



Protocolos do uso de Sildenafil para tratamento da ICC: Revisão bibliográfica

Sildenafil protocols for the treatment of ICC: A literature review

DOI:10.56238/isevjhv2n2-014

Recebimento dos originais: 03/04/2023

Aceitação para publicação: 24/04/2023

Jaci Lopes da Silva

Médico Clínico-Endócrino, CRM-MG 10697

Rodrigo Lopes da Silva

Acadêmico do oitavo período de Medicina (FAME-FUNJOBE)

Matheus Carvalho Siqueira Miranda

Acadêmico do décimo período de Medicina (UNIPTAN)

RESUMO

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre os efeitos do Sildenafil e os protocolos utilizados na insuficiência cardíaca. O inibidor da Fosfodiesterase-5 destaca-se como um novo medicamento no arsenal terapêutico cardiológico, já que a ação da inibição dos vários tipos de Fosfodiesterase causa aumento de AMPc e GMPc nos tecidos brancos.

Palavras-chave: Sildenafil, Insuficiência cardíaca, Disfunção, Angina, Ereção, Viagra.

1 INTRODUÇÃO

Devido à existência de resultados já definidos como limitados no controle dos sintomas e da evolução da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), através do uso da IECA (CAPTOPRIL), DIGITAL, FUROSEMIDA, LOSARTANA, ISOSSORBIDA e HIDRALAZINA, mas de uso consagrado na prática clínica, torna-se necessária a pesquisa sobre novos medicamentos a serem incorporados no arsenal terapêutico referente à ICC.

Esse trabalho se pauta no levantamento bibliográfico e de resultados referentes ao uso de SIDENAFIL (VIAGRA), para o controle dos sintomas e sinais da referida patologia. Também é feita uma breve revisão acerca dos medicamentos inibidores da Fosfodiesterase, para se ter uma noção exata das novas indicações dessa classe medicamentosa.

Ressalta-se que, em virtude de tal medicamento ainda se encontrar em fase de pesquisa, exige-se, como fundamento ético para o seu uso clínico, a explicação, ao paciente e à sua família, do Serviço Clínico e do Médico, da atual progressão dessa pesquisa, do mecanismo de ação, dos resultados esperados e possíveis contraindicações ou efeitos inesperados, motivo pelo qual são

pouco volumosos os trabalhos que se debruçam sobre os protocolos do Sildenafil na ICC, considerando tanto a literatura nacional, como a mundial.

Além disso, há o impacto familiar e a surpresa pelo uso do SIDENAFIL (VIAGRA), por ser uma droga de uso nos distúrbios eréteis, vasta e folcloricamente conhecido pela população leiga. Esse fato leva os familiares a contestar esse procedimento mediante a recusa da assinatura do Ato Consentido, ficando a terapêutica restrita aos agentes acima mencionados.

Somente o conhecimento do médico consegue suplantar essa dúvida e levar avante esse método terapêutico, convencendo o paciente e os familiares, após detalhada explanação relativa aos efeitos, à segurança na administração, aos baixos efeitos colaterais e ao ganho em qualidade e expectativa de vida.

Considerando que o SIDENAFIL ocupa profundamente o conhecimento popular, não só por causa da automedicação nos distúrbios eréteis, mas também devido ao uso em pessoas saudáveis para fins recreativos, entende-se facilmente a resistência ao uso dessa medicação para um fim que ainda não é conhecido.

A partir do conhecimento atual, torna-se praticamente obrigatório considerar o uso desse agente como controle, na paralisação da evolução, na involução e na promoção de uma maior qualidade de vida ao paciente (1). Ressalta-se, também, a sua eficácia nos pacientes pediátricos de tenra idade, nas cardiopatias congênitas e na insuficiência cardíaca sistólica (2).

Seu uso se baseia na comprovação de que a FOSFODIESTERASE-5 não existe somente no seio cavernoso peniano, mas também em abundância no endotélio vascular pulmonar. Há também evidências da sua distribuição no músculo cardíaco.

Inicialmente sintetizada e estudada para o tratamento da hipertensão arterial e da angina, essa droga apresentou uma ativa ação na manutenção da ereção peniana, o que motivou e desviou a linha de pesquisa inicial do estudo e o posterior lançamento da droga como mecanismo de tratamento dos distúrbios de ereção (10).

Sendo assim, conclui-se que a maioria dos estudos, devido à própria particularidade da droga, tenham sido realizados em pacientes do sexo masculino, carecendo de maiores informações e protocolos a serem conduzidos em pacientes do sexo feminino, mas isso não invalida as observações e conclusões desses estudos.

O SIDENAFIL (Viagra), enquanto terapia para distúrbios eréteis, é um inibidor da Fosfodiesterase-5, apresentado em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. Outros inibidores da Fosfodiesterase-5, existentes no mercado, são o Tadalafil, o Vardenafil, o Avanafil e, ainda, o

Lodenafil e o Udenafil (19). Além disso, relata-se a inibição da Fosfodiesterase-5 causada por um produto natural, a Xanthoparmelia.

2 FARMACOLOGIA

O grupo de Inibidores da fosfodiesterase caracteriza-se por inibir um ou mais subtipos da PDE, prevenindo a degradação de segundos-mensageiros (AMPC e GMPc), resultando em concentrações maiores nas células, gerando variados efeitos nos tecidos atingidos.

O grupo dessas substâncias se encontra dividido em 8 variantes (19), com efeitos e usos variados no manejo clínico de pacientes, como:

1. Inibidores da PDE não seletivos: são as Xantinas Metiladas, os broncodilatadores e os anti-inflamatórios, usados no controle da asma (Cafeína, Aminofilina, Teobromina e Teofilina);
2. Inibidor seletivo da PDE1: neuroprotetor, usado em alterações relacionadas à idade avançada, principalmente o AVC (Vimocetina);
3. Inibidor seletivo da PDE2: relatados como medicamentos para melhorar a memória, para diminuir a permeabilidade endotelial em condições inflamatórias e para prevenir ou melhorar a insuficiência cardíaca e a hipertrofia cardíaca [Eritro-9-(2-Hidroxi-3-Nonil)Adenina] – EHN;
4. Inibidor seletivo da PDE3: medicamentos que aumentam a contabilidade cardíaca (inotropismo), a frequência cardíaca (Cronotropismo) e a velocidade de condução (Domotropismo), causando vasodilatação, diminuição da resistência vascular geral e diminuição da PA, sendo usados na Insuficiência Cardíaca e na Hipertensão Pulmonar (20), tendo como efeito colateral a Arritmia Ventricular, sendo, em alguns casos, fatais (Milrinoma, Amrinona e Cilostazol e Dipyridamol). O CILOSTAZOL é indicado na prevenção do AVC, da claudicação e da doença vascular periférica obstrutiva. O Cilostazol e o Dipyridamol atuam primariamente sobre as plaquetas e os vasos, estando o seu uso associado ao risco de hemorragias;
5. Inibidor seletivo da PDE4: reduzem o risco de exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), da asma e da rinite, podendo apresentar efeitos antidepressivos e antipsicóticos. Não são broncodilatadores, não estando, portanto, indicados para a asma (Cilomilast, Crisaborole, Luteolin e Roflumilast);

6. Inibidor Seletivo da PDE5: é o alvo desse estudo (SIDENAFIL), que age no controle da ICC e da Hipertensão Pulmonar. A Fosfodiesterase-5 é uma diasterase específica da GMPc, expressa abundantemente no músculo liso vascular. O SIDENAFIL inibe a fosfodiesterase-5, ao ocupar seu sítio catalítico como um pseudosubstrato, mantendo os níveis de GMPc por um maior intervalo de tempo. Acredita-se que o fármaco exerça seu efeito cardioprotetor, através da interação e regulação das proteínas da via do cálcio e dos fatores sinalizadores e anti-hipertróficos em cardiomiócitos. Foi demonstrado que a administração crônica melhora a integridade endotelial, através da redução do estresse oxidativo, diminuindo a produção do íon superóxido, em células endoteliais pulmonares. Estudos recentes têm levantado a hipótese de seu uso no tromboembolismo pulmonar crônico.
7. Inibidor seletivo da PDE6: os inibidores da PDE5(Estudado desse trabalho), atuam também como inibidores da fosfodiesterase-6, da retina, sendo essa a causa sintomas visuais, decorrentes do uso do SIDENAFIL.
8. Inibidor Seletivo da PDE7: apresenta efeito como neuroprotetor (Quinazolina) (21).

3 FISIOPATOLOGIA

A disfunção do ventrículo esquerdo, com o aumento das ocitocinas, causa um aumento da pressão diastólica final, de modo que esse ventrículo contribui para a instalação da Hipertensão Pulmonar. As alterações do endotélio dos vasos pulmonares levam ao aumento da endotelina e à diminuição do óxido nítrico, gerando alterações pronunciadas dos vasos, vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas (1), causando a Hipertensão Pulmonar e a disfunção do ventrículo direito.

O SIDENAFIL relaxa a parede arterial, causando uma menor pressão e resistência da artéria pulmonar, reduzindo o trabalho em excesso do ventrículo direito, melhorando os sinais e os sintomas da falência cardíaca direita.

O Óxido Nítrico, liberado das células endoteliais pela guanilato-Ciclase, estimula a produção do GMPc (Monofosfato de Guanosina cíclico), que é hidrolisado para a sua forma inativa (5-Monofosfato de Guanosina) pela FOSFODIESTERASE-5.

O SIDENAFIL atua como inibidor dessa fosfodiesterase, facilitando o acúmulo da Forma Ativa ou seja, o GMPc (Monofosfato de Guanosina cíclico) (1).

O SIDENAFIL é um medicamento prontamente absorvido pela via oral em um período de 30 a 60 minutos, sendo contraindicado em pacientes que fazem uso de nitratos (tratamento para

insuficiência coronariana), tratamentos para hipertrofia prostática, como alfabloqueadores, Doxazosina, Tansulosina ou Alfuzosina, (18), por compartilharem um mecanismo de ação semelhante, mediante a vasodilatação periférica, causando o efeito aditivo. O uso simultâneo pode resultar em hipotensão drástica e óbito súbito.

Medicamentos como Omeprazol, Fluconazol, Quinidina, Amiodarona, Claritomicina, Eritromicina, Fluoxetina, Indinavir e Ritonvir são inibidores do CYP3A4, diminuindo a capacidade de fragmentação e intensificando o efeito do SIDENAFIL.

Por isso, segundo a literatura mundial, se observou, a princípio, mortes em pacientes que provavelmente estavam em uso desses medicamentos e que provavelmente usaram, por automedicação, o SIDENAFIL. Os efeitos colaterais do SIDENAFIL, podem ser resumidos em cefaleia e rubor, azia, congestionamento nasal, tontura e fotofobia, em alguns raros casos.

O SIDENAFIL para uso cardiológico é apresentado com o nome comercial de REVATIO, na dosagem de 20mg, com comprimidos redondos e brancos (10). Foi a primeira molécula sintetizada capaz de inibir a Fosfodiesterase-5, ao ocupar seu sítio catalítico como um pseudosubstrato (11).

4 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Relata-se paciente com pneumopatia crônica (DPOC + mucoviscidose) (3), com desenvolvimento de Hipertensão Pulmonar, confirmado pela ecografia, e espirometria apontando distúrbio ventilatório grave, com dispneia, limitação funcional para pequenas tarefas diárias e necessidade do uso de O₂ por um ano.

A paciente se encontrava em tratamento com prednisona, furosemida, carvedilol, espironolactona, AAS e anlodipino. Na época, acrescentou-se o Sildenafil 20mg, tendo sido liberada com saturação de O₂ em 91%, com uso contínuo de O₂ 3l/m em domicílio.

Após dois meses, a paciente retorna com expressiva melhora dos parâmetros da Hipertensão Pulmonar, avaliada pela ecografia, tendo abandonado o uso de O₂ e com saturação de 97%.

Esse caso ilustra bem o uso do SIDENAFIL nesses quadros clínicos.

Em um estudo do INCOR (SP), foram avaliados 26 pacientes com ICC com uso de SIDENAFIL. Avaliou-se o potencial ganho com a referida droga na ICC (6).

A partir de 2004, inúmeros estudos foram levantados em populações mistas, que apresentavam distúrbios cardiovasculares (12). Pesquisadores como ISIDORI, ROBERT KLONER (13) e ROBB KOCIOL (14) demonstraram que a droga aumentava não só a eficiência

do batimento cardíaco, mas também o relaxamento entre os batimentos, atuando como uma profilaxia da hipertrofia do músculo cardíaco e o consequente aparecimento da Insuficiência Cardíaca.

ROBERT KLONER investigou, além do uso do SIDENAFIL na insuficiência cardíaca, o seu uso na doença coronariana e nas arritmias ventriculares (15).

DAVID DURRANT investigou a característica Cardioprotetora em pacientes com insuficiência cardíaca e câncer (16).

DAVID CHARLES HUTCHINGS relata o efeito cardioprotetor da Fosfodiesterase-5, como efeito direto de sua ação no miocárdio, independentemente de sua ação vascular (17).

Pesquisadores de Karolinska (22), em seus estudos, mostram que o SIDENAFIL diminui a probabilidade de um novo ataque cardíaco em portadores de doença coronária estável ou angina, diminuindo as chances de desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca ou necessidade de Dilatação por Balão e Cirurgia de Ponte de Safena. Essa proteção é diretamente proporcional à dose e à frequência de utilização do medicamento.

Médicos italianos (23) concluíram que, em todos os casos estudados, o uso diário de SIDENAFIL (PDE5i) é capaz de evitar o crescimento cardíaco em longo prazo, além de melhorar o desempenho do coração.

5 USO PEDIÁTRICO

Em crianças e recém-nascidos, apesar de haver dificuldade de administração em virtude da ausência de apresentações líquidas, a literatura reporta o protocolo de 2mg-8mg/kg/dia, divididos em 4 vezes ao dia, chegando-se a um máximo de 100mg/dia. A maioria dos protocolos relatam o Sildenafil apresentando uma boa tolerância com doses duplicadas (7).

Observou-se uma melhora, com redução de pelo menos uma classe no estadiamento da ICC (de 4 para 3, e até mesmo para classe 2, da classe 3 para 2, ou 1), além de um substancial aumento da saturação de O₂. Esse fato determina a diminuição da incidência de infecções respiratórias de repetição e do baixo peso em crianças de tenra idade ou no primeiro ano de vida.

A literatura também faz menção ao uso do SIDENAFIL, por tempo de até um ano, em Cardiopatias Congênitas, antes da realização da cirurgia.



6 CONCLUSÃO

O SIDENAFIL mostrou-se bem tolerado em doses 8 vezes maiores (800mg) que a máxima prevista pelo laboratório (100mg), sem aumento dos efeitos adversos listados para a dosagem comum diária.

Tal medicamento não apresentou, em longo prazo, efeito sobre a espermatogênese, nem efeitos teratogênicos conceptivos.

Diante da pesquisa bibliográfica e do levantamento de estudos duplo-cegos e protocolos, chegou-se à conclusão de que o SIDENAFIL é, de fato, um novo medicamento a ser incorporado no arsenal do tratamento cardiológico, devido às suas ações de controle e, até mesmo, de reversão da Hipertensão Pulmonar, existente na Insuficiência Cardíaca Congestiva, proporcionando um aumento ou a normalização da Saturação de Oxigênio, com redução ou desaparecimento da Dispneia, recuperação da atividade física, essencial nas atividades laborativas, enfim, proporcionando uma recuperação da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BEHLING, A. Efeitos do sildenafil na capacidade pulmonar, hipertensão pulmonar e função endotelial em pacientes com insuficiência cardíaca. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

BIBLIOMED. Sildenafil no tratamento da insuficiência cardíaca. Disponível em: <https://www.bibliomed.com.br/news/index/7189/browse/sildenafil-no-tratamento-da-insuficiencia-cardiaca.html>

BELTRÃO, I. et al. Uso do sildenafil em paciente com hipertensão pulmonar: um relato de caso. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 3, e55010313717, 2021.

DREXLER, H. et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *The American journal of cardiology*, 1992 Jun 15;69(19):1596-601. doi: 10.1016/0002-9149(92)90710-g.

ROSA, P. USO DE DIURÉTICOS E DE SILDENAFIL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA, METANÁLISE E DADOS PRELIMINARES DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO MULTICÊNTRICO. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Estudo do Incor avalia medicamento para impotência em pacientes cardíacos. Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/estudo-do-incor-avalia-medicamento-para-impotencia-em-pacientes-cardiacos/>

OLIVEIRA, E; AMARAL, C. Sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar idiopática em crianças e adolescentes. *Jornal de Pediatria*, v. 81, n. 5, 2005, p. 390-394.

FRANCHI, S. et al. Seguimento de dois anos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob tratamento com sildenafil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 94 (5), 2010.

DRA. ELOIZA QUINTELA. Sildenafil. Disponível em: <http://www.doencasdofigado.com.br/index.php?src=pagina&id=1077>

GUEVARA, Y. SILDENAFIL NÃO ALTERA A RESPOSTA BARORREFLEXA NEM A VIA DE SINALIZAÇÃO DO CÁLCIO EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Fisiologia) – Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

OPAS. Viagra faz mal à saúde?. Disponível em: <https://opas.org.br/viagra-faz-mal-a-saude/>

DAS, A. PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015 Mar;147:12-21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.10.003. Epub 2014 Oct 31.

HUTCHINGS, D. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: compound cardioprotection? *Heart*, 2018 Aug;104(15):1244-1250. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312865. Epub 2018 Mar 8.



SILVA, E. et al. PERFIL FARMACOLÓGICO DOS INIBIDORES DA ENZIMA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5) E SEUS POTENCIAIS RISCOS NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM IDOSOS. Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/2020/TRABALHO_EV136_MD1_SA17_ID1100_08072020134211.pdf

WIKIPEDIA. Inibidor da fosfodiesterase. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Inibidor_da_fosfodiesterase

KLABUNDE, R. Cardiovascular Pharmacology Concepts. General Pharmacology of cAMP-Dependent Phosphodiesterase Inhibitors (PDE3). Disponível em: <https://www.cvpharmacology.com/vasodilator/PDEI>

REDONDO, M. et al. Neuroprotective efficacy of quinazoline type phosphodiesterase 7 inhibitors in cellular cultures and experimental stroke model. European journal of medicinal chemistry, 2012 Jan;47(1):175-85. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.10.040. Epub 2011 Nov 4.

METRÓPOLES. Pesquisa: Viagra pode prevenir ataque cardíaco em paciente com angina. Disponível em: <https://www.metropoles.com/saude/pesquisa-viagra-pode-prevenir-ataque-cardiaco-em-paciente-com-angina>

EXAME. O Viagra pode fazer bem para o coração, dizem cientistas. Disponível em: <https://exame.com/ciencia/o-viagra-pode-fazer-bem-para-o-coracao-dizem-cientistas/>