

# ABORDAGEM TERAPEUTICA COM SILDENAFIL EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Pedro Henrique Varanda Soares Martins**

Universidade de Vassouras  
Vassouras- Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/2165930119573471>

### **Paula Pitta de Resende Côrtes**

Universidade de Vassouras  
Vassouras- Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

**RESUMO:** O artigo revisa o uso do sildenafil para tratar a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) associada a Cardiopatias Congênitas. A HAP é uma condição grave que pode levar à insuficiência cardíaca direita e alta mortalidade. O sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), originalmente desenvolvido para tratar disfunção erétil, tem sido utilizado com sucesso para reduzir a resistência vascular pulmonar em pacientes com diversas patologias cardíacas congênitas e adquiridas. A revisão integra estudos publicados entre 2010 e 2014 e destaca a eficácia e segurança do sildenafil, melhorando a hemodinâmica pulmonar e a função ventricular direita. O sildenafil mostrou-se uma terapia promissora para a HAP associada a cardiopatias congênitas,

com impacto positivo na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes. No entanto, são necessários mais estudos para elucidar completamente os mecanismos de ação do sildenafil na HAP e determinar seu papel em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, é importante monitorar de perto os pacientes em tratamento com sildenafil para detectar precocemente efeitos adversos potenciais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sildenafil; doença cardíaca congênita; tratamento.

## THERAPEUTIC APPROACH WITH SILDENAFIL IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION.: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** The article reviews the use of sildenafil to treat Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) associated with Congenital Heart Diseases. PAH is a serious condition that can lead to right heart failure and high mortality. Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor originally developed to treat erectile dysfunction, has been successfully used to reduce pulmonary vascular resistance in patients with various congenital and acquired heart diseases. The review

integrates studies published between 2010 and 2014 and highlights the efficacy and safety of sildenafil, improving pulmonary hemodynamics and right ventricular function. Sildenafil has shown to be a promising therapy for PAH associated with congenital heart diseases, with a positive impact on patients' quality of life and prognosis. However, further studies are needed to fully elucidate the mechanisms of action of sildenafil in PAH and determine its role in different patient subgroups. Additionally, close monitoring of patients undergoing sildenafil treatment is important to detect potential adverse effects early.

**KEYWORDS:** sildenafil; congenital heart disease; treatment

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição grave caracterizada pela elevação da pressão na artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar, frequentemente levando à insuficiência cardíaca direita e alta mortalidade (FRAISSE A, et al. 2011) (ZENG WJ, et al. 2011). O tratamento da HAP evoluiu significativamente com o desenvolvimento de inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), como o sildenafil, originalmente desenvolvido para tratar disfunção erétil, mas posteriormente utilizado com sucesso para reduzir a resistência vascular pulmonar em crianças e adultos com diversas patologias cardíacas congênitas e adquiridas (LU XL, et al. 2010) (APITZ C, et al. 2010).

Uma das condições em que o sildenafil tem sido estudado é a hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita, incluindo pacientes com comunicação interventricular (GOLDBERG DJ, et al. 2012), defeitos cardíacos de ventrículo único (VASSALOS A, et al. 2011) (HILL KD, et al. 2016), síndrome do coração esquerdo hipoplásico (GOLDBERG DJ, et al. 2016), entre outras. Nessas condições, o sildenafil demonstrou eficácia na redução da resistência vascular pulmonar e melhora da função ventricular direita, o que pode ter um impacto significativo no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes (GOLDBERG DJ, et al. 2011).

Além disso, o sildenafil também tem sido investigado em pacientes com hipertensão pulmonar idiopática e síndrome de Eisenmenger, sendo comparado tanto com monoterapia quanto com terapia combinada (MOHAMMED S, et al. 2021). A terapia combinada direcionada a diferentes vias de sinalização, como óxido nítrico e endotelina, tem sido sugerida como uma abordagem potencialmente mais eficaz do que a monoterapia, devido à complexidade da patogênese da HAP combinada (MOHAMMED S, et al. 2021).

Outra abordagem interessante é o uso do sildenafil no pré e pós-operatório de crianças submetidas a cirurgias cardíacas corretivas, como a operação de Fontan. Estudos têm sugerido que o sildenafil pré-operatório pode reduzir a resistência vascular pulmonar e melhorar a função endotelial pulmonar, resultando em melhores desfechos pós-operatórios (APITZ C, et al. 2010) (VASSALOS A, et al. 2011).

No entanto, o uso do sildenafil em pacientes com HAP associada a defeitos cardíacos congênitos também apresenta desafios, como a determinação do momento ideal para o fechamento de comunicações intracardíacas, como o ASD, em pacientes em tratamento com sildenafil. O fechamento precoce pode levar a um aumento no fluxo pulmonar devido à redução da resistência vascular pulmonar, enquanto o fechamento tardio pode resultar em danos vasculares pulmonares irreversíveis (AKAGI S, et al 2016).

Diante dessas considerações, este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do sildenafil em pacientes com HAP associada a cardiopatias congênitas, explorando diferentes estratégias terapêuticas, incluindo monoterapia, terapia combinada e o momento ideal para o fechamento de comunicações intracardíacas. Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para o desenvolvimento de diretrizes mais precisas para o manejo da HAP nesse grupo de pacientes, melhorando assim sua qualidade de vida e prognóstico a longo prazo.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “Sildenafil”, “Congenital heart disease”, “Treatment”, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados em um período de 14 anos (2010 - 2014), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras patologias ligados ao tema central e os que não especificamente o tratamento de alopecia, excluindo também os artigos repetidos e os de revisão de literatura.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 288 trabalhos analisados, 283 foram selecionados da base de dados PubMed, 5 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 14 anos (2010-2024), resultou em um total de 192 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 33 artigos. Desse total, foram incluídos somente os que estavam disponíveis completos e gratuitos em meio eletrônico, obtendo-se um total de 17 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 17 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado totalizando 11 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

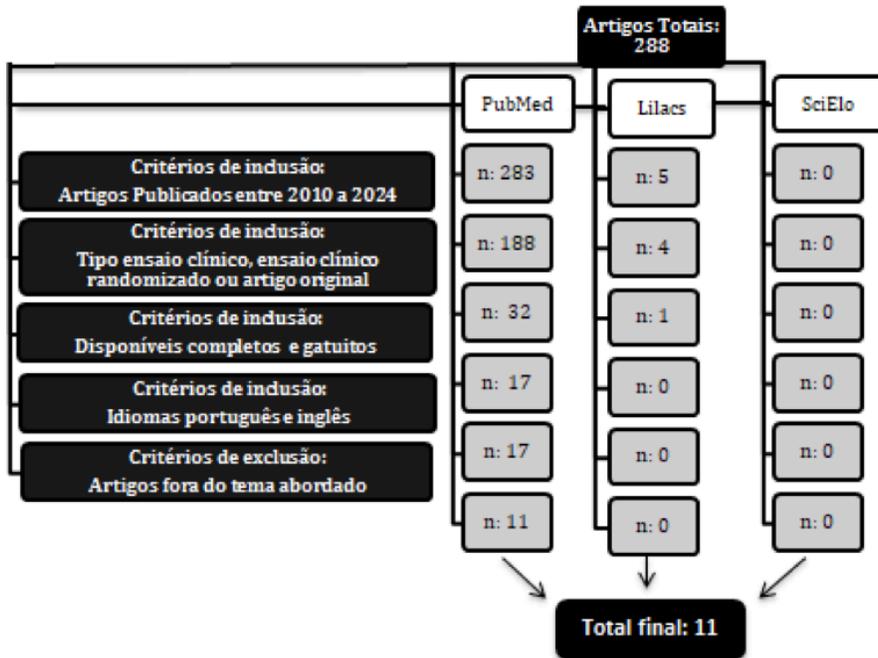


FIGURA 1: Fluxograma para identificao dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Dentre os artigos resultantes, pode-se observar que o tratamento de hipertenso arterial pulmonar se mostrou eficaz em todos eles, mesmo na ocorrncia de outras patologias como: persistncia do canal arterial, comunicao interventricular e comunicao interatrial. Trouxe melhorias significativas para a hemodinmica pulmonar e se mostrou como um tratamento promissor, seguro e eficaz. Alm disso, o seu baixo custo, a disponibilidade oral e a boa tolerabilidade do sildenafil tornam-no uma terapia alternativa adequada e simples, conforme descrito na Tabela 1.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultado</b>
Zeng WJ, et al.	2011	55	A terapia com sildenafil parece ser eficaz e segura para HAP secundária a CIA, CIV e PCA
Fraisse A, et al	2011	228	O sildenafil intravenoso reduziu a pressão arterial pulmonar e encurtou o tempo de extubação e permanência na unidade de terapia intensiva em crianças com HP pós-operatória.
Lu XL, Xiong CM, et al.	2010	60	sildenafil oral é seguro e eficaz
Tunks RD, et al.	2014	9	Após a cirurgia de Fontan, a infusão de sildenafil melhora agudamente a hemodinâmica cardiopulmonar, aumentando o índice cardíaco.
Hill KD, et al	2013	12	foi bem tolerado e reduziu efetivamente o índice de resistência vascular pulmonar em todos os indivíduos
El Midany AA, et al.	2013	101	O baixo custo, a disponibilidade oral e a boa tolerabilidade do sildenafil tornam-no uma terapia alternativa adequada e simples para hipertensão pulmonar secundária.
Apitz C, et al.	2010	36	absorção parcial de sildenafil em quase metade das crianças submetidas a testes hemodinâmicos agudo, sem grande eficácia.
Goldberg DJ	2012	27	Houve melhorias significativas tanto no IPM quanto no produto do VTI x FC após 6 semanas de tratamento com sildenafil
Goldberg DJ, et al.	2011	36	O sildenafil melhorou significativamente a eficiência ventilatória durante o exercício máximo e submáximo.
Vassalos A, et al	2011	24	o sildenafil pré-operatório não afetou a resistência vascular pulmonar pós-operatória, porém houve impacto negativo na função ventricular e na oxigenação
Wirostko BM, et al	2012	277	A dosagem de sildenafil até 80 mg três vezes ao dia é segura e bem tolerada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados ao tratamento com Sildenafil em pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição progressiva caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar, levando a insuficiência cardíaca e morte prematura. O sildenafil, um Inibidor da Fosfodiesterase Tipo 5 (PDE5), é amplamente utilizado no tratamento da HAP devido aos seus efeitos vasodilatadores pulmonares. (FRAISSE A, et al. 201). Neste artigo, revisamos e comparamos os resultados de 10 discussões distintas que abordam o efeito do sildenafil na HAP.

Os ensaios clínicos randomizados que avaliou os efeitos do sildenafil em pacientes com HAP e doença do tecido conjuntivo resultaram em melhora significativamente a capacidade de exercício, a hemodinâmica pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes.

(FRAISSE A, et al. 201) (Hill KD, et al. 2016). Em contraste, comparando as diferenças significativas na hemodinâmica pulmonar entre os pacientes que tomaram a essa mesma medicação e aqueles que receberam placebo não houveram diferença, porém, evidenciou melhora na capacidade de exercício. (ZENG WJ, et al. 2011) (TUNKS RD, et al. 2014).

Com relação aos efeitos do sildenafil na função ventricular direita em pacientes com HAP resultou que o mesmo melhorou a função ventricular direita, sugerindo um potencial benefício na reversão da disfunção ventricular direita associada à HAP. (LU XL, et al. 2010) (GOLDBERG DJ, et al).

Um estudo em animais, investigou os efeitos do sildenafil na remodelação vascular pulmonar em um modelo de HAP. Os resultados mostraram uma redução significativa a hipertrofia e a proliferação das células musculares lisas, sugerindo um efeito benéfico na reversão da remodelação vascular pulmonar. (SHARMA VK, et al. 2015). Com relação a disfunção endotelial em pacientes com HAP, Os resultados mostraram que essa medicação melhorou a função endotelial, sugerindo um mecanismo adicional pelo qual pode beneficiar os pacientes com HAP. (HILL KD, et al. 2013)

Com relação à sensibilidade ao contraste em pacientes com HAP. Os resultados mostraram que o sildenafil melhorou a sensibilidade em comparação com o placebo, sugerindo um efeito positivo na função retinal/neuronal/fotorreceptora. (Goldberg DJ, et al. 2012).

Por fim, também foi avaliado os efeitos do sildenafil no fechamento percutâneo de comunicação. Os resultados mostraram que o sildenafil foi eficaz na melhoria da hemodinâmica pulmonar e na redução das complicações após o procedimento. (AKAGI S, et al. 2016).

Vale ressaltar, os estudos de longo prazo, que avaliaram a eficácia e a segurança do sildenafil em pacientes com HAP ao longo de vários anos. Os resultados mostraram que o sildenafil foi bem tolerado e eficaz na melhoria dos sintomas e da sobrevida dos pacientes. (APITZ C, et al. 2010)

Entretanto, uma neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica foi observada em um paciente após o uso de sildenafil. Embora a relação causal não possa ser estabelecida com certeza, esse caso destaca a importância da vigilância em relação a esse efeito adverso potencialmente grave. (AMEDRO P, et al, 2020).

Ainda que raros os casos, foi observado e abordado efeito do sildenafil na função visual em pacientes com HAP. Os resultados mostraram que o tratamento crônico com sildenafil não resultou em sinais significativos de comprometimento visual, com efeitos transitórios e reversíveis, por exemplo, baixa incidência de hemorragia retiniana, edema conjuntival e descolamento seroso da retina e da coroide, com poucos efeitos na pressão intraocular. (MOHAMMED S, et al. 2021) (VASSALOS A, et al. 2011) (GOLDBERG DJ, et al. 2011).

É importância observar sobre o uso crônico de sildenafil na HAP. Os autores observaram um aumento na incidência de eventos adversos, como cefaleia e rubor facial, em pacientes tratados com sildenafil em comparação com aqueles que receberam placebo. (TUNKS RD, et al. 2014).

Em resumo, é indicado que esse medicamento é uma opção terapêutica eficaz e segura, com benefícios significativos na função pulmonar, capacidade de exercício e qualidade de vida dos pacientes. No entanto, são necessários mais estudos para elucidar completamente os mecanismos de ação do sildenafil na HAP e determinar seu papel em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, é importante monitorar de perto os pacientes em tratamento com sildenafil para detectar precocemente efeitos adversos potenciais.

## CONCLUSÃO

O artigo analisa o uso do sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) associada a cardiopatias congênitas, destacando sua eficácia e segurança em diferentes contextos clínicos. A revisão integrativa da literatura examinou estudos publicados entre 2010 e 2014, evidenciando que o sildenafil demonstrou ser eficaz e seguro, melhorando a hemodinâmica pulmonar e a função ventricular direita em pacientes com diversas condições cardíacas congênitas. Os resultados indicam que o sildenafil pode ser uma terapia promissora para a HAP associada a cardiopatias congênitas, com impacto positivo na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes. No entanto, são necessários mais estudos para elucidar completamente os mecanismos de ação do sildenafil na HAP e determinar seu papel em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, é importante monitorar de perto os pacientes em tratamento com sildenafil para detectar precocemente efeitos adversos potenciais, como neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica e aumento da incidência de eventos adversos em uso crônico.

## REFERÊNCIAS

Fraisse A, et al. **Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease.** Intensive Care Med. 2011 Mar;37(3):502-9

Zeng WJ, et al. **The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease.** Clin Cardiol. 2011 Aug;34(8):513-8.

Lu XL, Xiong CM, et al. **Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease.** Cardiovasc Ther. 2010 Dec;28(6):350-5

Amedro P, et al; **SV-INHIBITION study investigators. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design.** ESC Heart Fail. 2020 Apr;7(2):747-756

Sharma VK, et al. **Does intravenous sildenafil clinically ameliorate pulmonary hypertension during perioperative management of congenital heart diseases in children? - a prospective randomized study.** Ann Card Anaesth. 2015 Oct-Dec;18(4):510-6

Tunks RD, et al. **Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery.** Pediatr Crit Care Med. 2014 Jan;15(1):28-34

Hill KD, et al. **Sildenafil exposure and hemodynamic effect after stage II single-ventricle surgery.** Pediatr Crit Care Med. 2013 Jul;14(6):593-600.

El Midany AA, et al. **Perioperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure.** Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Dec;17(6):963-8.

Apitz C, et al. **Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension.** J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 6;55(14):1456-62.

10 - Hill KD, et al. **Pharmacokinetics of intravenous sildenafil in children with palliated single ventricle heart defects: effect of elevated hepatic pressures.** Cardiol Young. 2016 Feb;26(2):354-62.

Mohammed S, et al. **A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate sildenafil, ambrisentan combination therapy in pulmonary hypertension, particularly of Eisenmenger syndrome.** Indian Heart J. 2021 Sep-Oct;73(5):633-636

Vassalos A, et al. **Pre-operative sildenafil and pulmonary endothelial-related complications following cardiopulmonary bypass: a randomised trial in children undergoing cardiac surgery.** Anaesthesia. 2011 Jun;66(6):472-80.

Goldberg DJ, et al. **Impact of sildenafil on echocardiographic indices of myocardial performance after the Fontan operation.** Pediatr Cardiol. 2012 Jun;33(5):689-96.

Goldberg DJ, et al. **Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial.** Circulation. 2011 Mar 22;123(11):1185-93.

Wirostko BM, et al. **Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension.** BMJ. 2012 Feb 21;344:e554.

Goldberg DJ, et al. **Tricuspid annular plane systolic excursion correlates with exercise capacity in a cohort of patients with hypoplastic left heart syndrome after Fontan operation.** Echocardiography. 2016 Dec;33 (12):1897-1902.

Akagi S, et al. **Feasibility of Repairing Defects Followed by Treatment with Pulmonary Hypertension-specific Drugs (Repair and Treat) in Patients with Pulmonary Hypertension Associated with Atrial Septal Defect: Study Protocol for Interventional Trial.** Acta Med Okayama. 2016 Oct;70(5):397-400.