

Bom para alguns, ótimo para outros

O sildenafil, um inibidor das isoenzimas fosfodiesterases (PDE) 5 e 6, desenvolvido originalmente para o tratamento da disfunção erétil,⁽¹⁾ tem-se mostrado bastante eficaz como vasodilatador pulmonar. O sildenafil inibe a hidrólise e aumenta a concentração da guanosina monofosfato cíclico (GMPc) na célula muscular lisa da parede vascular (CML), o segundo mensageiro para a ação intracelular do óxido nítrico (ON).

O acúmulo do GMPc inibe a ação da PDE-3, resultando em redução da hidrólise e conseqüente aumento da concentração da adenosina monofosfato cíclico (AMPc), o segundo mensageiro dentro das CML para as prostaciclinas.^(2,3) Então, o sildenafil exerce ação abrangente dentro da CML, o que foi verificado em alguns trabalhos experimentais.^(4,5) Os tecidos com maior concentração de PDE-5 são os corpos cavernosos, o CML pulmonar e a retina.⁽²⁾

Os registros sobre o emprego clínico do sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) iniciaram com relatos de caso.⁽⁶⁾ Seguiram-se com seu emprego em séries de casos como fármaco associado aos prostanóides ou ao óxido nítrico, com o objetivo de aumentar e prolongar as ações dos fármacos principais.⁽⁷⁻¹⁴⁾ Seguem aspectos mais relevantes de alguns artigos originais.

Os referidos estudos permitem considerar que: (1) o sildenafil é um vasodilatador eficiente, com potência superior ao ON e comparável às doses plenas de prostanóides parenterais; (2) seus efeitos se exercem, notadamente, sobre a circulação pulmonar, sobre os parâmetros hemodinâmicos e sobre o intercâmbio de gases; (3) o sildenafil atua sinergicamente com os vasodilatadores com os quais foi até agora testado, como o ON e os prostanóides, mesmo em pequenas doses; (4) tanto em relatos isolados como em série de casos, o sildenafil tem confirmado efeitos favoráveis e poucos efeitos adversos; (5) o chamado efeito antimitogênico (antiproliferativo ou de reversão do remodelamento), atribuído a outros fármacos vasodilatadores, ainda não foi confirmado com o sildenafil, cuja ação vasodilatadora é atribuída a um potente efeito amplificador dos mecanismos vasorregulatórios na circulação pulmonar; (6) ainda se está carente de um estudo com delineamento de ensaio clínico de padrão A para avaliar seus efeitos de longo prazo e seus efeitos

adversos; (7) desde o trabalho original,* tem havido evidências de efeitos adversos do sildenafil sobre a visão, por lesão na retina (um estudo experimental em camundongos produziu retinite pigmentosa dose-dependente);⁽¹⁵⁾ os efeitos adversos relacionados encontrados até agora têm sido leves, com náuseas, cefaléia e hipotensão dose-dependentes; (8) o sildenafil pode ser uma nova opção para o tratamento isolado ou combinado da hipertensão pulmonar primária (HPP), HAP associada a doenças colágeno-vasculares e mesmo uma alternativa de tratamento clínico para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável.

No presente número do J Pneumol são apresentados dois relatos de casos com emprego de sildenafil,^(16,17) com significativa contribuição.

Souza *et al.*¹⁶ usaram sildenafil em uma paciente de 33 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípideo, com elevação progressiva da pressão sistólica de artéria pulmonar progressiva (PSAP), que passou de 74mmHg a 102mmHg, em 18 meses de observação, sob tratamento convencional com diltiazem, warfarin e pulsos de ciclofosfamina e metilprednisolona. Sildenafil foi introduzido de forma cautelosa e lentamente progressiva, na dose de 25mg ao dia e elevada até 100mg ao dia, divididas em duas tomadas diárias. Em seis meses de tratamento a PSAP reduziu-se para 67% (queda de 34%), sem efeitos adversos. A justificada estratégia cautelosa de uso do sildenafil, associada à boa resposta pressórica, sugerem que talvez não tenha sido atingido o potencial de resposta.

Silva *et al.*⁽¹⁷⁾ apresentaram um caso de hipertensão pulmonar primária (HPP) grave – PSAP 116mmHg – em jovem de 21 anos de idade com piora súbita da saturação arterial de oxigênio (de 95% para 65% em ar ambiente) após instalação de *shunt* direita-esquerda por abertura do forame oval (não identificada em exame anterior). Foi iniciado sildenafil na dose de 25mg a cada oito horas, com rápidos aumentos diários de 25mg por dose até atingir-se 225mg/dia (provavelmente 75mg a cada oito horas). Houve melhora progressiva no quadro clínico e na saturação arterial, tendo havido reversão do *shunt* em cerca de 30 dias de tratamento. Fato marcante foi a ma-

* No último congresso da American Thoracic Society-ATS realizado em Seattle em maio de 2003, o Dr. LJ Rubin, ao apresentar o sildenafil, disse que seus efeitos são bons para alguns e ótimos para outros. Referia-se implicitamente à opinião dos pesquisadores, mas a platéia achou graça.

nutenção da PSAP em valores inalterados (109mmHg), não obstante a interrupção do *shunt* D-E, fato atribuído pelos autores como decorrente do aumento global da capacitância da circulação pulmonar, permitindo o alívio do volume sistólico final do ventrículo direito, com conseqüente melhora do débito cardíaco. Lamenta-se a falta de medidas hemodinâmicas que avaliassem os demais parâmetros pertinentes, que, provavelmente, corroborariam a interpretação dos autores.

Assim, o sildenafil está entre nós.

SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO (TE SBPT)
 Professor Titular da Faculdade de Medicina,
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
 Titulo de especialista pela Sociedade
 Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

REFERÊNCIAS

1. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile function. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
2. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-48.
3. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: a target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999;274:13729-32.
4. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001;29:1000-5.
5. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G, Lindner KH. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:339-43.
6. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
7. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
8. Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissman N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-22.
9. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
10. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677-80.
11. Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
12. Stiebelhner L, Petkov V, Vonbank K, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-5.
13. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
14. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 200;54:410-5.
15. Behn D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the gamma-subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:523-7.
16. Souza EJR, Garib JR, Garib NM, Pádua PM. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar associada ao LES e síndrome antifosfolípido. *J Pneumol* 2003;29:302-4.
17. Silva SM, Valeri CB, Bogossian HB, Jardim C, Demarzos SE, Souza R. Resolução do shunt direita-esquerda após o uso de sildenafil como tratamento da hipertensão pulmonar primária. *J Pneumol* 2003;29:305-8.