



Abordagens Terapêuticas na Síndrome de Eisenmenger: Uma Revisão Sistemática

*Caroline de Almeida Cabral Ribeiro¹; Felipe Bandeira de Sá²;
Mabel Maria Sousa Figueiredo³; Thailine Francis Leite⁴; David Pereira Bezerra⁵;
Andrezza Lôbo Rodrigues⁶; Júlia Badra Nogueira Alves⁷*

Resumo: Objetivou-se realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as repercussões de terapias nos âmbitos farmacológicas, cirúrgicas e alternativas para os pacientes acometidos pela síndrome de Eisenmenger (SE). **Metodologia:** Realizamos uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicos PubMed e Scopus para a seleção de artigos publicados sobre as indicações terapêuticas voltadas aos pacientes acometidos pela síndrome de Eisenmenger (SE), seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). **Resultados:** Identificamos 497 trabalhos nas bases pesquisadas (109 do PubMed, 388 do Scopus). Após exclusão por título e resumo foram selecionados 58 artigos para análise em texto completo. Ao final, 22 artigos foram eleitos como relevantes para compor a síntese qualitativa. **Conclusão:** Os inibidores da fosfodiesterase mostraram-se eficazes em terapias combinadas. O antagonista do receptor de endotelina mostrou-se bem tolerado em pacientes com estágio leve da patologia, assim como em indivíduos que portadores de SE e SD. Dados preliminares indicam que análogos de Prostaciclina apresentam um alto potencial preditivo da manifestação de HAP. Quanto à perspectiva de intervenção cirúrgica no tratamento da SE observou-se a necessidade de mais estudos.

Palavras-Chave: Abordagens Terapêuticas. Síndrome de Eisenmenger. Revisão Sistemática.

¹ Residência em clínica médica e pós-graduação cardiologia pela Universidade Federal do Cariri, pós - graduação em preceptoria médica pelo Hospital Sírio-libanês;

² Médico pela Universidade Federal do Cariri – UFCA.

³ Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (Estácio FMJ-CE).

⁴ Acadêmica de Medicina na Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte. Ceará, Brasil. thailinemilk2@gmail.com;

⁵ Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, ESTÁCIO/Juazeiro, Brasil;

⁶ Médica pela Universidade Federal do Cariri – UFCA. andrezzaalobo3@gmail.com;

⁷ Médica pelo Centro Universitário CESMAC. Juliabadra@hotmail.com.

Therapeutic Approaches in Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review

Abstract: The objective was to carry out a systematic review of the literature on the repercussions of therapies in the pharmacological, surgical and alternative scopes for patients affected by Eisenmenger syndrome (ES). Methodology: We performed a systematic search in the PubMed and Scopus electronic databases to select published articles on therapeutic indications for patients with Eisenmenger syndrome (ES), following the items of the Guidelines for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Results: We identified 497 works in the searched databases (109 from PubMed, 388 from Scopus). After exclusion by title and abstract, 58 articles were selected for full-text analysis. In the end, 22 articles were elected as relevant to compose the qualitative synthesis. Conclusion: Phosphodiesterase inhibitors were effective in combination therapies. The endothelin receptor antagonist was well tolerated in patients with a mild stage of the pathology, as well as in individuals with SE and SD. Preliminary data indicate that prostacyclin analogues have a high predictive potential of PAH manifestation. Regarding the perspective of surgical intervention in the treatment of ES, there was a need for further studies.

Keywords: Therapeutic Approaches. Eisenmenger syndrome. Systematic review.

Introdução

A síndrome de Eisenmenger (SE) mostra-se como a forma mais avançada e severa da hipertensão arterial pulmonar. De acordo com Elshafay et al., (2017), essa complicação abrange os defeitos intra e extracardíacos, como Defeitos do Septo Atrial (DSAs) e Defeitos do Septo Ventricular (DSVs), os quais iniciam com o aparecimento de um *shunt* da direita para a esquerda, influenciando no padrão do fluxo sanguíneo nesse sentido especificado ou de forma bidirecional. Victor Eisenmenger relatou essa síndrome pela primeira vez em 1897 ao descrever sobre um jovem adulto com um quadro de cianose e dispneia, devido a um grande defeito do septo ventricular, que morreu de hemoptise maciça (ELSHAFAY et al., 2017).

Em 1958, Paul Hamilton Wood estabeleceu o complexo de Eisenmenger como hipertensão pulmonar (HP) em nível sistêmico devido a uma alta resistência vascular pulmonar com desvio reverso ou bidirecional através de um defeito no septo ventricular e originou o termo “síndrome de Eisenmenger” (WOOD, 1958). Na pesquisa de Beghetti e Galiè (2009), afirma-se que aproximadamente 50% de todos os pacientes com grandes DSVs não reparados, cerca de 10% dos grandes DSAs não reparados, e quase todos os pacientes com transtornos

truncus arteriosus estão em risco de desenvolver essa síndrome e apresentar sintomas característicos, como: tontura, fadiga, síncope e dispneias. Ademais, como se afirma em Zuckermann et al., (2011), p.13, a síndrome de Eisenmenger provoca uma elevação da resistência arterial pulmonar, tornando-a superior à resistência arterial, ocasionando um déficit na concentração de oxigênio no sangue arterial, gerando quadros de cianose.

Em conformidade com o estudo de Mebus et al., (2017), p.10, pacientes adultos com SE têm risco ampliado de comprometimento hepático em consequência do aumento da pressão venosa sistêmica, o fígado pode desenvolver congestão, fibrose ou cirrose. Além disso, a gravidez em pacientes com síndrome de Eisenmenger se apresenta como uma gestação de alto risco devido à baixa oxigenação, cianose e insuficiência cardíaca, que podem ser complicações manifestadas desde o segundo semestre (KATSURAHGI et al., 2019, p. 23).

Assim, vale salientar que de acordo com Chon et al., (2016), p.20, pacientes com síndrome de Eisenmenger apresentam resultados clínicos melhores do que indivíduos com hipertensão arterial pulmonar idiopática, porém a expectativa de vida dos pacientes com essa síndrome é bastante reduzida, ressaltando que essa enfermidade, como se afirma em Dimopoulos et al., (2009, p.10), afeta diretamente as taxas de morbidade, mortalidade e qualidade de vida das pessoas.

Paradoxalmente, pacientes adultos com SE apresentam adaptações fisiológicas benéficas do músculo esquelético e cardíaco, denotando uma sobrevida boa apesar da exposição à hipoxemia crônica e hemodinâmica cardiopulmonar adversa (BOWATER et al., 2016). Ademais, a sobrevida melhorada pode resultar da preservação da função do ventrículo direito, pois este pode não sofrer remodelação ‘normal’ ao nascimento e suportar a resistência vascular pulmonar elevada (MOCERI et al., 2015, p.4).

Conforme o trabalho de Kopec et al., (2012), p.34, o desenvolvimento da síndrome de Eisenmenger encontra-se relacionado com a elevação de endotelina plasmática. Esse peptídeo executa seus efeitos através da ativação de dois receptores de endotelina, denominados de ET-A e ET-B, promovendo a vasoconstrição e a proliferação das células musculares lisas e dos fibroblastos através dos receptores de endotelina nas artérias pulmonares.

As terapias convencionais podem abranger a digoxina que geralmente é usada para insuficiência cardíaca direita, os diuréticos que costumam ser empregados para alívio da congestão, e drogas antiarrítmicas, quando necessário (DEANFIELD, 2003). Em 40% dos pacientes com SE a oxigenoterapia pode ser considerada, e pode evidenciar menor dispneia e

menor percepção de fadiga dos membros, contribuindo para a capacidade funcional e recuperação da frequência cardíaca (GONZAGA et al., 2017, p.11).

Quanto ao tratamento direcionado para a síndrome de Eisenmenger, Garg et al., (2011), p.4, mostra que o único tratamento definitivo é o transplante de coração-pulmão ou transplante de pulmão com reparo cardíaco. No entanto, essa intervenção não se mostra acessível a todos os pacientes e o risco de mortalidade mantém-se alto. Diante disso, Cha et al., (2013), p.19, introduz que nas últimas décadas, ocorreu o desenvolvimento de novas classes de medicamentos para a hipertensão arterial pulmonar, como análogos de prostaciclina, inibidores da fosfodiesterase e antagonista do receptor de endotelina. Além disso, no experimento de Duffels et al., (2007), p.8, esses três tipos de drogas foram denominadas de medicação avançada, tornando-se bastante presentes nos estudos posteriores do tratamento da síndrome de Eisenmenger. Portanto, o presente artigo objetiva realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as repercussões das terapêuticas farmacológicas, cirúrgicas e alternativas para os pacientes acometidos pela síndrome de Eisenmenger (SE).

Metodologia

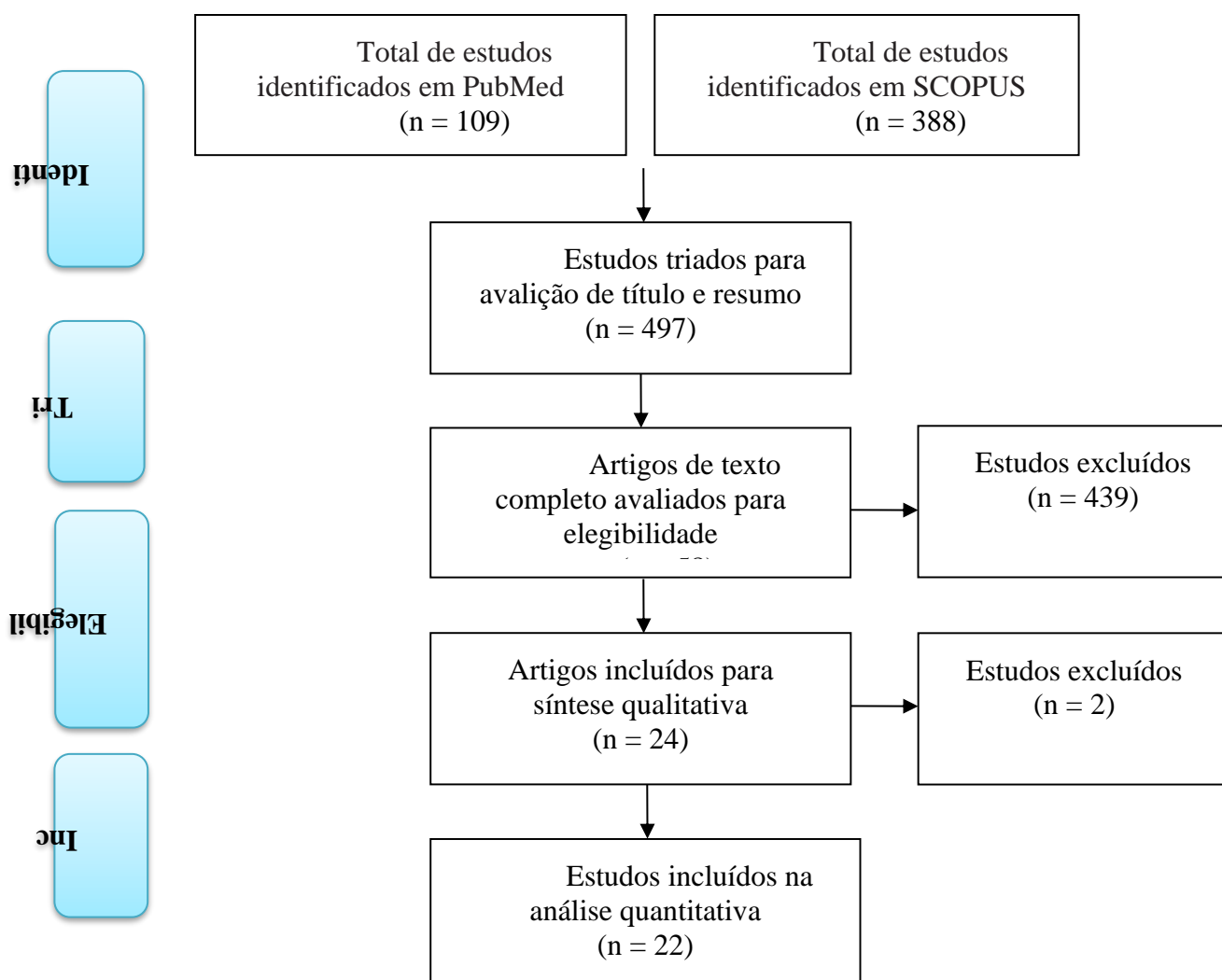
Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas (PubMed e SCOPUS) para selecionar estudos publicados sobre as indicações terapêuticas indicadas para pacientes acometidos pela síndrome de Eisenmenger (SE), seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Havia dois revisores independentes e um terceiro revisor consultado em casos de artigos de interesse conflitante. Foram aplicadas as palavras-chave: "Eisenmenger syndrome" AND "Therapy". Nas nossas pesquisas não foram impostas restrições de idioma e tempo.

Os critérios de inclusão de estudos foram: (1) Artigos clássicos (2) Estudos clínicos controlados (3) Estudos comparativos (4) Estudos controlados randomizados. Estudos com vieses metodológicos e resultados conflitantes foram excluídos na presente revisão sistemática. Foram extraídos os dados relacionados às terapias farmacológicas, às intervenções cirúrgicas e às terapias alternativas. O desfecho primário foi analisar as repercussões das intervenções terapêuticas para os pacientes acometidos pela síndrome de Eisenmenger (SE).

Resultados

Inicialmente foram identificados 497 trabalhos nas bases pesquisadas (109 do PubMed, 388 do Scopus). Após exclusão por título e resumo foram selecionados 58 artigos para análise em texto completo. Ao final, 22 artigos foram eleitos como relevantes para compor a síntese qualitativa do presente trabalho (figura 1). Fazem parte dessa revisão sistemática artigos que abordam aspectos farmacológicos dos antagonistas do receptor de endotelina, dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5, da combinação de princípios ativos, das derivadas de prostaciclina, assim como aspectos das intervenções cirúrgicas e das terapias alternativas para a síndrome de Eisenmenger (SE). As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Figura 1.



Fonte: Dados do estudo.

Figura 1. Fluxograma síntese da estratégia de busca por estudos. Adapted from Moher et al. (doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097) ©2009, under terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode).

FONTE: Autores, 2022.

Quadro 1. Síntese dos artigos selecionados

AUTOR E ANO	REVISTA	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Zuckerman et al., 2011	The American Journal of Cardiology	Analisar o efeito do Ambisetrana na terapia de hipertensão pulmonar arterial na SE.	Coleta de dados de pacientes com ES, antes e depois da iniciação do Ambisetrana e comparação dos dados de performance por meio de métodos estatísticos.	Os pacientes tratados com o Ambisetrana apresentaram evolução da capacidade de exercício físico, hemodinâmica e estabilidade de SaO ₂ .	Ambisetrana mostrou ser seguro e bem tolerado pelos pacientes, além de melhorar, à curto prazo, a capacidade de exercício.
Zhang et al., 2011	Heart (British Cardiac Society)	Investigar se o tratamento a longo prazo com o inibidor PDE5 melhora os parâmetros clínicos e hemodinâmicos de pacientes com SE.	84 pacientes com SE foram submetidos ao tratamento com 20 mg de Sildenafil oral três vezes ao dia. Os parâmetros hemodinâmicos de cada um deles foram coletados e comparados por meio de métodos estatísticos.	Parâmetro de capacidade de exercício elevou-se em 56 m, o gradiente SaO ₂ aumentou 2,4% e houve melhoras na pressão pulmonar arterial e na resistência vascular pulmonar.	Os 12 meses de tratamento oral com Sildenafil foram bem tolerados pelos pacientes com SE, os quais obtiveram melhoras nos parâmetros clínicos e hemodinâmicos.
Ting et al., 2011	Congenital Heart Disease	Avaliar a hipótese de a melhora da perfusão pulmonar por meio de um vasodilatador pulmonar, também melhoraria a eficiência ventilatória.	Pacientes com SE foram submetidos ao uso de Bosentan e Sildenafil com posterior coleta de dados dos parâmetros de capacidade de exercício físicos e comparação destes por meio Teste-t pareado.	O tratamento apresentou uma significativa redução na inclinação V _E /V _{CO2} e na taxa V _E /V _{CO2} e aumento no PETCO ₂ .	O uso de vasodilatadores pulmonares elevou os parâmetros de eficiência ventilatória durante o exercício físicos dos pacientes com SE analisados.
D'Alto et al., 2010	International Journal of Cardiology	Analisar os efeitos da adição do Sildenafil em pacientes com cardiopatias e na fisiologia da Síndrome de Eisenmenger após a falha do tratamento por Bosentan.	30 pacientes com cardiopatias tratados com Bosentan oral são submetidos ao uso oral Sildenafil três vezes ao dia em adição ao Bosentan, avaliando os parâmetros.	Todos os pacientes, após 6 meses de tratamento, toleraram a combinação e os parâmetros clínicos (6WMD e SaO ₂) e hemodinâmicos (FSP e RVP).	Após a falha do uso de Bosentan, a adição de Sildenafil mostrou-se bem tolerável e melhorou a capacidade física e parâmetros hemodinâmicos.

Rahman et al., 2014	Clinical Research in Cardiology	Avaliar o efeito do Bosentan a médio prazo em pacientes com SE na capacidade física, na função atrial e ventricular, e nos parâmetros hemodinâmicos.	40 pacientes foram submetidos à terapia por Bosentan durante 24 semanas e observou-se o desempenho dos parâmetros analisados em questão.	6MWD teve mediana de 382,5 m; o nível de NT-proBNP diminuiu de 527,5 para 369. Após 3 meses de terapia, o parâmetro de capacidade física 6MWD aumentou de 214 m para 272 m e a classe funcional da NYHA decresceu de IV para III.	Os pacientes em questão apresentaram com o Bosentan, melhoria na capacidade física e diminuição no nível NT-proBNP, não havendo uma mudança substancial na resistência pulmonar.
Bendayan et al., 2008	Respirology	Avaliar o potencial da combinação de prostaciclina e taladafil para o tratamento de hipertensão pulmonar arterial severa.	13 Pacientes com cardiopatias (2 deles com síndrome de Eisenmenger) foram submetidos a doses de Taladafil, entre 10 e 20mg diárias, uma vez ao dia, com posterior adição de prostaciclina.	Após 3 meses de terapia, o parâmetro de capacidade física 6MWD aumentou de 214 m para 272 m e a classe funcional da New York Heart Association decresceu de IV para III.	Embora o estudo tenha sido limitado, devido ao tamanho da amostra, a combinação Taladafil e Prostaciclina mostrou-se eficaz no tratamento de HAP severa.
Cha et al., 2013	The American Journal of Cardiology	Avaliar o efeito da terapia de Iloprost inalado na capacidade física, qualidade de vida de pacientes com SE.	18 pacientes com SE, classe funcional III ou IV foram recrutados. Avaliou-se o teste 6MWD, a qualidade de vida por meio do índice 12-Item Short Form Health Survey durante 24 semanas.	Houve avanços no 6WMD ($289,1 \pm 76,9$) m para $369,5 \pm 93,4$ m. No índice 12-Item houve melhora na saúde física e mental. performance do VD elevou-se ($0,80 \pm 0,31$ para $0,59 \pm 0,12$).	O Iloprost inalado possibilitou melhora significativa na capacidade física, nos índices de qualidade de vida e alguns parâmetros ecocardiográficos em pacientes com a SE.
Chon et al., 2016	Journal of Cardiology	Avaliar o efeito da terapia de Iloprost inalado em pacientes com SE.	11 pacientes com a síndrome associada a cardiopatias são submetidos por 48 semanas à terapia de Iloprost inalado. Avaliou-se os parâmetros 6WMD e SaO ₂ .	A RVP diminuiu de 42,5 para 36,5 mmHg, 6WMD ampliou de 310,6 m para 399,7 m e a SaO ₂ aumentou de 90,0% para 92,5%.	O tratamento a longo prazo com Iloprost inalado obteve resultados satisfatórios na terapia de pacientes com a SE.
Garg et al., 2011	Cardiology in the young	Observar o efeito de Sildenafil em pacientes com SE e comparar a eficácia nas cardiopatias Defeito do Septo Atrial (DSA) versus Defeito do Septo Ventricular (DSV).	22 pacientes (8 apresentavam Defeito do Septo Atrial e 14 Defeito do Septo Ventricular) foram submetidos ao tratamento de Sildenafil oral por 6 meses e monitorou-se os parâmetros ecocardiográficos e 6MWD.	Em todos os pacientes houve melhora nos parâmetros de capacidade física e de classe funcional da WHO. Os valores de pressão arterial pulmonar foram mais elevados nos casos de DSV.	Sildenafil mostrou-se eficaz e seguro em pacientes com SE, provocando uma melhora nos parâmetros funcionais, de capacidade física e hemodinâmicos sendo mais efetivos no quadro de DSV.
Kaya et al., 2012	Journal of Cardiac Failure	Analisar o efeito do tratamento a longo prazo em pacientes com SE e sua relação com sintomas	23 pacientes (6 apresentavam Defeito do Septo Atrial e 15 com Defeito do Septo Ventricular e 2 com Ductus Arterious)	A pressão arterial pulmonar sistólica diminuiu de 118 ± 22 para 111 ± 19 mmHg, 6WMD elevou-se (286 ± 129) m para (395 ± 120) m e a SaO ₂	O tratamento de 2 anos com Bosentan em pacientes portadores da SE mostrou-se eficaz, em especial na função ventricular

		benéficos a estes.	foram submetidos ao tratamento de Bosentan por 24 ± 9 meses.	aumentou de (84,6 ± 6,5) % para (88 ± 3,9) %.	direita e na evolução dos parâmetros clínicos e hemodinâmicos.
Poterucha et al., 2015	Congenital Heart Disease	Analisar de forma retrospectiva pacientes com um único ventrículo sobrevivem e podem desenvolver SE.	Coleta de dados no Mayo Clinic de 1984 a 2004 de pacientes que apresentava um único ventrículo. Logo após, comparou-se os dados entre pacientes com SE e Estenose pulmonar.	A idade média de óbito entre os pacientes foi de 55 anos; a sobrevivência de transplantes livre aos 50 anos foi de 63%; 2/3 dos pacientes preservaram a classe funcional NYA e a maioria dos pacientes sobreviveram na quinta década, com o fenótipo DILV com estenose pulmonar.	Pacientes selecionados com um único ventrículo podem sobreviver até a oitava década, tendo em vista uma boa gestão médica. DILV/estenose pulmonar mostrou-se como um fenótipo ideal para a sobrevivência, porém reconhece a necessidade de estudos mais concretos para confirmação.
Sun et al., 2013	The Journal of Clinical Pharmacology	Estudar o impacto do uso a longo prazo de Sildenafil na sobrevivência de pacientes com SE.	121 pacientes foram convocados e divididos em dois grupos (68 no grupo convencional e 53 no grupo de uso de Sildenafil). Ao final de 3-4 meses, 29 pacientes foram reavaliados, após a terapia de Sildenafil.	Houve mortalidade de 15 pacientes, sendo 11 do grupo convencional. A taxa de sobrevivência no de 1 ano e 3 anos foram 97% e 95,2% para o grupo medicado e 90,6 e 82,9 para o convencional.	A análise multivariada mostrou que a terapia com Sildenafil, a classe funcional e a pressão arterial pulmonar foi independente à sobrevida, mostrando que o tratamento em questão melhorou os parâmetros avaliados em pacientes com SE.
Willians et al., 2011	Congenital Heart Disease	Comparar a resposta dos pacientes com SE leve e severa após a iniciação do tratamento com Bosentan.	24 Pacientes definidos com simples (11) e complexos (13) foram submetidos ao uso de Bosentan e o monitoramento de parâmetros como 6WMD, Consumo máximo de oxigênio (CMO) no período de 38 ± 14 meses.	O grupo simples mudou o 6WMD de (274 ± 135) m para (326 ± 106) m e o CMO de (13,4 ± 3,8) para (17 ± 6). O grupo complexo alterou o 6WMD de (332 ± 51) m para (364 ± 109) m e o CMO de (12,7 ± 2,3) para (15 ± 2,2).	Tratamento com Bosentan mostra-se eficaz e seguro tanto no tratamento de pacientes com SE leve quanto severa.
Diller et al., 2008	Circulation	Especular e avaliar que a deficiência de células progenitoras circulantes, contribui para disfunção endotelial e progressão da HAP em pacientes com SE.	Reuniu-se 41 pacientes com síndrome de Eisenmenger, dos quais 13 com síndrome de Down e 55 com hipertensão arterial pulmonar e 47 saudáveis. Por meio de uma citometria de fluxo quantificou-se as células endoteliais progenitoras.	O número de células circulantes foi baixo em pacientes com a SE, sendo o número de células ainda menor, quando apresentava SD. Percebeu-se uma correlação entre a quantidade de células progenitoras entre a classe funcional, o teste 6WMD e parâmetros hemodinâmicos.	A redução de células circulantes encontra-se associados a 2 formas de HAP, além de exibir níveis elevados de mediadores inflamatórios. O tratamento com Sildenafil pode representar uma alternativa farmacológica, a

					fim de aumentar o número de células circulantes a longo prazo.
Berger et al., 2010	International Journal of Cardiology	Comparar o efeito do Bosentan e placebo em dois subgrupos: um com pacientes portadores do Defeito do Septo Atrial e o segundo com pacientes portadores do Defeito do Septo Ventricular ou ambos os defeitos.	54 pacientes (13 com ASD 36 com VSD e 5 com ambos os defeitos) foram submetidos a 62,5 mg de Bosentan e do placebo por 4 semanas. Após a terapia, parâmetros hemodinâmicos e de capacidade física dos pacientes foram monitorados.	O placebo corrigido resultou numa RVP de $-544 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$, $-436,4 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$, respectivamente para os subgrupos de ASD e VSD. O 6MWD foi similar para ambos os dois grupos e não houve alterações na SaO ₂ .	O melhoramento na capacidade física foi perceptível nos dois subgrupos, demonstrando que o tratamento específico se mostrou eficaz na SE, independentemente da localização do defeito.
Kashani et al., 2014	Journal of Cardiology	Avaliar os efeitos da Citrulina em pacientes com SE.	25 pacientes foram submetidos ao uso de 1g L-Citrulina Malato, 3 vezes ao dia, durante duas semanas. Parâmetros de capacidade física e o nível BNP foram monitorados.	O 6MWD aumentou em 44 m ($p=0,005$); o valor de pressão arterial pulmonar diminuiu de 83,34 mmHg para 79,1 mmHg ($p=0,01$). Todos os parâmetros de qualidade de vida foram ampliados, exceto o limite de saúde física e emocional ($p>0,05$).	L-Citrulina Malato mostrou-se como uma terapia eficaz no tratamento da SE, ocasionando uma redução da hipertensão arterial pulmonar média.
Diller et al., 2013	International Journal of Cardiology	Examinar a eficácia Terapia por Segmentação de Doença (DTT) a longo prazo em pacientes com SE.	Todos os adultos com a síndrome tratados pela DTT foram incluídos e parâmetros como: Saturação arterial de oxigênio sistêmica e 6MWD foram monitorados de forma retrospectiva.	Houve uma melhora na capacidade física dos pacientes. SaO ₂ sistêmica tanto em repouso, quando em exercício elevou-se, sendo o efeito mais pronunciado em pacientes, com saturações reduzidas em repouso.	DTT elevou a capacidade física dos pacientes, obtendo uma resposta típica a curto prazo e mantida a longo prazo. Contudo, 1 em cada 5 pacientes necessitaram de escalção de DTT devido a deterioração sintomática.
Tay et al., 2011	International Journal of Cardiology	Avaliar os impactos da terapia com Sildenafil no índice de qualidade de vida (QoL) de pacientes com SE.	Pacientes com ES, pertencentes a classe III, de acordo com New York Heart Association foram recrutados em um estudo de avaliação da eficácia e segurança de Sildenafil oral. Para monitorá-los utilizou-se o 6MWD e CAMPHOR.	Após 3 meses de terapia, todos os pacientes evoluíram para a Classe II, 6MWD foi de $(347.3 \pm 80.7) \text{ m}$ para $(392.5 \pm 82.0) \text{ m}$, ($p=0.002$). O escore final no CAMPHOR, elevou-se de 27.6 ± 10.5 para 15.8 ± 10.4 ; ($p=0.002$).	Sildenafil oral foi bem tolerado e contribui significativamente na melhora do índice de qualidade de vida, por meio do questionário CAMPHOR, bem como da capacidade de exercício físico.
Kopec et al., 2012	Heart, Lung & Circulation	Avaliar o impacto da transição entre a terapia com	Grupos de sete pacientes foram submetidos à transição de terapia	Observou-se incremento na massa e fração de injeção do VE, além do fluxo	Após a transição de terapias, os pacientes com SE revelaram uma

		Sitaxsetan para Bosentan na capacidade de exercício e cardiocirculatória de pacientes com SE.	e foram monitorados por intermédio do teste 6MWD, ressonância magnética para acesso dos átrios e ventrículos esquerdos, fração de volume e ejeção além do fluxo pulmonar.	pulmonar. 6MWD foi de 435m para 474m; ($p=0.02$). SaO_2 , e níveis de ET-1 e elevaram-se e níveis de NTproBNP reduziram.	melhora na capacidade de exercício e elevados níveis de NT-1, decorrente do possível aumento fração de ejeção ventricular esquerda e FSP.
Duffels et al., 2007	Congenital Heart Disease	Descrever o efeito a médio prazo do tratamento da hipertensão arterial pulmonar através de tipos de medicação avançada.	15 pacientes com SE apresentando algum defeito relacionado à HAP foram expostos a diferentes tipos de medicação (Prostaciclina intravenosa, ARE ou inibidor da PD5 em um período médio de 2,5 anos.	Após 23, a pressão arterial pulmonar média $53 \pm 24 - 49 \pm 17$ mmHg, $P=0.3$ e resistência vascular pulmonar ($770 \pm 1090-650 \pm 444$ dynes s/cm5, $P=0.7$) não se mostraram tão alteradas.	A utilização da medicação avançada é utilizável, especialmente para estabilizar a situação da doença. Os pacientes mais jovens obtiveram melhoras no teste 6MWD.
Duffels et al., 2009	International Journal of Cardiology	Avaliar o efeito do Bosentan no tratamento de pacientes com SD e SE.	24 pacientes com SD foram submetidos ao tratamento de Bosentan, cuja média de idade era de 38 anos. Monitorou-se o teste 6MWD, Ecocardiografia Doppler e questionários de qualidade de vida.	A terapia promoveu o aumento d teste 6 MWD (377m vs. 414 m, $p=0.001$), diminuição da RVP (28 vs. 22, $P=0.01$), e o aumento FSP (2.6 vs. 3.5 L/min, $p=0.01$). O uso do Sildenafil elevou 6MWD (21 vs. 8 m, $P=0.48$) e a SaO_2 (2.9 vs. -1.8%, $p=0.01$).	A terapia de Bosentana pode ser bastante útil para pacientes com SD, o qual mostrou-se ser seguro e tolerável. Os efeitos do tratamento em questão não devem ser desviados da terapia de pacientes com SE sem SD.
Iversen et al., 2010	European Heart Journal	Analisar o efeito combinado do Bosentan e Sildenafil na terapia da SE.	21 pacientes com SE foram submetidos por 9 meses ao tratamento com Bosentan. Após 3 meses o placebo e Sildenafil foram adicionados, mensurando em seguida os parâmetros.	O teste 6MWD aumentou de 296m para 325m ($p<0.05$) após 12 semanas. Após 26 e 52 semanas de tratamento, 6MWD foi de 276m ($n=15$, $p=0.6$) e 287m ($n=7$, $p=0.3$), respectivamente.	Bosentan melhorou os parâmetros de capacidade física, FSP e RVP. Na adição do Sildenafil não houve elevação do teste 6MWD, porém a SaO_2 em repouso dos pacientes obteve melhoras.

Fonte: Dados do estudo.

Discussão

Tratamento com drogas antagonistas do receptor de endotelina

O Bosentan mostrou-se como um medicamento seguro e eficaz em boa parte das situações nas quais a terapia com esse antagonista do receptor de endotelina foi utilizada. No

estudo de Rahman et al., (2014) p.12, utilizou-se essa droga numa análise em médio prazo e os pacientes apresentaram uma melhora na capacidade física, tendo como base o teste da distância em seis minutos de caminhada (6MWD) e a redução do nível do Peptídeo Natriurético tipo B, o qual este figurou-se como um bom marcador biológico da atividade atrial e ventricular. Em Willians et al., (2011), p.10, a terapia com Bosentana levou em consideração a evolução da SE no organismo de cada paciente, sendo testado em indivíduos tanto em situações leves dessa complicação cardíaca, quanto em situações severas. Ao final do tratamento, em ambos os casos, a terapia com Bosentan mostrou-se bem tolerável e eficaz, sendo que para o grupo leve o aumento da distância no teste 6MWD aumentou em aproximadamente 19%, com a iniciação com Bosentana, enquanto no grupo com pacientes em situação complexa, o aumento foi de 9%, mostrando que em níveis avançados da síndrome, os resultados tendem a ser menos eficazes e evoluções de parâmetros de capacidade física mais lentos.

Ademais, o experimento de Berger et al., (2010), p.9, reuniu indivíduos em subgrupos de cardiopatias distintas (Defeito do Septo Atrial e Defeito do Septo Ventricular) com iniciação à terapia de Bosentana, juntamente ao placebo. O tratamento em questão mostrou-se satisfatório em um parâmetro pouco explorado nos trabalhos de Willians et al., (2011), p.3, e Rahman et al., (2014), a resistência vascular pulmonar, a qual sofreu uma redução de cerca de 20% para os dois subgrupos. Dessa maneira, a diminuição dessa variável revelou uma eficácia do Bosentana junto ao placebo no tratamento da hipertensão arterial pulmonar e introduziu a conclusão de que a eficácia do tratamento do antagonista em questão independe da localização do defeito. Em Kaya et al., (2012) os dois defeitos em questão, acrescidos de pacientes com ductus arterious foram tratados à longo prazo com Bosentana e o foco da melhora pautou-se em bons resultados da função ventricular direita, bem como do eixo biventricular.

A eficácia do Bosentana, bem como do Ambisentrana traduz-se pelo trabalho de Kopec et al., (2012), p.4, o qual afirma-se que o fato desses fármacos em serem antagonistas de ambos os receptores de endotelina (ET-A e ET-B) mostra-se como a característica principal da utilização desses medicamentos em larga escala no tratamento de hipertensão arterial pulmonar, diferentemente da droga Sitaxsetan, a qual devido aos quadros de lesão hepática fetal, recomendou-se a substituição desse fármaco. Nesse contexto, a transição do tratamento de Sitaxsetan para Bosentana comprovou melhoras significativas na fração de ejeção ventricular esquerda e melhora no fluxo pulmonar. Contudo, o trabalho de D'Alto et al., (2010), p.4, revelou no estudo experimental vigente que somente o uso de Bosentana oral não mostrou-se eficaz, tornando-se necessário a introdução de outro medicamento (Sildenafil), a fim de

combinar ambos os mecanismos de ação e promover a eficácia requerida nos parâmetros de capacidade física e hemodinâmicos da pesquisa em questão.

Tratamento com drogas inibidoras da fosfodiesterase tipo 5

O estudo realizado por D'Alto et al., (2010), p.3, foi imprescindível para demonstrar a eficácia do Sildenafil, um fármaco inibidor tipo 5 da fosfodiesterase, no tratamento da SE. A terapia com Sildenafil proposta pelo experimento de Sun et al., (2013) revelou a importância desse fármaco na sobrevivência dos pacientes perante as complicações causadas pelo avanço da SE. Nesse estudo, avaliou-se a mortalidade de indivíduos no grupo convencional, sem o tratamento com Sildenafil e no grupo com o uso do inibidor. Dos indivíduos que vieram a óbito, 73% deles pertenciam ao grupo convencional, enquanto 17% eram do grupo que iniciou a terapia, ressaltando a eficácia desse medicamento na contenção dos efeitos severos da síndrome de Eisenmenger, na elevação da performance de parâmetros clínicos e consequentemente, na sobrevivência dos pacientes. No contexto dos parâmetros, o trabalho de Zhang et al., (2011), p.5, explicita uma elevação de 2,4% na saturação sistêmica de oxigênio, além de melhora na pós-carga e consequente diminuição da resistência arterial pulmonar.

Além disso, o Sildenafil revelou-se eficaz não somente nos parâmetros hemodinâmicos, mas também nos índices de qualidade de vida, uma vez que na pesquisa de Tay et al., (2011), p.5, em apenas 3 meses do início da terapia, todos os pacientes evoluíram da classe funcional III para II, bem como obtiveram bons resultados no Questionário COMPHOR. Em um trabalho semelhante ao de Berger et al., (2010), Garg et al., (2011) analisou os mesmos dois subgrupos de pacientes com cardiopatias (Defeito do Septo Atrial e Defeito do Septo Ventricular), no entanto, com a terapia de Sildenafil oral. Ao final, os resultados obtidos apresentaram uma elevação na capacidade física e nos parâmetros hemodinâmicos em questão nos dois subgrupos, porém a terapia por Sildenafil oral provocou efeitos maiores nos pacientes que se encontravam com DSA, uma vez que esses pacientes foram mais responsivos ao tratamento. Assim, diferentemente da conclusão de Berger et al., (2010), a eficácia do Sildenafil depende da localização do defeito, quando comparados esses dois subgrupos.

Tratamento com drogas combinadas

A terapia combinada de drogas foi bastante recorrente no tratamento dos pacientes com a síndrome de Eisenmenger, a fim de promover uma potencialização dos efeitos dos fármacos, com o intuito de elevar a eficácia do tratamento. No estudo de Ting et al., (2011), a combinação entre Bosentana e Sildenafil provocou um aumento da eficiência ventilatória pulmonar durante o exercício físico nos indivíduos analisados. Contudo, no experimento de Iversen et al., (2010), p.6, o Sildenafil foi combinado com o Bosentana somente após três meses do início do tratamento, ocasionando uma melhora na saturação de oxigênio sistêmica. Assim, percebe-se que o efeito de um antagonista do receptor de endotelina apresentou-se potencializado pela introdução do inibidor da fosfodiesterase tipo 5.

Outrossim, Diller et al., (2008) e Duffels et al., (2009), p.5, apresentaram em seus experimentos pacientes acometidos por síndrome de Eisenmenger e síndrome de Down. Embora, Bosentana e Sildenafil não fossem utilizados de forma combinada, os efeitos destes nesses indivíduos revelaram-se bem toleráveis. Inclusive, em Duffels et al., (2009) a capacidade de exercício evidenciada pelo teste 6MWD elevou-se em cerca de 9,8% após 12 semanas da iniciação com Bosentana. Enquanto que em Diller et al., (2008), p.17, o uso de Sildenafil mostrou-se como uma alternativa para o aumento do número de células circulantes progenitoras e no tratamento da disfunção endotelial e progressão da hipertensão arterial pulmonar, tendo em vista que, em pacientes com síndrome de Down, o números desse tipo de células estavam bem reduzidos.

Tratamento com drogas derivadas da prostaciclina

A Prostaciclina e seus derivados apresentaram-se como fármacos eficazes e bem tolerados pelos pacientes com síndrome de Eisenmenger. Além do mais, a terapia com esses medicamentos revelou-se variada não somente nas vias de administração, mas também na interação medicamentosa. Diante disso, tem-se que em Bendayan et al., (2008), p.13, a combinação Taladafil e Prostaciclina confirmou resultados satisfatórios no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, elevando-se a distância percorrida no teste 6MWD em 27% e mudando o patamar da classe funcional NYHA de IV para III.

Nesse contexto, Cha et. al (2013) e Chon et al., (2016), p.18, estudaram os efeitos do Iloprost por via inalatória em pacientes com a síndrome em questão. No trabalho de Cha et al.,

(2013), numa terapia de 24 semanas, a performance miocárdica do ventrículo direito melhorou significativamente, cujos valores foram de $0,80 \pm 0,31$ para $0,59 \pm 0,12$ ($p=0,042$). Para Chon et al., (2016), em um experimento com o dobro de tempo do de Cha et al., (2013), p.15, a distância percorrida em 6 minutos e a saturação de oxigênio sistêmica elevou-se em 28,6% e 2,7% respectivamente após a introdução de Iloprost inalado, enquanto a resistência arterial pulmonar diminuiu 42,5 para 36,5 mmHg. Isso reforça o estudo complementar de Cha et al., (2013) e Chon et al., (2016), os quais em uma mesma terapia, estes puderam explorar inúmeros parâmetros clínicos dos pacientes estudados e ressaltar a importância da terapia vigente na hipertensão arterial pulmonar. Por fim, o Epirostenol revelou-se como um medicamento com características preditivas da hipertensão arterial pulmonar no estudo de D'Alto et al., (2010), relacionando-se diretamente com a vasorreatividade pulmonar.

Intervenções cirúrgicas

Diferentemente do uso de medicamentos, a abordagem cirúrgica em pacientes em síndrome de Eisenmenger, mostra-se como uma alternativa existente, porém questionável. Vale salientar que em Beghetti e Galiè (2009), p.22, afirma-se que o transplante de pulmão ou transplante de pulmão-coração são opções para a correção do defeito vigente em casos severos, contudo esses procedimentos apresentam um elevado risco de mortalidade durante o perioperatório. Isso deve-se principalmente à complexidade do procedimento e do prognóstico pós transplante, além da escassez de órgãos compatíveis, induzindo à introdução de terapias embasadas no uso de medicamentos citados anteriormente.

Poterucha et al., (2015), p.13, executou uma pesquisa com dados provenientes da Mayo Clinic de 1984 até 2004, os quais mostraram uma taxa de sobrevivência de 63% dos transplantes realizados em pacientes com 50 anos, ressaltando uma boa resposta dos indivíduos ao procedimento cirúrgico. Nesse contexto, a Septostomia apresenta-se como um procedimento considerado como um facilitador para a execução do transplante pulmonar, uma vez que mostrou resultados satisfatórios em pacientes com forame oval patente, elevando a sobrevida destes. É válido ressaltar que a Septostomia necessita atender alguns critérios, tendo em vista o risco de mortalidade pode chegar a 13%, especialmente em pacientes com alta resistência vascular pulmonar, baixo débito cardíaco e saturação de oxigênio menor que 80%.

Terapias alternativas

Em Kashani et al., (2014), p.20, a utilização de 1g de L-Citrulina Malato, 3 vezes ao dia, por 25 indivíduos, durante 2 semanas, proporcionou a redução do valor de pressão arterial pulmonar de 83,34 mmHg para 79,1 mmHg. ($p=0,01$), além da elevação da distância em 44 metros no teste de capacidade física.

Ademais, em uma forma de reafirmar a utilização dos fármacos apresentados no presente trabalho, Diller et al., (2013), p.19, estudou a terapia de direcionamento ao defeito (TDT), a qual recrutou dados estatísticos e clínicos de pacientes e introduziu medicamentos orais e parenterais, dependendo da complexidade de cada caso. Nesse sentido, a TDT da pesquisa iniciou-se com 62,5 mg de Bosentana, duas vezes ao dia, dobrando-se a dose após quatro semanas. Além disso, recomendou-se 20 mg de Sildenafil, três vezes ao dia, podendo aumentar para 50 mg caso o indivíduo não responda ao tratamento inicial. Ainda pela via oral, 5 mg de Ambisentrin e 100 mg de Sitaxsentan foram recomendados uma vez ao dia. Por fim, em pacientes com terapia oral máxima ou em estado descompensado, Prostaciclina inalada ou intravenosa apresentou-se como a melhor opção na TDT. Com isso, os pacientes em questão obtiveram bons resultados na saturação de oxigênio e na capacidade física, embora 1 em cada 5 indivíduos necessitasse de incremento da TDT, devido à deterioração sintomática.

Conclusão

Nesse contexto, os fármacos inibidores da fosfodiesterase mostraram-se eficazes em terapias combinadas. Constatou-se que Sildanafil elevou a eficácia, em apenas 9 meses, de um tratamento inicial à base de Bosentana. Além disso, o Taladafil, juntamente com Bosentana e Prostaciclina foram efetivos no tratamento de HAP severa. O antagonista do receptor de endotelina (Bosentana) mostrou-se presente em diversas terapias, sendo bem tolerado em pacientes com estágio leve da patologia, assim como em indivíduos que portadores de SE e SD.

Estudos iniciais demonstraram que análogos de Prostaciclina são eficazes quando administrados por via inalatória e apresentam um alto potencial preditivo da manifestação de HAP. Quanto aos procedimentos cirúrgicos, devido ao grande risco de morbidade e mortalidade, observa-se a necessidade de mais estudos relacionados à perspectiva de intervenção cirúrgica no tratamento da SE. Portanto, urge a necessidade de mais estudos

clínicos que avaliem o impactos das intervenções terapêuticas em pacientes acometidos pela síndrome de Eisenmenger (SE).

Referências

BEGHETTI, Maurice et al. Eisenmenger Syndrome. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 53, n. 9, p.733-740, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.025>.

BENDAYAN, Daniele et al. Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe

CHA, Kwang Soo et al. Effects of Inhaled Iloprost on Exercise Capacity, Quality of Life, and Cardiac Function in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease (the Eisenmenger Syndrome) (from the EIGER Study). **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 112, n. 11, p.1834-1839, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.003>.

CHON, Min Ku et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. **Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 69, n. 5, p.741-746, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.07.002>.

D'ALTO, Michele et al. Bosentan–sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 155, n. 3, p.378-382, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.051>.

DILLER, Gerhard-paul et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients With Eisenmenger Syndrome and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation**, [s.l.], v. 117, n. 23, p.3020-3030, 10 jun. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.769646>.

DUFFELS, Mariëlle G.j. et al. Down patients with Eisenmenger syndrome: Is bosentan treatment an option?. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 134, n. 3, p.378-383, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.025>.

DUFFELS, Mariëlle G.j. et al. Pulmonary arterial hypertension associated with a congenital heart defect: advanced medium-term medical treatment stabilizes clinical condition. **Congenital Heart Disease**, [s.l.], v. 2, n. 4, p.242-249, agosto 2007. doi: 10.1111/j.1747-0803.2007.00104.x.

ELSHAFAY, Abdelrahman et al. The Effect of Endothelin Receptor Antagonists in Patients with Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review. **American Journal Of Cardiovascular Drugs**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.93-102, 28 jun. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-017-0240-5>.

GARG, Naveen; TRIPATHY, Nishant; SINHA, Nakul. Comparative efficacy of sildenafil in Eisenmenger's syndrome secondary to atrial septal defect versus ventricular septal defect: a

cardiac catheterisation follow-up study. **Cardiology In The Young**, [s.l.], v. 21, n. 6, p.631-638, 8 jun. 2011. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1047951111000497>.

HU, Lei; TAN, Lin-hua; YE, Jing. Repair of Ventricular Septal Defect with Eisenmenger Syndrome After Bosentan Treatment. **Journal Of Cardiac Surgery**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.401-402, 10 mar. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.12325>.

IVERSEN, K. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 31, n. 9, p.1124-1131, 3 mar. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq011>.

KASHANI, Babak Sharif et al. Oral l-citrulline malate in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger Syndrome: A clinical trial. **Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 64, n. 3, p.231-235, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.01.003>.

KASHANI, Babak Sharif et al. Oral l-citrulline malate in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger Syndrome: A clinical trial. **Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 64, n. 3, p.231-235, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.01.003>.

KOPEĆ, Grzegorz et al. Changes in Exercise Capacity and Cardiac Performance in a Series of Patients with Eisenmenger's Syndrome Transitioned from Selective to Dual Endothelin Receptor Antagonist. **Heart, Lung And Circulation**, [s.l.], v. 21, n. 11, p.671-678, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2012.06.013>.

MOHER et al. The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

MUÑOZ S. I. S. et al. Revisão sistemática de literatura e metanálise: noções básicas sobre seu desenho, interpretação e aplicação na área da saúde. In: Anais do 8º Simpósio Brasileiro de Comunicação em Enfermagem; 2002, nov 6-11; São Paulo, Brasil [CD- ROM]. São Paulo:Universidade de São Paulo; 2002

POTERUCHA, Joseph T et al. Survival and outcomes of patients with unoperated single ventricle. **Heart**, [s.l.], v. 102, n. 3, p.216-222, 23 dez. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308440>.

pulmonary arterial hypertension: A pilot study. **Respirology**, [s.l.], v. 13, n. 6, p.916-918, novembro 2008. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01176.x.

RAHMAN, Mohamed Y. Abd El et al. Effect of bosentan therapy on ventricular and atrial function in adults with Eisenmenger syndrome. A prospective, multicenter study using conventional and Speckle tracking echocardiography. **Clinical Research In Cardiology**, [s.l.], v. 103, n. 9, p.701-710, 30 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-014-0703-5>.

SUN, Yun-juan et al. Impact of Sildenafil on Survival of Patients With Eisenmenger Syndrome. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 53, n. 6, p.611-618, 30 mar. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.78>.

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 31, supl. 2, p. S17-S23, ago. 2005 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132005000800005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 26 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000800005>

WILLIAMS, Ryan et al. Efficacy and Safety of Bosentan in Adults with Simple and Complex Eisenmenger's Syndrome. **Congenital Heart Disease**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.12-15, 21 dez. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00606.x>.

ZHANG, Z.-n. et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. **Heart**, [s.l.], v. 97, n. 22, p.1876-1881, 21 set. 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300344>.

ZUCKERMAN, Warren A. et al. Ambrisentan for Pulmonary Arterial Hypertension Due to Congenital Heart Disease. **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 107, n. 9, p.1381-1385, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.051>.

EISENMENGER, Victor. Die angeborene Defect der Kammerscheidewand des Hertzen. **Z Klin Med Suppl**, [s.l.], v. 32, p.1-28, 1897.

WOOD, P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. **Br Med J**, [s.l.], v. 2, n. 5099, p.755-762, 27 set. 1958. Br Med J.

KATSURAHGI, Shinji et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with Eisenmenger syndrome. **Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.183-187, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.002>.

MEBUS, Siegrun et al. Non-invasive assessment of liver changes in Eisenmenger patients. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 249, p.140-144, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.029>.

BOWATER, S.e. et al. Assessment of the Physiological Adaptations to Chronic Hypoxemia in Eisenmenger Syndrome. **Congenital Heart Disease**, [s.l.], v. 11, n. 4, p.341-347, 19 maio 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/chd.12373>.

MOCERI, Pamela et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 179, p.455-460, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.100>.

DEANFIELD, J. Management of Grown Up Congenital Heart Disease. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 24, n. 11, p.1035-1084, jun. 2003. Oxford University Press (OUP). [http://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00131-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00131-3).

GONZAGA, Laion R.a et al. Effects of acute oxygen supplementation on functional capacity and heart rate recovery in Eisenmenger syndrome. **International Journal Of Cardiology**,

[s.l.], v. 231, p.110-114, mar. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.025>.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

RIBEIRO, Caroline de Almeida Cabral; SÁ, Felipe Bandeira de; FIGUEIREDO, Mabel Maria Sousa; LEITE, Thailine Francis; BEZERRA, David Pereira; RODRIGUES, Andrezza Lôbo; ALVES, Júlia Badra Nogueira . Abordagens Terapêuticas na Síndrome de Eisenmenger: Uma Revisão Sistemática. **Id on Line Rev. Psic.**, Outubro/2022, vol.16, n.63, p. 439-457, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 19/09/2022;
Aceito 03/10/2022;
Publicado em: 30/10/2022.