

## Resposta Pressórica de Pacientes com Miocardiopatia Chagásica ante o Uso do Sildenafil

*Pressure Response in Chagasic Cardiomyopathy Patients after Using Sildenafil*

Rodrigo Abensur Athanazio, Daniel Meira Freitas, Daniela Batista de Almeida, Nei Dantas, Francisco Reis

Universidade Federal da Bahia – Salvador, BA

### Resumo

**Objetivo:** Verificar o efeito do sildenafil na pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) de indivíduos portadores de miocardiopatia chagásica (MCC) e de disfunção ventricular sistólica grave (FE<40%) submetidos à atividade física.

**Métodos:** Foram avaliados 12 homens com fração de ejeção<40% e MCC confirmada por sorologia. Foi realizado o Teste de 6 minutos (T6M) antes e após a ingestão de sildenafil 50 mg, com intervalo de 30 minutos. Antes e depois de cada T6M aferiram-se a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Para análise estatística, o estudo foi dividido em 4 etapas: Antes do T6M realizado antes do Sildenafil (T1); após o T6M, antes do Sildenafil (T2); após o sildenafil, antes do T6M (T3); após o Sildenafil, após o T6M (T4).

**Resultados:** A idade dos participantes variou entre 47 e 68 anos ( $57,6 \pm 6,4$ ). PAS e PAD após o T6M e uso do sildenafil (T4) mostraram-se menores do que antes do fármaco (T2):  $134,2 \pm 15,1$  versus  $125,5 \pm 14,0$  e  $88,4 \pm 12,4$  versus  $83,0 \pm 10,8$ , respectivamente. Nenhum indivíduo referiu sintomas durante a realização do T6M. Não houve diferença na distância total percorrida no T6M antes e depois do uso do sildenafil ( $487,5 \pm 15,22$  versus  $505,3 \pm 18,45$  metros, respectivamente) –  $p=0,056$ , e na FC (antes sildenafil  $75,5 \pm 8,79$  e  $96,8 \pm 10,36$  bpm e após  $77,1 \pm 9,81$  e  $96,1 \pm 12,97$  bpm).

**Conclusão:** Observou-se significativa diminuição da PA após atividade física sob uso do sildenafil. Entretanto, durante o Teste de 6 minutos, não foram relatados sintomas pelos pacientes, sugerindo, então, que esse efeito parece não ser suficiente para causar manifestações clínicas entre os portadores de MCC e insuficiência cardíaca.

**Palavras-chave:** Baixo débito cardíaco, doença de Chagas, sildenafil, cardiomiopatia chagásica.

### Summary

**Objective:** To accurately verify the effect of Sildenafil on blood pressure (BP) and heart rate (HR) in individuals with Chagasic myocardial pathology (CMC) and severe systolic ventricular dysfunction (EF<40%) submitted to physical activity.

**Methods:** Twelve men with ejection fractions <40% and CMC confirmed by a serological test were assessed. The six-minute walk test (6MWT) was performed before and after administration of 50 mg of Sildenafil, with a 30 minute interval. Heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure were taken and compared before and after each 6MWT. For statistical analysis purposes, the study was divided into four stages: before the 6MWT and administration of Sildenafil (S1); after the 6MWT but before the administration of Sildenafil (S2); after the administration of Sildenafil but before the 6MWT (S3); and after the administration of Sildenafil and the 6MWT (S4).

**Results:** Participant ages ranged from 47 to 68 years ( $57.6 \pm 6.4$ ). SBP and DBP after the 6MWT and the administration of Sildenafil (S4) were lower than before taking the drug (S2):  $134.2 \pm 15.1$  versus  $125.5 \pm 14.0$  and  $88.4 \pm 12.4$  versus  $83.0 \pm 10.8$ , respectively. None of the patients reported any symptoms during the 6MWT. There were no differences in the distances walked during the 6MWT before or after taking Sildenafil ( $487.5 \pm 15.22$  versus  $505.3 \pm 18.45$  meters, respectively) –  $p=0.056$ , or in HR (before Sildenafil  $75.5 \pm 8.79$  and  $96.8 \pm 10.36$  bpm and after  $77.1 \pm 9.81$  and  $96.1 \pm 12.97$  bpm).

**Conclusion:** Based on these results, it can be concluded that both prediction equations significantly overestimated HRmax measured during maximal GXT in Brazilian elderly women, a finding that may have important implications when prescribing exercise intensity for this population. In addition, HRmax was inversely related to the volunteers' age, suggesting that the chronotropic reserve continues to decline after age 60.

**Key words:** Cardiac output, low; Chagas disease; sildenafil; Chagas cardiomyopathy.

### Introdução

Com base nos dados dos estudos nacionais sobre a epidemiologia da disfunção erétil (DE), estima-se que

atualmente no Brasil cerca de 25 milhões de homens com mais de 18 anos sofram de algum grau de DE, e que 11,3 milhões tenham disfunção moderada a grave. Essa prevalência encontra-se muito maior em pacientes portadores de insuficiência cardíaca em razão de particularidades como disfunção endotelial, baixo débito cardíaco, uso de medicamentos que levam a impotência sexual e maior predisposição a eventos tromboembólicos<sup>1</sup>.

Recentemente, uma classe nova de agentes denominados

**Correspondência:** Rodrigo Abensur Athanazio •

Rua Ceará 853/1503

41830-450 – Salvador, BA

E-mail: rathanazio@yahoo.com.br

Artigo recebido em 06/04/05; revisado recebido 23/08/06;

aceito em 24/11/06.

inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (nafil) vem se mostrando bastante eficaz no tratamento da DE na população em geral. Apesar de ser específico pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) mais relacionada à função sexual do que ao controle da pressão arterial sistêmica, estudos demonstraram redução discreta, porém estatisticamente significativa da pressão arterial com o uso do sildenafil. A associação com agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores pode trazer efeitos hipotensores sinérgicos colocando em risco a vida do paciente.

Na população com insuficiência cardíaca e suas características peculiares de baixo débito e uso de agentes com potencial efeito vasodilatador sinérgico fazem-se necessários estudos que mostrem não apenas eficácia, mas, sobretudo, segurança com o uso dos nafil<sup>2</sup>. Isso se torna ainda mais relevante quando se analisam certas características singulares de nossa população onde existe uma alta prevalência de portadores de miocardiopatia Chagásica que comumente apresentam alguns eventos específicos em relação à disfunção sistólica encontrada em outras etiologias da insuficiência cardíaca. Em pacientes chagásicos há maior frequência de alterações da condução elétrica cardíaca como bloqueio de ramo e atrioventricular, extra-sístoles e arritmias complexas como taquicardia ventricular.

Novos estudos têm demonstrado uma participação importante do óxido nítrico na fisiopatologia da miocardiopatia chagásica. A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* induz a expressão da iNOS que acarreta uma liberação acentuada de óxido nítrico, que em última análise desencadeia um processo inflamatório com destruição dos miócitos. Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 regulam a produção de óxido nítrico e podem, no futuro, servir como uma opção terapêutica para esses pacientes.

O objetivo do estudo é verificar agudamente o efeito hemodinâmico do sildenafil na pressão arterial e frequência cardíaca de portadores de miocardiopatia chagásica e disfunção ventricular grave submetidos à atividade física.

### Métodos

Foram incluídos no estudo pacientes do sexo masculino, acima de 18 anos, portadores de doença de chagas confirmado por ELISA ou imunofluorescência e portadores de insuficiência cardíaca sistólica com fração de ejeção menor que 40%, evidenciado por ecocardiograma pela fórmula de Simpson. Os pacientes não podiam fazer uso de nitrato, apresentar sintomatologia para doença coronariana isquêmica ou estar em classe funcional III ou IV da NYHA.

A coleta de dados da história clínica pregressa, sintomas atuais e tratamento foi realizada por meio de entrevista e revisão de prontuário. Foi aplicado questionário IIEF (*International Index of Erectile Dysfunction*) para avaliação de disfunção erétil. Todos os participantes do estudo tiveram frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica aferidos antes e após Teste de caminhada de 6 minutos (T6M), ao qual foram submetidos duas vezes. O T6M foi realizado segundo protocolo da *American Thoracic Association*<sup>3</sup>.

Após a realização do primeiro T6M<sup>3</sup>, receberam sildenafil via oral na dose de 50 mg, ficando em repouso por 30 minutos. Após esse período, eram submetidos ao segundo T6M.

Para análise estatística, o estudo foi dividido em quatro etapas: antes do T6M realizado antes do sildenafil (T1); após o T6M, antes do Sildenafil (T2); após o sildenafil, antes do T6M (T3); após o sildenafil, após o T6M (T4). Os dados foram comparados por meio do software SPSS. Utilizou-se teste Qui-quadrado para variáveis nominais e *t* Student para contínuas. Considerou-se estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

### Resultados

Foram incluídos 12 pacientes com média de idade de  $57,5 \pm 6,3$  anos. Em relação à raça, 25,0% eram brancos, 41,7% pardos e 33,3% negros. A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional I (91,7%). Entre os participantes do estudo, 75% apresentavam disfunção erétil segundo questionário IIEF. Em relação ao uso de medicamentos, 100% utilizavam inibidor da ECA, 66% digitálicos; 58%, diuréticos; 41%, betabloqueador; e 50%, antiarrítmico classe 3 (amiodarona).

Não houve diferença estatisticamente significativa na distância total percorrida no Teste de 6 minutos (T6M) antes e depois do uso do sildenafil ( $487,5 \pm 15,22$  versus  $505,3 \pm 18,45$  metros, respectivamente) –  $p = 0,056$  (Gráfico 1).

A média da pressão arterial sistólica antes do T6M e do uso do sildenafil (T1) foi de  $120,5 \pm 14,59$  mmHg. Houve aumento estatisticamente significativo na pressão arterial sistólica após o Teste de 6 minutos (T2),  $134,2 \pm 15,17$  –  $p = 0,002$ . O mesmo achado foi encontrado para a pressão arterial diastólica antes (T1) e após (T2) o T6M, ainda antes do uso do sildenafil ( $82,6 \pm 12,59$  versus  $88,4 \pm 12,41$  mmHg –  $p = 0,009$ ). O mesmo incremento da pressão arterial foi encontrado após o uso do sildenafil. Antes do Teste de 6 minutos e após o uso do sildenafil (T3) a pressão arterial sistólica e diastólica foi de  $113,6 \pm 13,37$  e  $78,5 \pm 13,94$  mmHg, respectivamente. Após o T6M e uso do medicamento (T4), os valores foram de  $125,2 \pm 14,09$  e  $83,0 \pm 10,87$  mmHg. O valor de “p” para a pressão arterial sistólica foi igual a 0,0004 e para a diastólica, de 0,04.

A frequência cardíaca também apresentou aumento significativo após o exercício. Os valores antes do fármaco foram de  $75,5 \pm 8,79$  e  $96,8 \pm 10,36$  bpm ( $p = 0,00005$ ) e após de  $77,1 \pm 9,81$  e  $96,1 \pm 12,97$  bpm ( $p = 0,0003$ ).

A variação do aumento ( $\Delta$ ) antes e após o uso do sildenafil, entretanto, não se mostrou diferente ( $p > 0,05$ ), tanto para a pressão arterial sistólica e diastólica como para a frequência cardíaca.

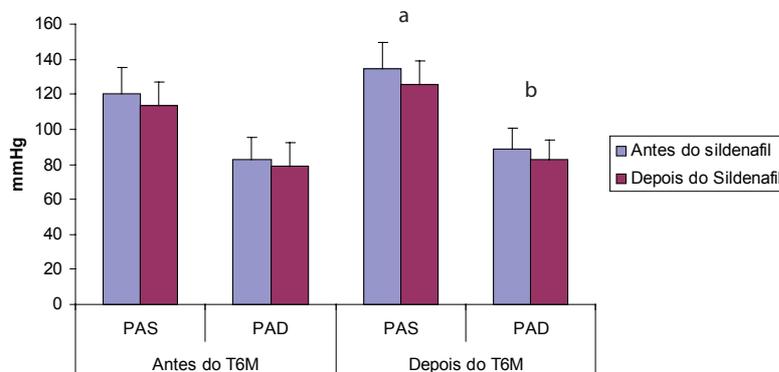
A comparação dos valores da pressão arterial e frequência cardíaca em relação à influência do sildenafil sobre esses parâmetros durante o Teste de caminhada de 6 minutos encontram-se na tabela 1. Diferença estatisticamente significativa foi encontrada apenas na queda da pressão arterial sistólica e diastólica após uso do sildenafil e do T6M (T2 e T4).

Nenhum paciente referiu sintomas durante a realização do estudo, apresentando boa tolerância ao T6M tanto antes como após uso do sildenafil.

### Discussão

A disfunção erétil não se constitui em uma doença que ponha em risco a vida do paciente. Entretanto, diferentes

## Comunicação Breve



**Gráfico 1** - Efeito agudo do sildenafil sobre a pressão arterial de pacientes chagásicos após Teste de 6 minutos. PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, T6M - Teste de 6 minutos. <sup>a</sup>p = 0,003; <sup>b</sup>p = 0,036

estudos mostram que a função sexual é um componente importante do cotidiano individual, um fator de qualidade de vida, um balizador da função e do status psíquico e individual, um fator de auto-estima, e um marcador precoce e significativo de uma série de outras doenças. Dessa forma, tratar a DE é uma maneira de melhorar a qualidade de vida do indivíduo, propiciando, aliás, estímulo como auxílio do tratamento da doença de base<sup>4</sup>.

O sildenafil é um inibidor preferencial da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) que se concentra na genitália masculina e feminina. Apesar da PDE5 estar difundida em toda a vasculatura sistêmica, outras fosfodiesterases parecem exercer efeito mais importante no metabolismo do GMPc e, conseqüentemente, na pressão arterial sistêmica. O sildenafil tem afinidade cerca de cem vezes maior do que os tipos 1, 2, 3 e 4 da fosfodiesterase. Essa relação é importante, visto que a PDE3 está envolvida na contratilidade cardíaca. Sildenafil produz redução discreta e transitória da pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica. Porém, pode ter efeitos catastróficos quando associado a outras classes de anti-hipertensivos como os nitratos, quando a produção de GMPc aumenta drasticamente, causando hipotensão severa<sup>5</sup>.

Em nosso estudo, o efeito do sildenafil mostrou redução na pressão arterial sistêmica tanto antes como após o Teste de 6 minutos; entretanto, uma queda estatisticamente significativa foi observada apenas após o esforço físico. Tal alteração, contudo, não foi acompanhada de sintomatologia. A frequência cardíaca mostrou-se inalterada sob efeito

do inibidor da fosfodiesterase tipo 5. O gasto energético relacionado ao ato sexual já foi demonstrado em diversos estudos, sendo comparado a uma atividade física de moderado a grande esforço. Apesar de a atividade sexual abranger outras dimensões que não apenas o aspecto físico, tais como questões emocionais, o Teste de 6 minutos é um modo capaz de simular o esforço físico do paciente durante uma relação sexual.

Segundo Cheitlin e cols.<sup>6</sup>, sildenafil produz redução discreta e transitória na pressão arterial sistólica (8 a 10 mmHg) e diastólica (5 a 6 mmHg), não sendo observados efeitos significativos na frequência cardíaca. Os efeitos hipotensores são independentes de doses e raramente causam efeito ortostáticos. Em voluntários normais, não houve alterações importantes no índice cardíaco até 12 horas após uma dose oral de sildenafil (100 a 200 mg).

Bocchi e cols.<sup>7</sup> realizaram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com 24 pacientes com ICC classes II, III e IV (NYHA), submetidos à caminhada de 6 minutos cerca de uma hora após ingestão de sildenafil ou placebo. Como resultado, observaram a redução da frequência cardíaca e da pressão arterial de repouso, com normalização desses parâmetros durante o exercício. Concluíram que a hipotensão durante atividade sexual é um efeito adverso improvável do sildenafil.

Em outro estudo, 35 pacientes com ICC e DE foram estudados e observou-se uma diminuição assintomática de 6±3 mmHg na pressão arterial dos indivíduos que fizeram uso do sildenafil, não ocorrendo hipotensão sintomática ou

**Tabela 1** - Efeito agudo do sildenafil sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de pacientes chagásicos após Teste de 6 minutos

	T1	T2	T3	T4
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120,5 ± 14,59	134,2 ± 15,17a	113,6 ± 13,37	125,2 ± 14,09a
Pressão arterial diastólica (mmHg)	82,5 ± 12,59	88,4 ± 12,21b	78,5 ± 13,94	83,0 ± 10,87b
Frequência cardíaca (bpm)	75,5 ± 8,79	96,8 ± 10,36	77,1 ± 9,81	96,1 ± 12,97

T1 - antes do T6M e antes do uso do sildenafil; T2 - depois do T6M e antes do uso do sildenafil; T3 - antes do T6M e depois do sildenafil; T4 - depois do T6M e após uso do sildenafil. <sup>a</sup>p = 0,003; <sup>b</sup>p = 0,036

outros efeitos adversos<sup>8</sup>. No trabalho realizado por Katz e cols.<sup>9</sup>, 60% (36/60) dos pacientes portadores de ICC que receberam sildenafil, e 48% (35/72) dos que receberam placebo desenvolveram efeitos adversos, incluindo cefaléia transitória, rubor facial e astenia. Entretanto, a incidência de eventos relacionados aos efeitos cardiovasculares foi baixa<sup>9</sup>.

A importância do estudo é comprovar que os mesmos efeitos do sildenafil, assim como sua magnitude sobre a pressão arterial e frequência cardíaca são comparáveis aos de outras populações com insuficiência cardíaca<sup>10</sup>. Nesses estudos, a maior parte dos pacientes era de portadores de doença hipertensiva e arterial coronariana. Em razão da alta prevalência de portadores de insuficiência cardíaca

por causa da miocardiopatia chagásica em nosso meio a confirmação desses dados é obrigatória para segurança desses pacientes. Neste estudo, observou-se significativa diminuição da PA após atividade física sob uso do sildenafil. Entretanto, durante o Teste de 6 minutos, não foram relatados sintomas pelos pacientes sugerindo, então, que esse efeito parece não ser suficiente para causar manifestações clínicas entre os portadores de MCC e IC. Novos estudos devem ser realizados para comprovar definitivamente a segurança do uso do sildenafil em pacientes com miocardiopatia chagásica.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

### Referências

1. Moreira ED Jr, Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*. 2001; 58: 583-8.
2. Conti CR, Pepine CJ, Wseeney M. Efficacy and safety of Sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (Suppl 5): 29C-34C.
3. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-17.
4. Althof S. The patient with erectile dysfunction psychological issues. *Nurse Pract*. 2000; (Suppl 1): 11-3.
5. Brinds RC, Kloner RA. Sildenafil in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92 (Suppl): 26M-36M.
6. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RC, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. Use of sildenafil citrate (Viagra®) in patients with cardiovascular disease: ACC/AHA Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 273-82.
7. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002; 106: 1097-103.
8. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (5): 514-20.
9. Katz SD. Potential role of type 5 phosphodiesterase inhibition in the treatment of congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2003; 9 (1): 9-15.
10. Piccirillo G, Nocco M, Lionetti M, Moisé A, Naso C, Marigliano V, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on cardiac repolarization and on autonomic control in subjects with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2002; 143: 703-10.