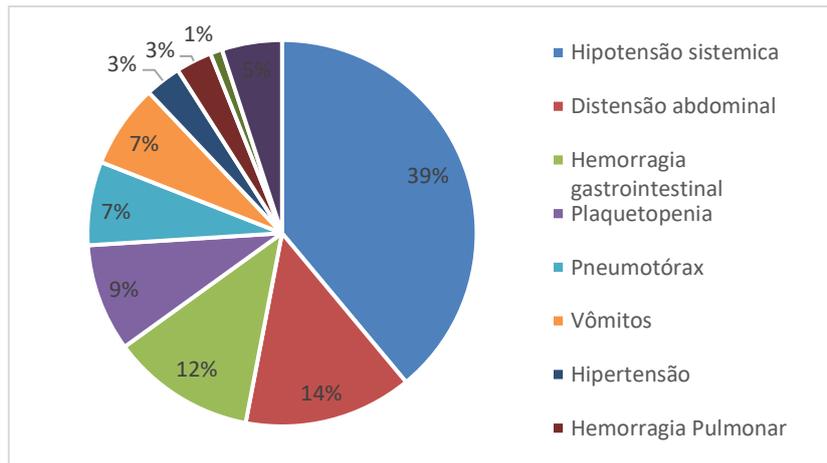
Os estudos analisados por Ferreira (2018) demonstraram resultados positivos a curto prazo nos parâmetros ecocardiográficos e clínicos, ainda que a resposta não tenha sido tão imediata. Seus achados indicam que o sildenafil seja um fármaco promissor e que os benefícios da sua aplicação poderão ser aplicados a longo prazo, com melhoria da morbimortalidade da doença e, eventualmente, com resolução da hipertensão pulmonar.

O uso de sildenafil, em animais e humanos adultos, demonstrou reduzir seletivamente a resistência vascular pulmonar. Também houve efetividade no tratamento de recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente. Em contrapartida a Food and Drug Administration (FDA), emitiu no ano de 2012 um alerta quanto ao uso de sildenafil em criança de 1 a 17 anos devido a relatos de mortalidade relacionadas a altas dosagem desse medicamento (ROCHA, 2022).

Segundo Bentlin (2005), os efeitos do medicamento Sildenafil na vasculatura pulmonar podem variar de acordo com a idade independente da origem da hipertensão pulmonar. No período neonatal, as causas da hipertensão pulmonar podem ser devido a asfixia perinatal, sepse, aspiração de mecônio, hipoplasia pulmonar, pneumonia, hérnia diafragmática congênita; Na infância, ela geralmente é associada a doenças pulmonares ou sequelas de pneumonite intersticial.

O artigo de revisão publicado por Junior (2019) mostrou que o sildenafil obteve maior efetividade nos casos de hipertensão pulmonar moderada ou grave. Nos estudos ele apresentou poucos efeitos colaterais (figura 4) e boa tolerância, além de possuir maior facilidade em sua administração e um menor custo quando comparada as outras opções terapêuticas como o NOi, iloprost ou ECMO. Sendo assim, o sildenafil torna-se uma boa opção para os países em desenvolvimento e instituições com baixos recursos.

Figura 5 - Percentual dos efeitos colaterais associados ao uso do sildenafil.



Fonte: Adaptado de JUNIOR (2019)

A justificativa para se realizar este trabalho se dá pelo fato de que o medicamento sildenafil é usado em unidades neonatais, sendo que não há uma regulação quanto ao uso na população neonatal. Conforme RDC 406 que trata sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância, qualquer uso intencional, com finalidade terapêutica diferente do que está especificado em bula registrado pela ANVISA é considerado como uso *off label*. Além disso, na maioria dos estudos pesquisados a forma farmacêutica utilizada foi a de comprimidos, que segundo a bula desta medicação, é indicada somente para adultos, onde a sua indicação é para o tratamento de disfunção erétil, insuficiência renal e insuficiência hepática.

1.3 OUTROS AGENTES VASODILATADORES

A milrinona é uma alternativa para o tratamento da HPPN, ela é um inibidor seletivo da fosfodiesterase III, e induz a vasodilatação por meio de sinalização mediada por AMPc. A terapia combinada com fármacos que atuam em outras vias auxiliam para um relaxamento adicional do músculo liso. Além de ser um vasodilatador pulmonar, ele também atua como um vasodilatador sistêmico com propriedades miocárdicas atuando na contratilidade e no relaxamento dos miócitos (BASSLER, 2006).

A bosentana é uma farmaco que tem eficácia comprovada em adultos com hipertensão pulmonar. Ela é um antagonista da endotelina-1 (ET-1), e atua nos

receptores da entodolina A e B. Estudos mostram que a HPPN está associada ao aumento da vasoconstrição mediada por ET-A e à diminuição do vasorelaxamento mediado por ET-B. As funções hepáticas devem ser verificadas antes e durante o tratamento com bosentana, pois um dos efeitos colaterais associados a terapia é a elevação das transaminases e insuficiência hepática (LAKSHMINRUSIMHA, 2017).

O sulfato de magnésio também pode ser utilizado no tratamento da HPPN, por ser um antagonista do cálcio, ele atuará inibindo a contração muscular nas células musculares e é uma alternativa de baixo custo que pode ser adotada em locais onde o óxido nítrico não é disponível. No entanto seu uso pode reduzir a pressão arterial sistêmica sendo necessária a administração de dopamina (EUGENIO, 2007).

1.4 OBJETIVOS

Considerando as controvérsias na literatura quanto a sua efetividade no tratamento da hipertensão pulmonar em neonatos, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica referente ao uso do sildenafil para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos.

1.4.1 Objetivos específicos

Para a realização do objetivo geral do trabalho foi necessário se pensar em como esse trabalho seria conduzido, para isto temos os seguintes objetivos específicos:

- a) Justificar o uso do sildenafil para a HP em neonatos abordando suas vantagens e desvantagens.
- b) Verificar os principais avanços quanto ao uso do sildenafil, em associação a outros tratamentos, ou não, em pacientes neonatais.

1.5 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca por artigos científicos nas plataformas Pubmed, Biblioteca virtual em saúde (BVS) e no portal capes de periódicos, utilizando as palavras chaves sildenafil, hipertensão pulmonar, neonato, tratamento e seus respectivos correspondentes em inglês. Como critérios de inclusão para a pesquisa foram considerados artigos que fossem de estudos clínicos controlados e/ou randomizados, que tenham acesso aberto, e publicados entre janeiro 2014 a junho de 2024.

Outros métodos foram adotados para a obtenção de um resultado mais adequado ao tema proposto, como o uso dos filtros, quando disponibilizados nas plataformas, para que o assunto principal dos artigos seja o medicamento sildenafil, além disso foram excluídos os resultados repetidos entre as plataformas de busca.

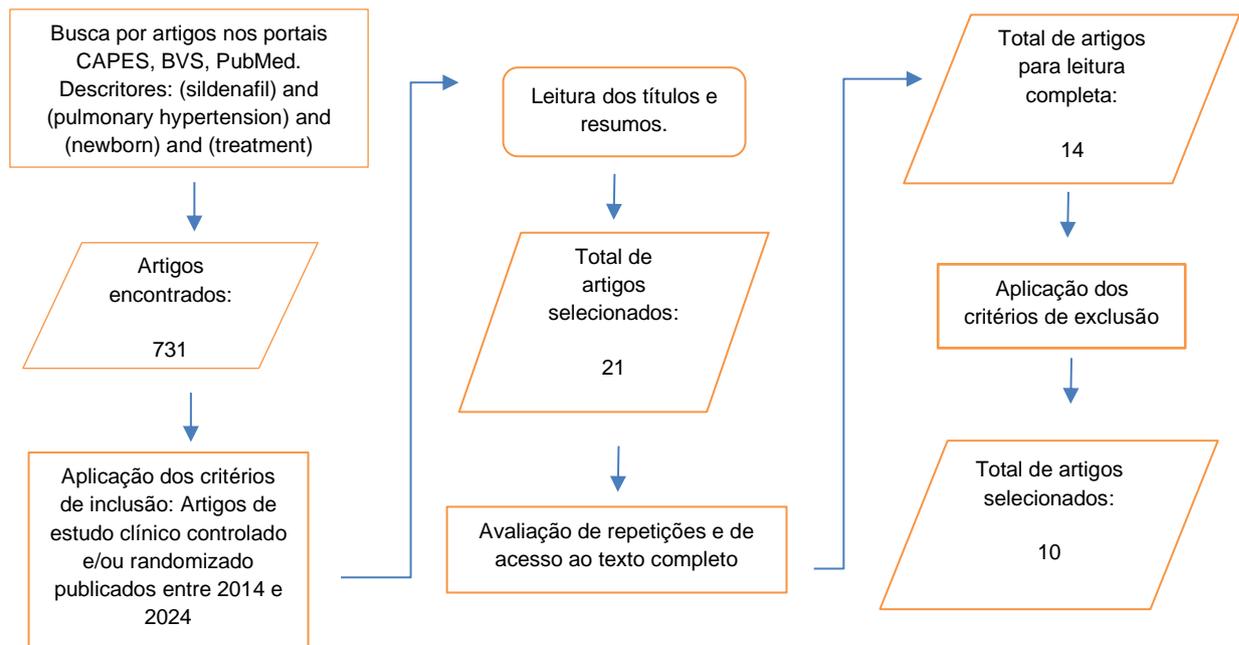
Foi realizada uma leitura inicial nos títulos e nos resumos dos artigos encontrados e, após a leitura, foram excluídos artigos de revisão bibliográfica, estudos retrospectivos e de coorte além de artigos que tratavam de assuntos que divergiam do objetivo da pesquisa.

Para a construção da introdução foram usados artigos, trabalhos e revisões bibliográficas para auxiliar na composição, fundamentação e construção deste trabalho e inteirar o leitor sobre o tema abordado.

2 DESENVOLVIMENTO

O resultado das buscas pelos portais CAPES, BVS e PubMed, retornou um total de 731 artigos, que, ao aplicar os critérios de inclusão e leitura dos artigos obteve-se como resultado a seleção de 8 artigos. A figura abaixo ilustra o fluxo da seleção dos artigos.

Figura 6 – fluxo da seleção de artigos



Fonte: autor

Os artigos selecionados foram organizados de acordo com a data de publicação no quadro 1, que contém informações sobre os fármacos administrados na pesquisa, suas dosagens, o número de participantes, o local de realização da pesquisa e o ano de publicação dos artigos.

Quadro 1 – Artigos selecionados

Autor, Ano (Local)	Medicação administrada	Nº de participantes	Dose administrada	Resultado resumido
ALIPOUR, 2016 (Irã)	Tadafila oral x sildenafil oral	32	Grupo A: 1 mg/kg em dose única. Grupo B: sildenafil 1 mg/kg 3x /dia.	Resultados semelhantes, ambos reduziram a pressão média arterial.
FATIMA, 2018 (Paquistão)	sildenafil + bosentana x sildenafil	100	Grupo A: sildenafil 2 mg/ kg por dose, três vezes ao dia; grupo B: sildenafil 2 mg/ kg, 3 vezes ao dia e bosentana 1 mg\ kg por dose, duas vezes ao dia.	O uso combinado resultou em uma redução no tempo de internação
EL-GHANDOUR, 2020 (Egito)	sildenafil x milrinona x sildenafil + milrinona	60	Grupo 1: sildenafil oral a partir de 0,5 mg/kg a cada 6 h com incrementos de 0,5 mg/kg/dose e uma dose alvo de manutenção de 2 mg/kg a cada 6 h; o grupo 2 recebeu milrinona 0,5 µg/kg/min por via venosa em infusão contínua; O grupo 3 recebeu sildenafil oral e milrinona intravenosa.	O uso combinado mostrou melhores resultados e uma redução das mortalidades.
ADNAN, 2021 (Paquistão)	sildenafil +bosentana x sildenafil + beraprost	50	Grupo A: sildenafil 1 mg/kg/dose três vezes ao dia + bosentana 1 mg/kg/dose duas vezes ao dia. grupo B: sildenafil recebeu 1 mg/kg/dose três vezes ao dia + 1 ug/kg/dose três vezes ao dia.	A combinação de sildenafil e bosentana apresentou uma maior redução na regurgitação tricúspide após 72 horas
HUANG, 2021 (China)	sildenafil + sulfato de magnésio x sulfato de magnésio	174	0,5 a 2,0 mg/kg a cada 6 a 8 horas	o uso combinado da medicação mostrou resultados melhores.
KUMAR, 2021 (Índia)	sildenafil + bosentana x sildenafil	40	Sildenafil: 0,5 mg / kg a cada 4-6 horas; bosentana: 1 mg/kg duas vezes por dia	Combinação é mais eficaz e segura na redução da HAP em pacientes de alto risco com HPPN.
RAHMAN, 2021 (Bangladesh)	sildenafil x sildenafil + milrinona	68	Grupo A: 2 mg/kg 4x /dia e grupo B: iden grupo A + milrinona 0,5µg/kg/min (iv)	. O uso combinado foi mais eficiente e também ajudou a reduzir o tempo de internação hospitalar.
THANDAVESHWARA, 2021 (Índia)	sildenafil IV x Placebo	23	1,2 ml/kg/dose + 0,6 ml/kg/dose a cada 6 horas por 72 horas	O uso do sildenafil não mostrou reduções nas mortalidades
CHETAN, 2022 (Índia)	sildenafil oral x sildenafil IV	40	Grupo oral: 1 mg / kg / dose. a cada 6 horas; Grupo IV: dose de ataque de 0,4 mg/kg de sildenafil durante 3 h, seguida de infusão contínua de 1,6 mg/kg/dia	Desfechos similares, sendo que no uso do sildenafil IV, houve alguns casos de hipotensão
TASMIN, 2023 (Bangladesh)	bosentana x sildenafil	76	Sem informação	Resultados quase semelhantes em relação à eficácia da bosentana e do sildenafil

Fonte: Autor

No artigo publicado por Alipour (2016), foi realizado um estudo comparativo entre o Sildenafil e a Tadalafil para o controle da HPPN. O estudo foi realizado com 32 crianças diagnosticadas com HPPN e separadas aleatoriamente em dois grupos, um grupo recebeu o medicamento sildenafil na dosagem de 1 mg/kg três vezes/dia e o outro grupo recebeu o medicamento Tadalafil na dosagem de 1 mg/kg em dose única. O resultado do estudo concluiu que os medicamentos obtiveram resultados semelhantes, ambos reduziram a pressão média arterial.

Em um outro estudo, realizado em uma unidade de tratamento intensivo neonatal, do hospital infantil e do instituto de saúde infantil Multan no Paquistão, foi feito um ensaio clínico cego durante o segundo semestre de 2016. Este estudo foi realizado com 100 crianças com idade inferior a 10 dias e que tiveram idade gestacional maior que 34 semanas e com diagnóstico de HPPN. Estas crianças foram divididas em dois grupos, grupo A, que foi tratado somente do sildenafil oral e grupo B, que fez uso do sildenafil oral + bosentana. Neste estudo foi avaliado que o uso combinado das medicações resultou em uma redução no tempo de internação quando comparada com o grupo que utilizou somente o sildenafil. Não houve mortalidade em nenhum dos grupos da pesquisa. A posologia adotada no uso combinado foi de 2mg/kg por dose, três vezes ao dia de sildenafil e 1mg/kg por dose, duas vezes por dia de bosentana (FATIMA, 2018).

El-Guandour (2020) realizou um estudo para verificar a eficácia do sildenafil combinada com milrinona em relação a suas monoterapias com sildenafil e milrinona, no total foram 60 crianças divididas em 3 grupos de 20 crianças. O uso combinado das medicações mostrou melhores resultados quando comparados a suas monoterapias e uma redução das mortalidades. A dose administrada da medicação foi de 0,5 mg/kg de sildenafil a cada 6 horas com incrementos de 0,5 mg/kg/dose e uma dose alvo de manutenção de 2 mg/kg a cada 6 horas e 0,5 µg/kg/min de milrinona por via venosa em infusão.

Rahman (2021) avaliou o uso combinado dos fármacos sildenafil e milrinona demonstrou ser uma terapia mais eficaz que a com uso somente do sildenafil, este estudo foi realizado com 68 crianças, separadas em dois grupos, um recebendo a monoterapia com sildenafil e o outro com a combinação do sildenafil oral e milrinona

intravenosa. O uso combinado das medicações também ajudou a reduzir o tempo de internação hospitalar dos neonatos.

O uso bosentana associado com sildenafil foi realizado novamente em um estudo mais recente realizado por Kumar (2021) na Índia. Assim como no estudo realizado por Fatima (2018), o uso combinado das medicações obteve melhores resultados comparados com a administração de sildenafil como monoterapia. Neste estudo ele verificou que o uso combinado obteve melhores resultados em pacientes com HAP de risco mais elevado.

No artigo publicado por Adna (2021), a combinação de sildenafil e bosentana apresentou uma maior redução na regurgitação tricúspide após 72 horas, quando comparada com a combinação com beraprost, o teste foi realizado com 50 recém-nascidos, separados em dois grupos não randomizados.

Na pesquisa realizada por Thandaveshwara (2021), que avaliava o efeito do sildenafil na mortalidade do neonato, não mostrou reduções nas mortalidades, o estudo foi realizado com 23 recém-nascidos com suporte a ventilação mecânica, divididos aleatoriamente em dois grupos, um usando sildenafil intravenoso (IV) na dosagem de 1,2 ml / kg / dose acrescidos de 0,6 ml / kg / dose a cada 6 horas por 72 horas.

Em um outro estudo realizado na China, foi aplicado o uso combinado de sildenafil e sulfato de magnésio. Neste estudo o uso combinado da medicação mostrou resultados melhores quando ele foi comparado ao grupo controle, que fez uso apenas de sulfato de magnésio. A dose de sildenafil administrada ficou entre 0,5 e 2,0 mg/kg por 5 dias a variação foi de acordo com o peso da criança (HUANG, 2021).

Chetan (2022) analisou a eficácia e os efeitos adversos do sildenafil oral em comparação com o sildenafil intravenoso, o estudo foi realizado com 40 bebês, que não fizeram uso de NO inalado e nem de outro fármaco, observando desfechos similares, sendo que no uso do sildenafil IV, houve alguns casos de hipotensão. A dose usada no grupo oral foi de 1 mg / kg / dose a cada 6 horas, e no grupo IV foi uma dose de ataque de 0,4 mg/kg de sildenafil durante 3 h, seguida de infusão contínua de 1,6 mg/kg/dia.

O uso de bosentana como monoterapia não mostrou diferença significativa nos resultados quando comparada ao uso de sildenafil como monoterapia, ambos os fármacos tiveram resultados semelhantes no estudo realizado por Tasmin (2023) em Bangladesh. O estudo comparou a eficiência dos fármacos em dois grupos distintos, cada um com 38 neonatos, um fazendo uso somente de sildenafil e o outro grupo com uso de bosentana como monoterapia.

Os estudos de Fatima (2018) e Adna (2021) avaliaram a combinação de sildenafil com bosentana, e em ambos os estudos o uso combinado das medicações tiveram melhores resultados que o grupo comparativo, o estudo de Adna (2021) usou uma outra combinação de medicamentos, que foi o sildenafil + beraprost. Neste estudo o uso de um inibidor da endotelina (bosentana) combinado com um inibidor da PDE5 (sildenafil) obteve melhores resultados quando comparado com o análogo de prostaciclina (beraprost).

Em relação ao uso do sildenafil intravenoso, o estudo de Chetan (2021) relata que a medicação teve eficácia semelhante quando comparada ao uso da forma oral da medicação, o que contradiz com o estudo de Thandaveshwara (2024) que não encontrou diferença significativa no uso sildenafil intravenoso quando comparado com o placebo. Um fato a se considerar é que neste último estudo, o tamanho da amostra foi o menor quando comparado aos outros estudos selecionados.

Os estudos apontam que o uso de sildenafil mostrou-se eficaz no tratamento da HPPN quando o local não tem acesso ao tratamento com NO, que é o tratamento padrão para esta doença. O uso combinado de fármacos demonstrou um melhor resultado quando comparados ao uso de monoterapias, mas é preciso de mais estudos avaliando estas combinações. O único estudo que trouxe comparações de combinações de fármacos foi o de Adna (2021).

A principal vantagem do sildenafil é o fato de ele ser um tratamento mais barato quando comparado aos tratamentos com óxido nítrico inalado e oxigenação por membrana extracorpórea que utilizados em países com maior renda (CHETAN, 2022). Isso se reflete nos artigos aqui selecionados, pois todos são de países em desenvolvimento.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos estudos em que o fármaco sildenafil foi usado concomitante com outro fármaco, quando comparados com o uso do fármaco como monoterapia, mostraram-se mais promissores, com um melhor desfecho para o paciente. Em lugares onde não há disponibilidade de NO o tratamento com sildenafil deve ser o de primeira escolha.

Os estudos foram realizados em países menos desenvolvidos, o que pode salientar a importância do uso desta alternativa em locais onde os recursos financeiros e conseqüentemente de infraestrutura são escassos. Vale ressaltar que na busca por artigos para o trabalho não foram encontrados estudos clínicos no Brasil.

Há poucos estudos com crianças com faixa etária menor do que 1 ano, e nos estudos que tem disponíveis a amostragem pesquisada é pequena, tornando inconclusivo a real efetividade do uso do fármaco nesta faixa etária.

Outro ponto a se considerar é o fato de que nos artigos pesquisados não houve citações de um profissional farmacêutico na preparação, fracionamento ou diluição dos medicamentos administrados. A presença do profissional farmacêutico na UTI neonatal contribui para assegurar ao paciente uma farmacoterapia de qualidade. Nas UTIs há um elevado número de medicações prescritas e, por consequência, um elevado número de interações medicamentosas. A presença do farmacêutico na equipe multidisciplinar contribui para a diminuição dos riscos relacionados a erros de diluição e de interação de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ADNAN, M.; [et.al]. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: The efficacy comparison of vasodilators sildenafil plus bosentan versus sildenafil plus beraprost at a tertiary childcare health facility. **Cureus**, [s. l.], v. 13, n. 11, 2021. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/78052-persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn-the-efficacy-comparison-of-vasodilators-sildenafil-plus-bosentan-versus-sildenafil-plus-beraprost-at-a-tertiary-childcare-health-facility#!/>. Acesso em: 14 Jul. 2024.

ALIPOUR, M. R.; [et.al]. Comparison of tadalafil and sildenafil in controlling neonatal persistent pulmonary hypertension. **Iranian journal of pediatrics**, [s. l.], v. In Press, n. In Press, 2016. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/ijp-6385.html>. Acesso em: 14 jul. 2024.

BASSLER, D.; CHOONG, K.; MCNAMARA, P.; KIRPALANI, H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. **Biology of the neonate**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 1–5, 2006. Disponível em: <https://karger.com/neo/article/89/1/1/369496/Neonatal-Persistent-Pulmonary-Hypertension-Treated>. Acesso em: 2 out. 2024.

BENTLIN, M. R. [et al]. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar após cirurgia cardíaca. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 2, p. 175–178, mar. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/VV7bJz36dKDc6LXMgtcVTqz/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 12 Jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. comissão nacional de incorporação de tecnologias no sistema único de saúde. **protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de hipertensão pulmonar**. Brasília, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221213_pcdt_hipertensao_pulmonar_cp_95.pdf. Acesso em: 01 jun. 2022.

CABRAL, J. E. B.; BELIK, J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. **Jornal de pediatria**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 226–242, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755713000594?via%3Dihub>. Acesso em: 1 set 2024

CHETAN, C.; [et.al]. Oral versus intravenous sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: a randomized trial. **BMC pediatrics**, [s. l.], v. 22, n. 1, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03366-3>

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de estado de saúde. Comissão permanente de protocolos de atenção à saúde. **Protocolo para tratamento de hipertensão pulmonar persistente neonatal**. Distrito federal, 2019. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Protocolo+para+Tratamento+de+Hipertens%C3%A3o+Pulmonar+Persistente+Neonatal.pdf/0d9786d1-9f02-06f0-54e5-adaa811ebec5?t=1648647592614>. Acesso em: 01 jun. 2023

EL-GHANDOUR, M.; [et.al]. Efficacy of Milrinone plus sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension in resource-limited settings: Results of a randomized, double-blind trial. **Paediatric drugs**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 685–693, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-020-00412-4>. Acesso em: 14 jul. 2024.

EUGÊNIO, G. de R.; GEORGETTI, F. C. D. Uso de milrinona no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. **Revista paulista de pediatria**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 364–370, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/sqjrgZP6VGtLfmD3fPv7Mkw/>. Acesso em: 2 out. 2024.

FATIMA, N.; [et.al]. Comparison of the efficacy of sildenafil alone versus sildenafil plus bosentan in newborns with persistent pulmonary hypertension. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: **JAMC**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 333–336, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30465360/>. Acesso em: 5 ago. 2024.

FERREIRA, A. I. R. P. **Hipertensão pulmonar no prematuro com displasia broncopulmonar-tratamento com sildenafil**. 2018.n dissertação de mestrado - Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/113715/2/276605.pdf> Acesso em: 19 out. 2022.

HANSMANN, G.; [et.al]. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. **Pediatric research**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 446–455, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>. Acesso em: 14 jul. 2024.

HUANG, S.; ZHONG, T. Efficacy of a combination of sildenafil and magnesium sulfate in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn, and its influence on hemodynamics. **Tropical journal of pharmaceutical research: TJPR**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 2163–2169, 2021. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/217698>. Acesso em: 14 jul. 2024.

JÚNIOR, W. C. S.; JÚDICE, W. A. S. uso do sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar em neonatos. **Diálogos Interdisciplinares**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 38-53, 2019. Disponível em: <https://revistas.brazcubas.br/index.php/dialogos/article/view/825>. Acesso em: 16 out. 2022.

KATSUNG, B. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-hill interamericana, 2010

LAKSHMINRUSIMHA, S.; [et.al]. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. **Seminars in perinatology**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 160–173, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808469/>. Acesso em: 3 set. 2024.

MARTINHO, S.; [et.al]. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. **Frontiers in pediatrics**, [s. l.], v. 8, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00342>. Acesso em: 13 set. 2024.

OLIVEIRA, W. L. De; CARVALHO, A. R. A. De; SIQUEIRA, L. P. Atuação do farmacêutico hospitalar na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 14, p. e557101422578, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22578>. Acesso em: 3 out. 2024.

PASSOS M.M.B.; [et.al]. Medicamentos manipulados para neonatos. - **Revista de Pediatria SOPERJ**, [s. l.], 2020; v. 20, p.37-43. disponível em: http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1120. acesso em: 18 out 2022.

POMBAL, R; BARATA, P; OLIVEIRA, R. Estabilidade dos medicamentos manipulados. **Revista da faculdade de ciência da saúde** [s.l.], n. 7p. 330-341, 2010. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3007/3/330-341.pdf>. Acesso em 02 out 2024.

RAHMAN, M.; [et.al]. Comparison of efficacy between sildenafil alone and sildenafil with milrinone for treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Scholar's journal of applied medical sciences**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1525–1532, 2021. Disponível em: https://saspublishers.com/media/articles/SJAMS_910_1525-1532_R7FVZj1.pdf. Acesso em: 14 jul. 2024.

RANG, H. P. [et al.] **Rang & Dale: farmacologia**. 7a Edição. Rio de Janeiro. Elsevier, 2012.

ROCHA, K. N. S. [et al]. As atualizações científicas sobre a hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.] v. 5, n. 3, p. 8237-8258, 2022. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/47421>. Acesso em: 14 out. 2022

ROQUE, M. F. S. M. **Desenvolvimento de formulações líquidas orais de sildenafil para administração em pediatria**. Coimbra: Faculdade de farmácia, Universidade de Coimbra, 2008. Dissertação de Mestrado em Tecnologias do Medicamento. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/6014>. Acesso em: 30 set. 2024

SHUTTLEWORTH, P. Viagra: a pequena cidade industrial que, sem saber, possibilitou a descoberta do medicamento. **BBC**, [s. l.], 15 dec. 2023. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/c6p1r4e6rvyo>. Acesso em: 3 out. 2024.

STJ derruba patente do Viagra. 2010. Disponível em: <https://g1.globo.com/brasil/noticia/2010/04/stj-derruba-patente-do-viagra.html>. Acesso em: 3 out. 2024.

SUGUIHARA, C. Tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro 2001 v. 77, n. Supl 1, p. S17-S24. Disponível em: <https://www.jpmed.com.br/pt-tratamento-da-hipertensao-pulmonar-persistente-articulo-resumen-X2255553601029290>. Aceso em 12 Jun. 2023.

TASNIM, D. G.; [et.al]. Effectiveness of Bosentan VS Sildenafil for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Scholars journal of applied medical sciences**, [s. l.], v. 11, n. 03, p. 560–567, 2023. Disponível em: https://saspublishers.com/media/articles/SJAMS_113_560-567.pdf. Acesso em: 14 set. 2024.

THANDAVESHWARA, D.; [et.al]. Effect of sildenafil on mortality in term neonates with hypoxemic respiratory failure due to persistent Pulmonary Hypertension (SIPHON) - A randomised control trial. **Journal of Nepal Paediatric Society**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 177–183, 2021. Disponível em: <https://www.nepjol.info/index.php/JNPS/article/view/32403>. Acesso em: 14 jul. 2024.

THOMAZ, A. M. **Efeitos agudos e crônicos da administração da sildenafil a pacientes pediátricos com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar considerados para o tratamento cirúrgico** [doi:10.11606/T.5.2018.tde-27092018-120523]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018. Tese de Doutorado em Cardiologia. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-27092018-120523/pt-br.php>. acesso em 01 Jun. 2024