

TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR: ASSOCIAÇÃO DE SILDENAFIL E BONSENTANA OU MONODROGA

TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: ASSOCIATION OF SILDENAFIL AND BONSENTANA OR MONODROGA

MICAELA CARVALHO CRUZ^{1*}, SAMYRA SARAH SOUZA MARQUES², JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA³

1. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH; 2. Graduada em Farmácia pela Faculdade Pitágoras; Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS/BH; 3. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH

*Rua Professor Ernesto de Abreu Lima, 231, Centro, Miradouro, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36893-000. micaelacarvalhocruz@hotmail.com

Recebido em 01/04/2017. Aceito para publicação em 25/05/2017

RESUMO

A hipertensão pulmonar é uma patologia grave e com péssimo prognóstico, sendo assim se torna essencial distinguir o tratamento mais adequado e indicado na prática clínica, pois através de um tratamento eficaz observa-se um aumento da sobrevida total e da qualidade de vida do paciente. O diagnóstico de hipertensão pulmonar se fundamenta em uma história e exames clínicos detalhados, sendo fundamental abordar toda a história de vida do indivíduo desde a sua infância. Ao exame físico, os sinais e sintomas mais comuns são dispnéia de esforço, fadiga, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, palpitações, síncope ou pré-síncope e hemoptise ou hemoptóicos. Desse modo, para escolher o medicamento mais indicado para o paciente, deve-se avaliar a resposta deste ao teste vasodilatador apurado na avaliação hemodinâmica e as características clínicas apresentadas. O presente trabalho teve como objetivo principal investigar através da literatura disponível se o tratamento da hipertensão pulmonar será mais eficaz em esquemas terapêuticos baseados na associação de bosentana e sildenafil ou os que se baseiam no uso de monodroga.

PALAVRAS-CHAVE: hipertensão pulmonar; bosentana; sildenafil.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a serious and poorly prognostic pathology, thus essentially distinguishing the most appropriate and indicated treatment in clinical practice, an effective treatment of a patient. The diagnosis of pulmonary hypertension is based on a history and detailed clinical examination, being fundamental in the entire history of the individual's life since his childhood. At physical examination, the most common signs and symptoms are exertional dyspnea, fatigue, orthopnea, nocturnal paroxysmal dyspnea, palpitations, syncope or pre-syncope, and hemoptysis or hemoptysis. Thus, in order to choose the medicine indicated for the patient, it should be evaluated for the vasodilator test evaluated in the hemodynamic evaluation and as clinical characteristics presented. The present study had as main objective to investigate the literature available treatment of

pulmonary hypertension be more effective in therapeutic schemes based on the association of woods and sildenafil or those that are based on the use of monodroga.

KEYWORDS: Pulmonary hypertension; bosentan; sildenafil.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar é uma patologia grave, caracterizada por quadros de vasoconstrição pulmonar, trombose *in situ* e remodelamento vascular. O conjunto desses fatores culmina em uma insuficiência ventricular direita progressiva que pode levar ao óbito. Na hipertensão pulmonar a pressão média da artéria pulmonar é maior que 25 mmHg, em repouso, ou maior que 30 mmHg durante a atividade física e a pressão de oclusão da artéria pulmonar menor que 15 mmHg. A hipertensão pulmonar pode ser consequência de outras patologias, como por exemplo, a insuficiência ventricular esquerda. No Brasil, a esquistossomose é uma das etiologias que possuem bastante destaque, pois há uma média de 8 a 10 milhões de indivíduos infectados pelo parasita^{1,2}.

Estima-se que a incidência anual de hipertensão pulmonar na população geral seja em média 2 casos em 1.000.000, sendo predominante em pessoas jovens do sexo feminino, mas pode atingir todas as faixas etárias e gêneros. Na população pediátrica o prognóstico da hipertensão pulmonar há algumas décadas era sombrio com uma média de sobrevida inferior a um ano após o diagnóstico, porém nos últimos anos devido ao grande número de pesquisas na área, essa doença é mais compreendida pelos médicos e o tratamento é mais eficaz, sendo uma incidência de aproximadamente 1,9 para 1.000 nascidos vivos^{2,3,4}.

O diagnóstico de hipertensão pulmonar se fundamenta em uma história e exames clínicos detalhados, sendo fundamental abordar toda a história de vida da pessoa, desde a infância. Os sinais e sintomas mais comuns ao exame físico são dispnéia de esforço, fadiga, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna,

palpitações, síncope ou pré-síncope e hemoptise ou hemoptóicos⁵.

O tratamento farmacológico da hipertensão pulmonar se baseia em quatro categorias de drogas: bloqueadores de canais de cálcio (BBC), antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana), inibidores das fosfodiesterases (sildenafil) e análogos da prostaciclina. Sendo válido ressaltar que a bosentana é uma droga que diminui a pressão arterial pulmonar e o sildenafil têm efeitos benéficos sobre a parede vascular pulmonar. Porém, para escolher o medicamento mais indicado para o paciente, deve-se avaliar a resposta deste ao teste vasodilatador apurado na avaliação hemodinâmica e as características clínicas apresentadas. Tendo em vista o prognóstico da doença, cuidados multidisciplinares são de fundamental importância por ser uma patologia debilitante em termos de atividade funcional, qualidade de vida e por apresentar mortalidade significativa em três anos^{5,6,7}.

Os medicamentos bosentana e sildenafil serão o foco desta revisão bibliográfica onde serão avaliadas as diversas terapêuticas que envolvem essas drogas, para assim se determinar qual o esquema mais indicado para tratamento de hipertensão pulmonar, associação ou monodroga.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O levantamento bibliográfico de estudos publicados se deu através das plataformas de dados EBSCO e SCIELO, sendo que as palavras utilizadas na busca foram “hipertensão pulmonar”, “bosentana” e “sildenafil”. A pesquisa foi efetuada no período de fevereiro a abril do ano de 2017, onde foram encontrados 14 artigos que englobam o tema proposto.

3. DISCUSSÃO

Paul *et al.* realizaram um estudo onde foram acompanhados 10 pacientes com hipertensão pulmonar avançada e estável, onde foi utilizada como estratégia terapêutica a combinação de bosentana e sildenafil. O resultado obtido foi que a bosentana diminui acentuadamente a concentração plasmática de sildenafil e desmetilsildenafil, pois a bosentana induz à expressão de CYP3A4 na parede intestinal e no fígado, e como o sildenafil tem eliminação hepática, pela P450, a associação das duas drogas faz com que o sildenafil seja metabolizado pelo fígado e/ou intestino, diminuindo assim sua biodisponibilidade⁷.

Minai *et al.* publicaram um estudo onde relatam três casos clínicos nos quais os pacientes faziam uso de bosentana e se adicionou sildenafil ao tratamento como terapia de resgate a pacientes que se deterioravam com uso isolado de bosentana. Através dos relatos, observou-se que os três pacientes toleraram a combinação e não apresentaram nenhum tipo de efeito colateral à terapia. Os autores acreditam que, como bosentana e sildenafil têm diferentes mecanismos de ação, a associação pode funcionar sinergicamente na

melhoria da capacidade funcional, qualidade de vida e hemodinâmica, minimizando os efeitos colaterais, mas deixam claro que apesar destes relatórios preliminares serem positivos para a associação das duas drogas, não está claro se a terapia de combinação é verdadeiramente superior à monoterapia⁸.

Lunzeet *al.* realizaram uma coorte sendo a população de estudo composta por onze pessoas, incluindo crianças e adultos, com hipertensão arterial de diferentes origens, mas estáveis. O estudo em questão demonstrou que na população estudada houve uma melhora do estado clínico, capacidade de exercício e hemodinâmica em resposta à terapêutica de associação de bosentana e sildenafil. Estes achados demonstraram que a combinação destes dois medicamentos parece ser segura e pode ser eficaz nas diferentes formas de hipertensão pulmonar⁹.

Branccaccio *et al.* fizeram um relato de caso no qual descrevem o curso clínico de uma criança com hipertensão pulmonar grave em uso de bosentana e sildenafil combinados como alternativa à terapia com prostaciclina, evitando a transplantação pulmonar. A combinação de bosentana e sildenafil permitiu que a criança cessasse o uso de prostaciclina sem nenhum efeito adverso. Através deste estudo observa-se que a terapia combinada é uma boa escolha, pois as duas drogas estão disponíveis para via de administração oral, ambas atuam em diferentes mecanismos produzindo assim um efeito sinérgico e são bem toleradas¹⁰.

Krishnanet *al.* apresentaram um estudo realizado em uma população pediátrica composta por seis crianças com doença pulmonar significativa que receberam medicamentos orais, onde a terapia associada de bosentana e sildenafil foi iniciada em quatro dos seis doentes. A conclusão dos dados obtidos demonstrou que a bosentana e sildenafil em terapia combinada podem ser úteis na gestão de doença pulmonar crônica em crianças pequenas com hipertensão pulmonar¹¹.

Burgess *et al.* realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, realizado em 55 voluntários saudáveis do sexo masculino. O estudo dividiu os voluntários em 3 grupos de tratamento: sildenafil mais placebo, bosentanaplus e placebo, sildenafilplus e bosentana, com duração de 18 dias. A terapia combinada demonstrou que os níveis plasmáticos de sildenafil diminuíram e os níveis plasmáticos de bosentana aumentaram, porém, o metabólito ativo da bosentana não foi alterado. Através dos dados obtidos percebeu-se que a combinação de sildenafil e bosentana foi bem tolerada em voluntários saudáveis, sugerindo que a terapia combinada pode ser útil no tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar¹².

Kamataet *al.* elaboraram um estudo através do relato clínico de dois casos de hipertensão pulmonar agudamente agravada associada com doenças vasculares de colágeno. Nos casos citados percebeu-se que a adição de bosentana ao sildenafil pode não ser a escolha correta, pois o tratamento se mostrou mais

eficaz quando os pacientes foram tratados inicialmente com sildenafil por um período de seis meses, seguido por uso de bosentana por mais seis meses¹³.

Ricachinevsky *et al.* fizeram uma revisão da literatura e concluíram que a terapia combinada de bosentana e sildenafil em pacientes em uso de prostaciclina produziu melhora significativa em diversas variáveis analisadas em populações pediátricas, porém existem poucos estudos sobre a combinação dessa medicação na população pediátrica¹⁴.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se através desta revisão que o uso combinado de bosentana e sildenafil para o tratamento da hipertensão pulmonar se mostrou mais efetivo do que o uso de monoterapia, porém a literatura disponível é muito escassa, sendo necessário um número maior de estudo para definir se de fato a associação dessas drogas é benéfica, principalmente na população pediátrica.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Lapa MS, *et al.* Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52(3):139-43.
- [2] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. J Bras Pneumol, 2005; 31(Supl 2):S1-S8.
- [3] Carvalho WB. Hipertensão arterial pulmonar em crianças. Revista da Associação Médica Brasileira. 2003; 49(4):358-359.
- [4] Bentlin MR, *et al.* Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar após cirurgia cardíaca. J Pediatr (Rio J). 2005; 81(2):175-8.
- [5] Guimarães JI, *et al.* Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Arq Bras Cardiol. 2005; 84(supl 1):1-189.
- [6] Romano SE. Revisão conceitual de hipertensão pulmonar. Pulmão RJ. 2010; 19(1/2):33-39.
- [7] Paul GA, *et al.* Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. British journal of clinical pharmacology. 2005; 60(1):107-112.
- [8] Minai OA, Arroliga AC. Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan. Southern medical journal. 2006; 99(8):880-884.
- [9] Lunze K, *et al.* First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. European journal of clinical investigation. 2006; 36(s3):32-38.
- [10] Brancaccio G, *et al.* Bosentan and sildenafil: should the combination therapy be a valid alternative in childhood to prostacyclin infusion?. Pediatric transplantation. 2007; 11(1):110-112.
- [11] Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. Pediatric cardiology. 2008; 29(6):1082-1086.
- [12] Burgess G, *et al.* Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. European journal of clinical pharmacology. 2008; 64(1):43-50.
- [13] Kamata Y, Iwamoto M, Minota S. Consecutive use of sildenafil and bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with collagen vascular disease: sildenafil as reliever and bosentan as controller. Lupus, 2007; 16(11):901-903.
- [14] Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar. Jornal de Pediatria. 2006; 82(05).