

SILDEFAFIL: UMA ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR E DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

SILDEFAFIL: AN ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION AND ERECTILE DYSFUNCTION

RAFAEL ROCCO FUSO. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ

MÁRIO DOS ANJOS NETO FILHO. Farmacêutico e Bioquímico, Mestre e Doutor em Farmacologia e Professor Adjunto da Disciplina de Farmacologia da Faculdade INGÁ

Endereço para correspondência: Av. Colombo 9727, CEP 87070-000, Maringá – Paraná, Brasil. rafael_fuso@hotmail.com

RESUMO

Em 1998 foi lançado comercialmente nos Estados Unidos, o medicamento Viagra[®]. O citrato de sildenafil é um tipo potente e selectivo da fosfodiesterase 5 (PDE₅), específica para o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), e é o princípio ativo do Viagra[®]. O sildenafil é um medicamento indicado para o tratamento da disfunção erétil peniana e, recentemente, seu uso tem sido avaliado como uma alternativa de tratamento de hipertensão pulmonar. Assim, nosso objetivo foi o de compilar um material que pudesse ser utilizado para atualização dos conhecimentos de profissionais da saúde que lidam com a terapêutica das doenças citadas.

PALAVRAS-CHAVE: sildenafil, hipertensão pulmonar, disfunção erétil

ABSTRACT

In 1998 was released commercially in the United States the drug Viagra[®]. Sildenafil citrate is a potent and selective phosphodiesterase type 5 (PDE₅), specific for the cyclic guanosine monophosphate (cGMP), and is the active ingredient of Viagra[®]. Sildenafil is a drug indicated for the treatment of penile erectile dysfunction and recently its use has been evaluated as an alternative treatment of pulmonary hypertension. So our goal was to build a material that could be used to update the knowledge of health professionals who deal with the therapy of these diseases.

KEYWORDS: sildenafil, pulmonary hypertension, erectile dysfunction

INTRODUÇÃO

Como todo fenômeno extraordinário, o Viagra[®] também tem seu mito de origem. Diz à lenda que os pesquisadores de um grande laboratório farmacêutico realizavam estudos do tipo duplo-cego sobre uma droga que esperavam pudesse vir a ser útil no tratamento de pacientes com doenças cardíacas – especialmente no caso daqueles com obstrução de artérias. Nesse tipo de pesquisa os sujeitos são divididos em dois grupos: sem saber qual a sua situação, um deles recebe um elemento inócuo, enquanto se administra ao outro a substância que se pretende testar. No caso específico, os resultados foram decepcionantes, uma vez que não havendo diferença significativa entre os dois grupos concluía-se que a droga testada não era ativa contra doenças do coração. Não obstante, os cientistas observaram que homens que receberam a substância que se imaginava ativa não queriam devolver os comprimidos após as etapas da pesquisa – um procedimento que é rotineiro quando se usa esse método. Entre portadores de doença nos vasos do coração, acontece de muitos terem também problemas com os vasos da região peniana. Eis a origem mágica da grande descoberta. Em 1998 foi lançado comercialmente nos Estados Unidos o medicamento Viagra[®] (Leite, 2008).

O Citrato de sildenafil é quimicamente designado como 1-[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo [4,3-d]-5-il)-4-etoxifenil]pirimidincitrato]-4-sulfonilametilpiperazina (Figura 1) (PEZZA, 2008). Trata-se de um inibidor potente e seletivo da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE₅), específica para o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (Kurahashi *et al.*, 2001).

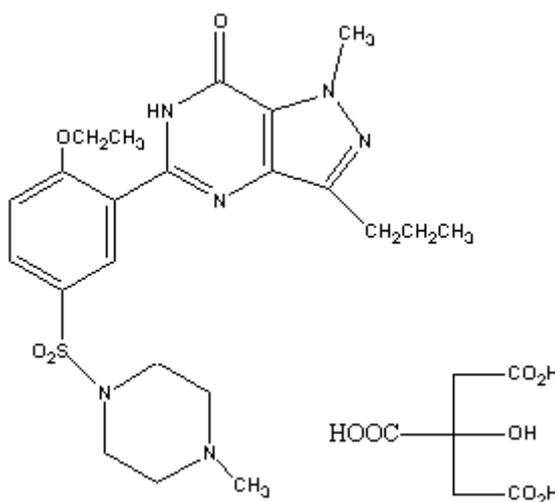


Figura 1. Estrutura química do citrato de sildenafil. Fonte: Pezza et al, 2008.

As enzimas fosfodiesterases (PDEs) são enzimas que degradam AMPc e GMPc celular e são, portanto, essenciais para a regulação dos nucleotídeos cíclicos. As PDEs catalisam a clivagem hidrolítica da ligação 3' fosfodiéster dos nucleotídeos cíclicos, controlando os seus níveis intracelulares.

Pelo menos 11 famílias de PDEs foram identificadas, cada uma delas com sua estrutura química diferenciada, atividade, expressão e distribuição tecidual (Travadi, 2003). As PDEs foram classificadas com base em características comuns, como a sequência de proteína, estrutura, propriedades enzimáticas e sensibilidade aos inibidores (Keravis, 2010), como exemplificado na Tabela 1.

Tabela1. Famílias de PDE e suas diferentes especificidades e afinidades aos nucleotídeos cíclicos, seus inibidores e distribuição tecidual.

Família PDE	Substrato(s)	Inibidores	Maior expressão tecidual.
PDE1	cAMP e cGMP	Vimocetina, EHNA	Cérebro, músculo liso, coração, testículo.
PDE2	cAMP e cGMP	Cilostamide, milrinone, zardaverine	Córtex adrenal, cérebro, coração.
PDE3	cAMP > cGMP	Rolipran, piclamilast, zardaverine	Coração, músculo liso, tecido adiposo, plaquetas.
PDE4	cAMP	Rolipran, piclamilast, zardaverine	Ubíquo
PDE5	cGMP	Zaprinast, sildenafil, Tadanafil	Corpo cavernoso, plaquetas, cerebelo Músculo liso vascular e visceral
PDE6	cGMP	Zprinast, sildenafil, dipiridamole	Retina
PDE7	cAMP	Dipiridamole	Músculo esquelético, células do sistema imunológico, o cérebro.
PDE8	cAMP	Dipiridamole	Células do sistema imune, fígado, rins, testículos, tireóide
PDE9	cGMP	Zaprinast	Cérebro, rins
PDE10	cAMP < cGMP	Dipiridamole	Cérebro, testículos
PDE11	cAMP e cGMP	Zaprinast, dipiridamole, tadalafil	Próstata, testículos, músculo esquelético

Modificada de Omori, 2006.

O Sildenafil é o medicamento mais conhecido por sua indicação clínica no tratamento da disfunção erétil humana. Além da sua ampla distribuição nos corpos cavernosos, ele também pode ser encontrado em altas concentrações na musculatura lisa vascular pulmonar, na traquéia e nas plaquetas (Ricachinevsky, 2006). Recentemente, tem sido avaliada sua utilização no tratamento alternativo da hipertensão pulmonar, especialmente quando não houver resposta à terapia convencional (Bentlin *et al.*, 2005).

Uma das grandes vantagens do sildenafil é a sua maior seletividade para o leito vascular pulmonar, posto que a falta de vasodilatação sistêmica coloca o sildenafil em vantagem frente a prostaciclina, dipiridamol e zaprinast (Margotto, 2006).

Farmacocinética e metabolismo

O pico de concentração plasmática do sildenafil ocorre 30 a 120 min (média de 60 min) após ingestão oral, em jejum. No fígado, o sildenafil é parcialmente convertido num metabólito que é responsável por cerca de 20% da sua ação farmacológica e ambos circulam quase totalmente ligados às proteínas plasmáticas (96%), com meia-vida de cerca de 4h, para cada. As principais vias de metabolização hepática são o citocromo P450 3A4 (principal) e P450 2C9 (secundária). A excreção é predominantemente fecal (80%) e apenas 13% urinária. Para uma mesma dose oral, as concentrações plasmáticas do sildenafil podem estar 40% mais elevadas em indivíduos com mais de 65 anos, 80% na insuficiência hepática e 100% na insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30ml/min). Elevam-se também pelo uso simultâneo de inibidores potentes do citocromo P450 3A4, como eritromicina, claritromicina, cimetidina e antifúngicos como cetoconazol e itraconazol. Inibidores da protease, usados no tratamento da AIDS, tais como indinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir, potentes inibidores do citocromo P450 3A4, embora não testados formalmente, podem interferir de forma idêntica sobre o metabolismo do sildenafil (Guimarães *et al.*, 1999).

Sildenafil: efeitos terapêuticos e efeitos adversos

- Efeito do sildenafil na tumescência peniana na disfunção erétil:

A disfunção erétil (DE), é definida como a incapacidade persistente (por no mínimo 6 meses) de obter e manter uma ereção firme o suficiente para permitir uma performance sexual satisfatória que resulte em penetração durante o ato sexual (Wespes *et al.*, 2002). Depois da ejaculação precoce, este é o comprometimento mais comum da função sexual masculina (Cohan, 2001).

Os casos DE são geralmente classificados em quatro diferentes tipos, de acordo com sua etiologia: psicogênicos, vasculogênicos ou orgânicos, neurológicos e endócrinos. Por muitos anos acreditou-se que os fatores psicológicos eram os principais causadores deste distúrbio. Porém, sabe-se hoje que a DE originária de problemas vasculares é responsável por cerca de 75% dos casos relatados, enquanto o hipogonadismo e os fatores psicológicos contribuem com 19 e 14%, respectivamente.

A idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DE e estima-se que aproximadamente 55% dos homens são incapazes de realizarem uma ereção aos 75 anos de idade. No Brasil, esta estimativa encontra-se em torno de 11% para homens em idade superior a 70 anos. Também são fortemente relacionados ao desenvolvimento de DE a pré-existência de doenças cardíacas, hipertensão, níveis altos de colesterol e triglicérides plasmáticos, aterosclerose, diabetes mellitus, depressão, hiperprolactinemia e tabagismo. Outro fator que pode desencadear o desenvolvimento de DE é o tratamento contínuo com algumas classes de fármacos (Tabela 2).

A ereção peniana é um fenômeno neurovascular modulado por fatores psicológicos e hormonais, cujo resultado final é o relaxamento da musculatura lisa do pênis. Este fenômeno envolve uma complexa interação entre o sistema nervoso central (SNC) e estímulos locais. É basicamente mediado por reflexos espinhais, pelo processamento de informações no hipotálamo e pela integração de estímulos táteis, visuais, olfatórios, auditivos e imaginários.

A contração do corpo cavernoso e da musculatura vascular local é mediada por um estímulo a receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos, limitando o fluxo sanguíneo local e mantendo o estado flácido usual do pênis. A ereção ocorre quando um estímulo erótico, recebido por qualquer um dos cinco sentidos e processado no hipotálamo, resulta na inibição do tônus simpático, no aumento da neurotransmissão parassimpática e na liberação de NO pelas vias NANC (não-colinérgica-não-adrenérgica) e por células endoteliais das arteríolas do pênis. O NO é

considerado, atualmente, o principal modulador bioquímico da ereção peniana (Barreiro et al, 2004).

Tabela 2. Fármacos correlacionados ao desenvolvimento de disfunção erétil.

Classe terapêutica	Exemplos
Anti-hipertensivos Diuréticos Tiazídicos β-bloqueadores	Hidroclorotiazida propranolol, atenolol
Fármacos de Ação central Antidepressivos ISRS* Antipsicóticos	fluoxetina Tioridazina
Hormônios	Estrógenos, antiandrógenos
Outros	Metoclopramida

*ISRS-inibidor seletivo da recaptção de serotonina. Fonte: Neves, 2004.

Ao contrário, do que ocorre com muitas outras substâncias reguladoras do relaxamento do músculo liso, como os prostanóides, o Peptídeo Intestinal Vasoativo, os neurotransmissores (acetilcolina e noradrenalina), o NO não necessita de um receptor específico na membrana celular para exercer o seu efeito relaxante. O NO atravessa com facilidade a membrana celular, liga-se à enzima guanililciclase (GC) e produz uma alteração conformacional na molécula para aumentar a sua atividade. A activação da guanililciclase estimula a conversão da guanosina - 5'- trifosfato (GTP) em guanosina-3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc). A ativação da enzima guanilato-ciclase, leva à síntese do segundo mensageiro celular GMPc (monofosfato cíclico de guanosina). Este por sua vez, ativa a proteína quinase dependente de GMPc, a PKG. Por tratar-se de uma proteína de capacidade fosforilativa, a PKG ativa mecanismos que resultam na diminuição do cálcio livre intracelular, e conseqüente causa o relaxamento do músculo liso trabecular(Pimenta, 2001). O fator limitante deste processo é a degradação do GMPc pela PDE5 presentes em altas concentrações nessas estruturas penianas.(Guimarães *et al.*, 1999)

O sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5, que, não metabolizando o monofosfato de guanina cíclico, faz com que a ereção não cesse enquanto a fosfodiesterase tipo 5 não for inibida.(LUNA, 2000)

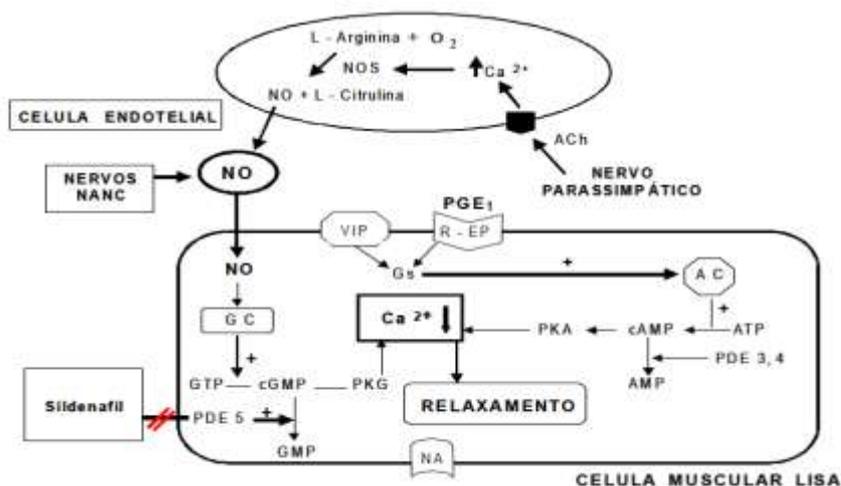


Figura 2. Mecanismo de ação do sildenafil sobre a PDE5. Fonte: Pimenta, 2001.

Efeitos do Sildenafil na pressão sanguínea

Uma única dose oral de sildenafil (100 mg), administrada em voluntários saudáveis, diminui a pressão arterial (redução média máxima da pressão arterial sistólica diastólica de 8.3/5.3 mmHg). A diminuição da pressão arterial sentado foi mais notável cerca de 1-2 horas após a administração, e não foi diferente do placebo em 8 horas. Efeitos semelhantes sobre a pressão arterial foram observados com 25 mg, 50 mg e 100 mg de sildenafil, portanto, os efeitos não estão relacionados à dose ou nível plasmático dentro desta faixa de dose (Guimarães *et al.*, 2006). Sob condições fisiológicas, os efeitos do sildenafil sobre a PA são de natureza leve a moderada e normalmente não associadas a sintomas, exceto cefaléia leve e rubor facial. Entretanto, nos pacientes que recebem terapia com nitratos, o sildenafil pode potencializar o efeito vasodilatador do óxido nítrico resultando em queda significativa da PA (Zusman *et al.*, 1999).

Efeitos do Sildenafil na Visão

Um número pequeno de pacientes informam mudanças visuais de cor com sildenafil, menor com o vardenafil e raramente relatam com tadalafil (CLARO, 2007). Entretanto, em vistas de efeito potencial dos inibidores de PDEs sobre a retina, o exame de fundo de olho periódico torna-se obrigatório (LOPES, 2006).

A isoforma PDE₆ é encontrada nos fotorreceptores e media o processo de transdução através do controle do nível de GMPc na retina. Apesar de ser seletiva para a PDE₅, o sildenafil tem um efeito inibitório leve sobre a PDE₆, podendo causar visão borrada e azulada, ou aumento da sensibilidade à luz (Kurahashi *et al.*, 2001). Eventos vasculares retinianos já foram descritos em usuários de citrato de sildenafil, porém sua incidência não ultrapassou a esperada para a população idosa (Marmor & Kessler, 1999). Também há relatos de perda de visão temporária em homens com problemas cardiovasculares que fizeram uso de sildenafil, o que parece estar mais relacionado à doença cardiovascular de base do que a um efeito direto da medicação no olho. (Sharpe, 1998)

Efeito do viagra na terapia da hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma doença incapacitante, caracterizada pela elevação sustentada da pressão e da resistência arterial pulmonar, resultando em arteriopatia pulmonar, sobrecarga e disfunção ventricular direita. A hipertensão pulmonar é doença das pequenas artérias pulmonares, com estreitamento vascular, culminando com lesões plexiformes e trombose vascular, levando a um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar. A consequência do incremento da pressão no ventrículo direito é sua falência, por incapacidade em tolerar a pós-carga. (Jeffery, 2002)

Artérias e veias apresentam, em geral, três camadas ou túnicas: a íntima, constituída por uma única camada de células endoteliais repousando em delicada rede de tecido conjuntivo; a média, constituída principalmente por células musculares lisas e por variável número de lâminas elásticas; e a adventícia, composta por fibroblastos imersos em matriz de colágeno e fibras elásticas. O chamado “remodelamento” vascular pulmonar compreende, independentemente de sua causa, uma série de alterações morfológicas, que comprometem as três camadas da parede vascular (CARVALHO *et al.*, 2006). Atualmente, reconhece-se que a obstrução arterial pulmonar por proliferação e remodelamento vascular é a chave da patogênese (Jeffery, 2002). A resposta estrutural dos vasos ao aumento da pressão arterial e do fluxo pulmonar é variada e ainda não completamente esclarecida (CARVALHO, 2006).

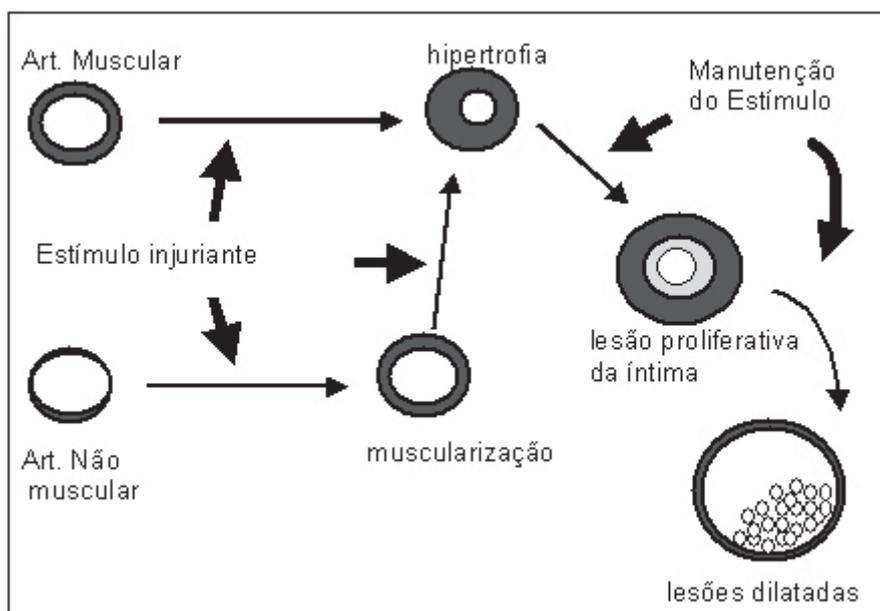


Figura 3. Esquema representativo do remodelamento vascular na hipertensão pulmonar. Fonte: AIELLO, 2006.

A hipertensão pulmonar já foi classificada de diversas formas (SANTANA, 2006). Em 1998 e 2003, respectivamente em Evian e Veneza, aconteceram duas reuniões da Organização Mundial da Saúde, resultando numa série de padronizações diagnósticas e terapêuticas. Na última reunião, foi proposta uma classificação clínica, constituída de cinco itens (RAVETTI, 2006). A Tabela 3 apresenta a nova classificação, em substituição à anterior até então vigente, denominada classificação de Evian, 1998.

Reconhece-se que a síndrome da hipertensão arterial pulmonar e suas conseqüências representam a resposta comum e final a uma série de fatores agressivos, provavelmente em conjunção com suscetibilidade genética. Os exatos mecanismos moleculares na patogênese da hipertensão arterial pulmonar permanecem incertos, embora, atualmente, já se conheça um pouco mais. Parece ser resultante de interações anormais levando à vasculopatia pulmonar. (SANTANA, 2006)

Sem tratamento, particularmente nas formas graves, os pacientes desenvolvem hipertrofia ventricular direita progressiva, dilatação e disfunção. Muitas das alterações patológicas associadas com a hipertensão arterial pulmonar não produzem sintomas prontamente identificáveis, até que a doença tenha progredido significativamente, isto é, quando a falência do ventrículo direito tenha se desenvolvido. O sintoma mais comum da hipertensão arterial pulmonar é a dispnéia progressiva desencadeada pelo exercício, sendo acompanhada por palpitações, fadiga, dor torácica, vertigem, lábios e pele azulados, e edema de tornozelos e membros inferiores. O paciente também pode apresentar sintomas de pré-síncope ou síncope, tosse e, ocasionalmente, hemoptise. Quanto mais graves os sintomas, mais avançada é a doença, sendo raramente identificada em consulta de rotina (RAVETTI, 2006). Nos últimos 10 anos, diversas drogas têm sido desenvolvidas e testadas, e algumas delas já possuem níveis de evidência que permitem seu uso na prática clínica. Essas novas drogas pertencem, em sua maioria, a uma das seguintes três categorias farmacológicas: 1) prostanóides; 2) antagonistas de receptores de endotelina (ARE); e 3) inibidores de fosfodiesterases. (LOPES, 2006)

Tabela 3. Classificação da Hipertensão Pulmonar, segundo Evian, 1998.

<p style="text-align: center;">Hipertensão arterial pulmonar (HAP)</p> <ul style="list-style-type: none">-Idiopática (HAPi)-Familiar-Associada a:<ul style="list-style-type: none">Doenças do colagénio<i>Shunts</i> congénitos sistémico-pulmonaresHipertensão portalInfecção por VIHDrogas e toxinasOutras (doenças do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)-Com envolvimento venoso ou capilar significativo associado:<ul style="list-style-type: none">Doença pulmonar veno-oclusivaHemangiomas capilares pulmonares-Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
<p style="text-align: center;">Hipertensão venosa pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none">-Doença cardíaca auricular ou ventricular esquerda-Valvulopatias cardíacas esquerdas
<p style="text-align: center;">Hipertensão pulmonar associada a hipoxemia</p> <ul style="list-style-type: none">-DPOC-Doenças do interstício pulmonar-Desordens do sono-Síndrome de hipoventilação alveolar-Exposição crónica a grandes altitudes-Anomalias do desenvolvimento
<p style="text-align: center;">Hipertensão pulmonar associada a doença trombótica ou embólica crónica</p> <ul style="list-style-type: none">-Obstrução tromboembólica de artérias pulmonares proximais-Obstrução tromboembólica de artérias distais-Embolismo pulmonar não trombótico (tumor, parasitas, material estranho)
<p style="text-align: center;">Miscelânea</p> <p>Sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangiomatose, compressão extrínseca dos vasos pulmonares (adenopatias, tumor, mediastinite fibrosante)</p>

Fonte: SANTANA, 2006

Explorando as interações moleculares dos três grupos de fármacos disponíveis para o tratamento da HAP, é previsível que exista uma ação sinérgica entre eles. É possível que a sua associação melhore a eficácia terapêutica e minimize os riscos de toxicidade por aumento da dose individual. Existem quatro combinações possíveis:

1. ARE e prostanoides
2. ARE e inibidor da 5' fosfodiesterases
3. Inibidor da 5' fosfodiesterase e prostanoides
4. Combinação de três fármacos de grupos diferentes. (Barros *et al.*, 2009)

A literatura médica tem apresentado um número crescente de relatos de casos sobre o uso do sildenafil oral no tratamento da HP de diversas causas. Tais relatos indicam que a droga beneficia os pacientes na medida em que potencializa ou permite a retirada do NO em casos de crises de HP. Associado a outras drogas, o sildenafil pode aumentar a eficácia de cada uma delas, permitindo a redução de suas doses ou o espaçamento de seus intervalos. O

sildenafil tem se mostrado igualmente eficaz no tratamento da HP secundária a doenças do colágeno, do tromboembolismo pulmonar crônico sem opção cirúrgica e, principalmente, no da HAPI. (Oliveira, 2005)

Na circulação pulmonar, seu mecanismo de ação compreende tanto o relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação arterial mediada pelo aumento da concentração do GMPc como o efeito antiproliferativo sobre as células musculares lisas, prevenindo ou revertendo o processo de remodelamento arterial pulmonar. (Tantini *et al.*, 2005)

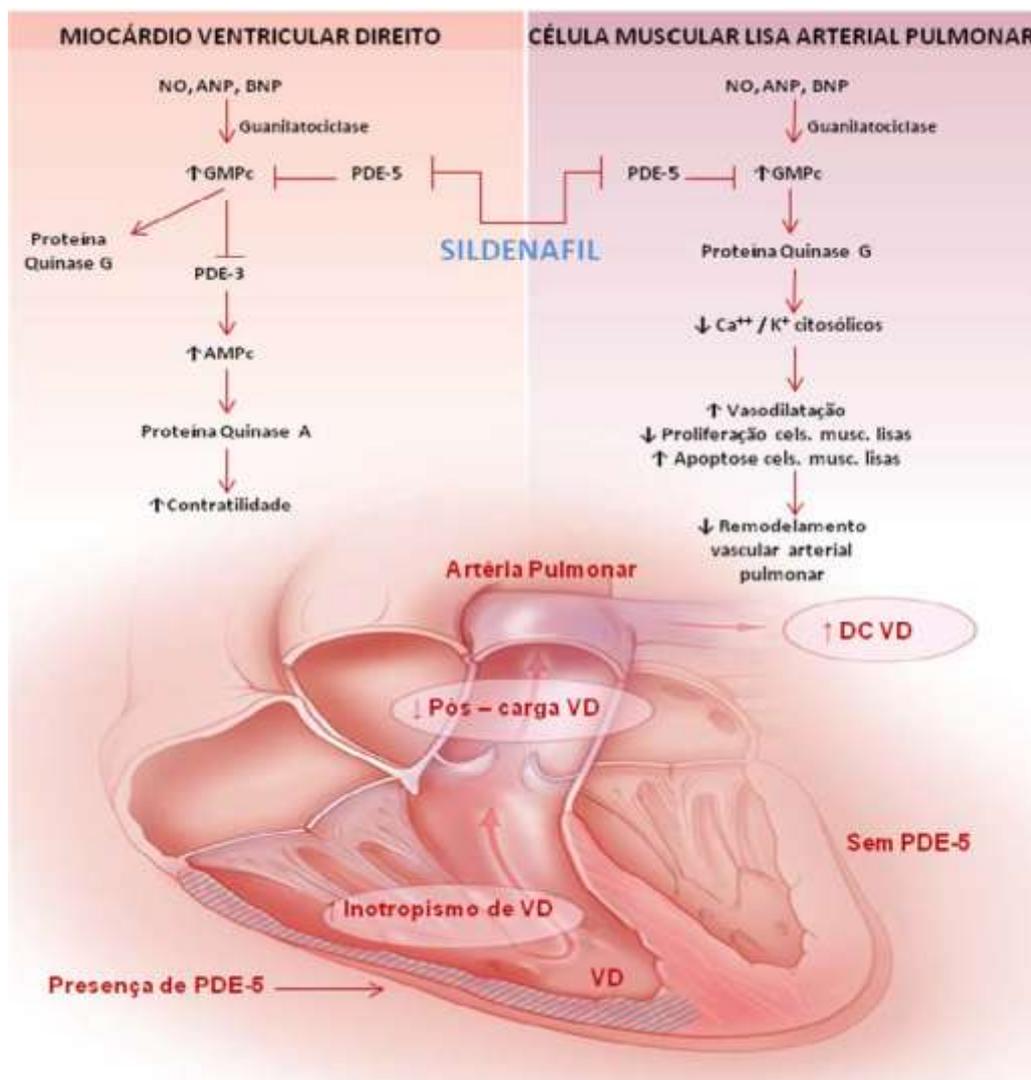


Figura 4. Mecanismo de ação do sildenafil sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito. Fonte: adaptado de Archer *et al.*, 2009.

REFLEXÕES

Recentemente, a manipulação terapêutica das várias famílias de PDE tem sido realizada visando o controle da disfunção erétil humana e da hipertensão pulmonar. Por isso, o sildenafil tem sido usado no tratamento da disfunção erétil devido às altas concentrações de PDE₅ nos corpos cavernosos. Mas, como a PDE₅, que é a principal PDE responsável pela hidrólise da cGMP no músculo liso vascular, também é encontrada em altas concentrações nas artérias do pulmão, o sildenafil surgiu como alternativa viável e racional no tratamento da hipertensão pulmonar, posto que promove vasodilatação pulmonar significativa e sustentada, com mínimos efeitos sistêmicos adversos.

Porém, como poderia ser esperado, a aplicação do sildenafil em pacientes com hipertensão pulmonar tem como efeito colateral a tumescência peniana, assim como a aplicação do mesmo na disfunção erétil tem como efeito colateral o relaxamento da musculatura vascular, além dos demais efeitos já discutidos anteriormente.

Tratar a disfunção erétil de pacientes com ereção peniana incompleta pode parecer algo desnecessário, uma vez que tal doença parece não se constituir em um mal que ponha em risco a vida do paciente. Porém, diferentes estudos mostram que a função sexual é um componente importante do cotidiano individual, um fator de qualidade de vida, um balizador da função e do status psíquico e individual, um fator de auto-estima, e um marcador precoce e significativo de uma série de outras doenças. Dessa forma, tratar a DE é uma maneira de melhorar a qualidade de vida do indivíduo, propiciando, aliás, estímulo como auxílio do tratamento da doença de base.

De outro lado, fica claro que a HAP é uma síndrome cujo início e progressão se processa de maneira diversa, dependendo do caso. Não é possível imaginar o mesmo mecanismo ou conjunto de mecanismos fisiopatológicos explicando a vasoconstrição e a evolução da remodelagem vascular em todas as formas de HAP. Assim, percebe-se as dificuldades no desenvolvimento de recursos terapêuticos utilizáveis em humanos, uma vez que isso dependeria da clara definição dos mecanismos operantes em um caso particular ou ainda da identificação de alterações comuns a vários pacientes com diferentes formas da doença. Mesmo assim, as investigações em fisiopatologia da HAP continuam sendo relevantes.

Concluindo, podemos dizer que o Sildenafil parece constituir um dos mais promissores inibidores da PDE₅, utilizado inicialmente no tratamento da DE e da HAP. Certamente com a evolução destes conhecimentos, poderemos tratar os pacientes com mais eficiência e maior segurança. Principalmente se pensarmos que o sildenafil deu um novo impulso à forma de abordar a DE e a HAP.

BIBLIOGRAFIA

- 1- ZUSMAN, R.M. et al. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. **Am J Cardiol**, p.83;35-44, 1999.
- 2-MARMOR, M.F., KESSLER, R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. **Surv Ophthalmol**, p.44;153-62, 1999.
- 3-Sharpe R. Some Viagra users temporarily lost vision, reports say. **Wall St J**, p.12, 1996.
- 4- WESPES, E.et al; *Eur. Urol.*,p. 41, 1,2005.
- 5- COHAN, P., KORENMAN, S. G.. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**,p. 86, 2391, 2005.
- 6-TRAVADI, J.N., PATOLE, S.K. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. **Pediatr Pulmonol**, p. 36:529-535, 2003.
- 7-JEFFERY, T.K., MORRELL, N.W.. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. **Prog Cardiovasc Dis.**, p.45:173-202, 2002.
- 8- RAVETTI, C. V. L. Diagnóstico não - invasivo da Hipertensão Pulmonar.**RSCESP**, ABR/MAI/JUN, 2006.
- 9-SANTANA, M. V. T. Hipertensão Pulmonar: Definição, classificação e etiopatogenia. **RSCESP**, ABR/MAI/JUN, 2006.
- 10-CARVALHO, A. De F. et al. Hipertensão Arterial Pulmonar associada a cardiopatias congênitas. **RSCESP**, ABR/MAI/JUN, 2006.
- 11- LUNA, R. L. O correto cuidado com a indicação do Sildenafil sob o ponto de vista cardiovascular. **Rev SOCERJ**, Jul / Ago / Set, 2000.
- 12-PEZZA, H. R. et al. Determinação espectrofotométrica de citrato de Sildenafil em formulações farmacêuticas. **Rev. Quim. Nova**,2008.
- 13-LEITE, S. et al. Disfunção erétil: comunicação e significação. Rio de Janeiro: Ed. ALCEU, jan./jun., 2008
- 14- CLARO, J. et al. Medicamentos usados no tratamento da disfunção erétil na atualidade:indicações, usos e complicações. **Rev. Prática Hospitalar**, jul – Ago, 2007.
- 15-BARREIRO, E. J. et al. Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. **Rev. Quim. Nova**, 2004.
- 16- PIMENTA, A. et al. A família das fosfodiesterases. **Acta Urológica Portuguesa**, 2001.
- 17-LOPES, A. A. Tratamento da hipertensão pulmonar. **RSCESP**, ABR/MAI/JUN, 2006.

- 18- KURAHASHI, A. et al. Estudo da circulação retrobulbar e do campo visual após dose única oral de citrato de sildenafil (Viagra®). **Arq Bras Oftalmol**, 2001
- 19- RICACHINEVSKY, C. P., AMANTÉA, S. L. Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar. **Jornal de Pediatria**, vol.82, n.05. ,Nov de 2006.
- 20- GUIMARÃES, A.C. et al. Uso do Sildenafil em Pacientes com Doenças Cardiovasculares. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, vol.73, n.06, 1999.
- 21- MARGOTTO, P. R. Uso do sildenafil (Viagra) na Hipertensão Pulmonar persistente do recém - nascido. **Comunicado Ciênc. Saúde**, 2006.
- 22 BENTLIN, M. R. et al. Sildenafil for pulmonary hypertension treatment after cardiac surgery. **Jornal de Pediatria**, Vol.81, n.02, Mar/Abr de 2005.
- 23- KERAUIS, T., LUGNIER, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDE) and peptide motifs. **Université de Strasbourg, Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie Faculté de Pharmacie**, 2010.
- 24TANTINI, B. et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. **Basic Res Cardiol**, p. 100: 131-8, 2005.
- 25-NEVES, G. et al. Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. **Rev. Química Nova**, Vol.27, N.06, 2004.
- 26- OMORI, K., KOTERA, J. Overview of PDEs and Their Regulation. **Journal of the American Heart Association**, 2006.
- 27- BARROS, R. et al. Recomendações para a abordagem clínica do doente com Hipertensão Pulmonar. **Sociedades Portuguesas de Cardiologia, Cardiologia Pediátrica, Medicina Interna e Pneumologia**, 2009.
- 28- ARCHER, S.L., MICHELAKIS, E.D.. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. **N Engl J Med.**, p.361: 1864-71, 2009.
- 29- OLIVEIRA, E. C., AMARAL, C. F. S.. Sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar idiopática em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, 2005.
- 30- AIELLO, V. D. Aspectos fisiopatológicos e estruturais da vasculopatia pulmonar. **Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, 2006.
- 31-LEE, A. J. Et al. Sildenafil for pulmonary hypertension. **AnnPharmacoter**, p 39: 869-84, 2005.
- 32- CERQUEIRA, R. C. et al. Coordenação central do Sistema Cardiovascular e da ereção – onde está o risco cardiovascular. **Rev SOCERJ**, 2000.
- 33- BARRETO, A. C. et al. Hipertensão Arterial Pulmonar. Fisiopatologia, Aspectos Genéticos e Resposta ao Uso Crônico do Sildenafil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V.85, Nº 2, pág 163-162, 2005.