

**Sildenafil oral na medicina neonatal: “Testada em adultos e também usada em neonatos”.**

A sildenafil é um fármaco inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5, usado para o tratamento oral contra a hipertensão pulmonar nos adultos. O objetivo desta revisão é sumarizar o último modelo a respeito da literatura e uso clínico do sildenafil oral na medicina neonatal.

**Fármaco em estudo:** sildenafil

**Autoria:** SOLA A, BAQUERO H. Oral Sildenafil in Neonatal Medicine “Tested in adults also used in neonates. *An Pediatr* (Barc). v.66 (2), p.167-76, 2007.

**Resumo**

O primeiro inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE 5), a sildenafil, evoluiu de um fármaco potencial antiangina a um tratamento oral para a disfunção erétil (Viagra®) e, mais recentemente, a um tratamento oral ativo e novo para a hipertensão pulmonar em adultos, mas com uma marca diferente (Revatio®). Ghofrani e colaboradores descrevem os marcos no desenvolvimento da sildenafil para estas circunstâncias médicas diversas e discutiram os avanços dentro da ciência e da medicina clínica que acompanharam esta viagem.

Encontrar um vasodilatador pulmonar eficaz e seletivo, com quase nenhum efeito colateral para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente do neonato (PPHN) foi elusivo para as três últimas décadas. A sildenafil oral, uma potencial agente para tal terapia, não foi inteiramente avaliada nos neonatos com PPHN. O objetivo desta revisão é sumarizar o último modelo a respeito da literatura e uso clínico da sildenafil oral na medicina neonatal. Os relatórios publicados junto com apresentações abstratas e comunicações pessoais sugerem que a sildenafil pode ser benéfica no tratamento de PPHN grave em neonatos.

**Benefícios potenciais da sildenafil**

A sildenafil é um fármaco inibidor seletivo da PDE 5, para o qual está demonstrado que há redução seletiva da resistência vascular pulmonar em modelos animais e no humano adulto. A sildenafil produz vasodilatação aumentando a guanosina-mono-fosfato cíclico (cGMP) através da inibição da fosfodiesterase envolvida na degradação do cGMP a GMP.

Um estudo em um modelo neonatal mostrou seu efeito no vasorrelaxamento da artéria pulmonar, na diminuição da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar. Um estudo randomizado com pacientes adultos mostrou que a sildenafil oral melhora significativamente a tolerância ao exercício, o índice cardíaco e a qualidade de vida nestes pacientes, com hipertensão pulmonar. Um outro em experimento randomizado com sildenafil causou a vasodilatação pulmonar e melhorou a troca de gases nos pacientes com fibrose pulmonar grave e hipertensão pulmonar secundária.

Nos neonatos e nas crianças, a sildenafil foi considerada um fármaco promissor para a PPHN, mas somente os relatórios de casos isolados ou de alguns casos foram publicados. Recentemente se publicou uma única experimentação prospectiva e randomizada com neonatos. A incidência da hipoxemia e/ou de PPHN refratários nos infantes ou pacientes a termo são relatados com variação entre 0,43-6,8/1.000 nascidos vivos. O tratamento para PPHN evoluiu nos últimos 10-15 anos, mas a mortalidade relatada permanece em torno de 10-20%, ou mais.

Recentemente, 29 infantes e crianças foram descritos na Austrália. Os autores concluíram que uma única dose de 0,4 mg/Kg da sildenafil oral impediu o “rebound” e reduziu a duração da ventilação mecânica; os autores sugeriram, também, considerar a “profilaxia” com sildenafil ainda durante a ventilação, antes da retirada.

**Em quem, como e quando usar sildenafil?**

Baseado nos manuscritos de alta qualidade na literatura, e nos efeitos adversos potenciais descritos posteriormente, as considerações éticas e clínicas necessitam ser pensadas no processo de tomada de decisão a respeito de “se um infante é um candidato potencial para este tratamento”.

**QUEM TRATAR?**

Candidatos potenciais a serem considerados para a sildenafil oral são os infantes ou a termo com PPHN grave e OI elevado (isto é: maior que 25, 30 ou 40), em quem a mortalidade é elevada. Outros candidatos a serem considerados podem ser aqueles tratados com iNO.

**QUANDO TRATAR?**

Esta é uma decisão difícil e não respondida pelos estudos disponíveis. O tratamento podia ser considerado quando, em alguma gravidade da doença, não há nenhum sinal de melhoria constante. O “*timing*” pode ser a essência, mas não se quer expor desnecessariamente os infantes.

**QUE DOSE USAR?**

Isto não foi ainda bem definido. Consta do trabalho original (na Tabela 1, indisponível neste resumo) que há variabilidade nas doses usadas pelos diferentes autores (0,3 mg/Kg/q12 horas; 1 mg/Kg/q6 horas; 2 mg/Kg/q6 horas ou ainda 0,4, 1 e 3 mg/Kg). Até que haja uma evidência adicional disponível, sugere-se iniciar o tratamento com sildenafil intragástrico em 1 mg/Kg/q6 horas, para tentar evitar doses mais altas.

**POR QUANTO TEMPO TRATAR?**

Outra vez, este dado não é bem definido. Observar a resposta individual e parar o medicamento após uma resposta e uma melhoria. Também, o tratamento deve ser interrompido após 6 a 8 doses seguidas, se não houver nenhuma melhoria ou se houver hipotensão.

**COMO ADMINISTRAR A SILDENAFILA?**

A preparação deve ser administrada no estômago, pelo tubo gástrico (naso ou orogástrico); não usar por nebulização. A preparação pode ser feita na farmácia, para assegurar a diluição da melhor forma possível e um preparo estéril.

Em resumo, os seguintes conceitos clínicos são necessários ao considerar o uso da sildenafil oral para PPHN grave:

1. Selecionar o termo ou o infante de acordo com critérios estritamente definidos para PPHN.
2. Os dados exatos de mortalidade local variam de acordo com o diagnóstico e gravidade da doença.
3. A dose é incerta, mas 0,5-1 mg/Kg/ pode ser usada a cada 6 horas, no início.
4. Dados exatos e registro de resultados de infantes tratados.
5. Avaliação cuidadosa e procura de efeitos adversos frequentes e raros.
6. Não usar rotineiramente no pré-termo com RDS e com hipoxemia grave
7. Não usar se a doença cardíaca congênita for tratada

RDS: Respiratory Distress Syndrome

**Exemplificação da Fórmula**

<b>Suspensão oral a partir dos comprimidos do citrato de sildenafil industrializados</b>
Citrato de sildenafil..... 2, 5 mg/ mL
<b>Suspensão oral.....qsp</b>
<b>Mande.....ml.</b>
Posologia: <b>a critério médico.</b>

*A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.*

### Leitura Sugerida

1. Chaudhari M, Vogel M, Wright C, Smith J, Haworth SG. Sildenafil in neonatal pulmonary hypertension due to impaired alveolarisation and plexiform pulmonary arteriopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 90:F527-F8, 2005.
2. Fernández GN, Rodríguez FA, Jerez RJ, Parrondo Garrido SM, Martínez ML. Oral sildenafil: A promising drug for persistent neonatal pulmonary hypertension. *An Pediatr (Barc).* 61:567-8, 2004.
3. Filan PM, McDougall PN, Shekerdemian LS. Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health.* 42:219-20, 2006.
4. García ME, Ibarra del RI, Pérez Navero JL, Tejero MI, Expósito Montes JF, Suárez DL. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *An Pediatr (Barc).* 59:110-3, 2003
5. Karatza AA, Narang I, Rosenthal M, Bush A, Magee AG. Treatment of primary pulmonary hypertension with oral sildenafil. *Respiration.* 71:192-4, 2004.
6. Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, Fineman JR, Hawgood S. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med.* 5:184-7, 2004.
7. Kecskes Z, Kent A, Reynolds G. Treatment of pulmonary hypertension with sildenafil in a neonate with spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 19:579-82, 2006.
8. Simiyu DE, Okello C, Nyakundi EG, Tawakal AH. Sildenafil in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Report of two cases. *East Afr Med J.* 83:337-40, 2006.

Artigo Técnico Pediatria é parte integrante do SAP®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.