

Impacto do Sildenafil Sublingual na Hipertensão Pulmonar de Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Impact of Sublingual Sildenafil on Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Jr., Fernando Bacal, José de Lima Oliveira Jr., Ronaldo Honorato Barros Santos, Luiz Felipe Pinho Moreira, Christiano Pereira Silva, Sandrigo Mangini, Rodrigo Moreno Dias Carneiro, Alfredo Inácio Fiorelli, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração (InCor); Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão pulmonar (HP) é fator de mau prognóstico no pós-operatório de transplante cardíaco (TC) e, desta forma, o estudo do grau de reversibilidade a vasodilatadores é obrigatório durante avaliação pré-operatória.

Objetivo: Avaliar os efeitos hemodinâmicos pulmonares e sistêmicos do sildenafil como droga vasodilatadora durante o teste de reversibilidade da HP em candidatos a transplante cardíaco.

Métodos: Pacientes em fila para TC foram submetidos à medida de variáveis hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares antes e após a administração de 100mg dose única e sublingual de sildenafil, durante cateterização cardíaca direita.

Resultados: Quatorze pacientes (idade: 47 ± 12 anos, 71,4% homens) com insuficiência cardíaca avançada, Fração de Ejeção (FE) $25 \pm 7\%$, Classe Funcional (CF- NYHA) CF III - 6 e CF IV - 8, foram avaliados neste estudo. A administração aguda de sildenafil mostrou ser eficaz na redução das pressões sistólica ($62,4 \pm 12,1$ vs. $51,5 \pm 9,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) e média ($40,7 \pm 7,3$ vs. $33,8 \pm 7,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) da artéria pulmonar. Houve também uma redução significativa da resistência vascular pulmonar ($4,2 \pm 3$ vs. $2,0 \pm 0,9$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) e sistêmica ($22,9 \pm 6,8$ vs. $18,6 \pm 4,1$ Wood, IC=95%, $p < 0,05$), associada a uma elevação do débito cardíaco ($3,28 \pm 0,79$ vs. $4,12 \pm 1,12$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) sem, no entanto, interferir de maneira significativa na pressão arterial sistêmica ($87,8 \pm 8,2$ vs. $83,6 \pm 9,1$ mmHg, IC=95%, $p = 0,3$).

Conclusão: O sildenafil sublingual é uma alternativa eficaz e segura como droga vasodilatadora durante o teste de reversibilidade da HP em portadores de insuficiência cardíaca e em fila para transplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):122-126)

Palavras-chave: Vasodilatadores, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca.

Summary

Background: Pulmonary hypertension (PH) is a factor of poor prognosis in the postoperative period of heart transplant (HT) and thus, the study of the degree of reversibility to vasodilators is mandatory during the preoperative assessment.

Objective: To evaluate the pulmonary and systemic hemodynamic effects of sildenafil as a vasodilator during the PH reversibility test in patients that are candidates to HT.

Methods: Patients awaiting HT were submitted to the measurement of systemic and pulmonary hemodynamic variables before and after the administration of a single sublingual dose of 100 mg of sildenafil during right heart catheterization.

Results: Fourteen patients (age: 47 ± 12 years, 71.4% men) with advanced heart failure Ejection Fraction (EF) $25 \pm 7\%$, Functional Class (FC - NYHA) FC III - 6 and FC IV - 8, were evaluated in this study. The acute administration of sildenafil showed to be effective in decreasing the systolic (62.4 ± 12.1 vs. 51.5 ± 9.6 mmHg, CI=95%, $p < 0.05$) and mean (40.7 ± 7.3 vs. 33.8 ± 7.6 mmHg, CI=95%, $p < 0.05$) pressures of the pulmonary artery. There was also a significant decrease in the pulmonary (4.2 ± 3 vs. 2.0 ± 0.9 uWood, CI=95%, $p < 0.05$) and systemic vascular resistance (22.9 ± 6.8 vs. 18.6 ± 4.1 Wood, CI=95%, $p < 0.05$), associated to an increase in the cardiac output (3.28 ± 0.79 vs. 4.12 ± 1.12 uWood, CI=95%, $p < 0.05$) without, however, significantly interfering in the systemic arterial pressure (87.8 ± 8.2 vs. 83.6 ± 9.1 mmHg, CI=95%, $p = 0.3$).

Conclusion: The sublingual administration of sildenafil is an effective and safe alternative as a vasodilator during the PH reversibility test in patients with heart failure and awaiting a HT. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):116-120)

Key words: Vasodilator agents; hypertension, pulmonary; heart failure.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior •

Rua 5 - A, 93 / 203 - Setor Aeroporto - 74075-210 - Goiânia, GO - Brasil

E-mail: affreitasjr@cardiol.br

Artigo recebido em 15/01/08; revisado recebido em 19/05/08; aceite em 09/06/08.

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é sabidamente um fator de mau prognóstico em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica¹⁻⁵, aumentando a mortalidade no pós-operatório precoce de transplante cardíaco (TC) em decorrência da disfunção ventricular direita do enxerto transplantado³⁻⁹. Desta forma, todos os pacientes em avaliação pré-operatória para TC são, rotineiramente, submetidos ao estudo hemodinâmico do grau de HP, de maneira a estratificar o risco deste subgrupo.

Dependendo do grau de HP diagnosticado durante a cateterização cardíaca direita, determinados pacientes são submetidos ao Teste de Reatividade Vascular, o qual avalia a reversibilidade da HP a vasodilatadores, uma vez que o prognóstico pós TC de portadores de HP reversível é semelhante àqueles sem evidências de hipertensão pulmonar pré-operatória⁴⁻⁹.

Tradicionalmente, o vasodilatador mais comumente utilizado é o nitroprussiato de sódio, um vasodilatador arterial de ação rápida, baixo custo e fácil manuseio, mas com importante limitação em decorrência da hipotensão arterial que provoca^{8,10}. Esta limitação é particularmente relevante nestes pacientes uma vez que a pressão arterial sistólica sistêmica de portadores de insuficiência cardíaca (IC) avançada gira em torno de 90 a 100 mmHg, o que em diversas situações limita a aplicabilidade do fármaco ou até mesmo a realização do teste de reatividade vascular pulmonar.

O sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 (PDE-5), corriqueiramente utilizado no tratamento da disfunção erétil. Na última década, diversos estudos têm demonstrado benefícios do sildenafil no manejo terapêutico da HP idiopática ou associada a doenças do tecido conjuntivo sem, no entanto, provocar efeitos sistêmicos adversos^{11,12}. Em alguns trabalhos, já foram demonstrados os benefícios do uso crônico do sildenafil em pacientes com IC, seja tanto na redução da hipertensão pulmonar, quanto na melhoria da capacidade física^{1,13-16}.

Neste estudo, avaliaremos a responsividade vascular pulmonar e sistêmica à administração aguda de sildenafil em portadores de insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar que se encontram em fila para transplante cardíaco.

Métodos

O presente estudo foi aprovado previamente pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e todos os pacientes selecionados aceitaram participar do trabalho através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pacientes

Os pacientes deste estudo foram alocados sequencialmente a partir do ambulatório de insuficiência cardíaca e transplante do Instituto do Coração (InCor) de São Paulo. Todos esses pacientes eram portadores de insuficiência cardíaca em fase avançada e com indicação formal para TC de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão⁴ (ISHLT) e I Diretriz da Sociedade

Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco¹⁷, apesar da terapêutica padrão otimizada para IC crônica.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com IC descompensada, instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica < 90mmHg ou em uso de drogas endovenosas vasoativas), cardiomiopatia dilatada associada a shunts arteriovenosos, doença pulmonar obstrutiva crônica e tromboembolismo pulmonar, portadores de fibrilação atrial e aqueles com história de uso prévio de sildenafil, fenfluramina e nitratos nas últimas 24 horas.

Variáveis hemodinâmicas

No teste de reatividade vascular pulmonar, durante a cateterização cardíaca direita, foram avaliadas as seguintes variáveis hemodinâmicas: pressão sistólica e média da artéria pulmonar (PsAP e PmAP), pressão média do capilar pulmonar (PmCP), gradiente transpulmonar médio (GTPm), débito cardíaco (DC), resistência vascular pulmonar e sistêmica (RVP e RVS) e pressão arterial sistêmica média (PASm).

Delineamento do estudo

Os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos à cateterização cardíaca direita com medida das variáveis pulmonares e sistêmicas. Em seguida, foi administrado sildenafil para todos os pacientes, na dose única de 100mg via sublingual e, posteriormente, num intervalo de tempo de 60 minutos, nova determinação das variáveis hemodinâmicas.

O intervalo de tempo de 60 minutos equivale ao tempo de maior biodisponibilidade da droga e por isso foi considerado como *tempo ótimo* para avaliação do seu efeito¹⁸.

Análise estatística

Os dados hemodinâmicos foram comparados em dois tempos, antes e após a administração do fármaco. A análise estatística dos mesmos foi procedida através do Teste *T* de Students, com intervalo de confiança de 95%.

Resultados

A amostra foi composta por 14 pacientes com idade média de 47 ± 12 anos, sendo a maioria (71,4%) do sexo masculino. Todos eram portadores de história de insuficiência cardíaca superior a 12 meses e em fase avançada (FE: $25 \pm 7\%$, CF III - 6 e CF IV - 8, NYHA), além de hipertensão pulmonar (média da PsAP: $62,4 \pm 12,1$ mmHg). As etiologias das cardiomiopatias foram: isquêmica (4), chagásica (3), idiopática (3), hipertensiva (2) e periparto (2). Nenhum dos pacientes apresentava-se em descompensação cardíaca ou em uso de drogas endovenosas vasoativas, nitratos, fenfluramina e inibidores da PDE-5. As características basais da população estudada encontram-se na Tabela 1.

A administração aguda de sildenafil mostrou ser eficaz na redução das pressões sistólica ($62,4 \pm 12,1$ vs. $51,5 \pm 9,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) e média ($40,7 \pm 7,3$ vs. $33,8 \pm 7,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) da artéria pulmonar (Figura 1).

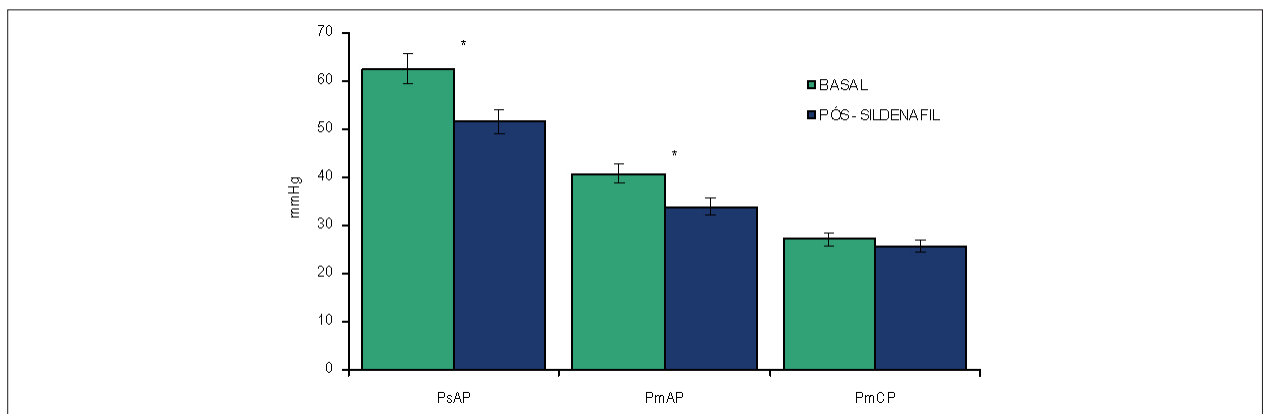


Fig. 1 - Efeito hemodinâmico do sildenafil na PsAP, PmAP e PmCP; * $p < 0,05$.

Tabela 1 – Características basais da população estudada

Variáveis	
Pacientes (n)	14
Idade média (anos)	47 ± 12
Sexo (M / F)	10 / 4
Classe Funcional (NYHA)	
III	6
IV	8
Fração de Ejeção (%)	25 ± 7
PsAP (mmHg)	62,4 ± 12,1
PmAP (mmHg)	40,7 ± 7,3
RVP (uWood)	4,2 ± 3
RVS (uWood)	22,9 ± 6,8
PmCP (mmHg)	27 ± 6,9
DCm (L/min.m ²)	3,28 ± 0,79
PAM	87,8 ± 8,2

PsAP - Pressão Sistólica da Arteria Pulmonar; PmAP - Pressão Média da Arteria Pulmonar; RVP - Resistência Vascular Pulmonar; RVS - Resistência Vascular Sistêmica; PmCP - Pressão Média do Capilar Pulmonar; DCm - Débito Cardíaco Médio; PAM - Pressão Arterial Média.

Este efeito hemodinâmico, porém, não foi observado sobre a pressão média do capilar pulmonar ($27 \pm 6,9$ vs. $25,6 \pm 8,2$ mmHg, IC=95%, $p=0,3$).

Outro achado foi a influência do sildenafil na redução expressiva da resistência vascular pulmonar ($4,2 \pm 3$ vs. $2,0 \pm 0,9$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) e sistêmica ($22,9 \pm 6,8$ vs. $18,6 \pm 4,1$ Wood, IC=95%, $p < 0,05$) (Figura 2) sem, no entanto, interferir de maneira significativa na pressão arterial sistêmica ($87,8 \pm 8,2$ vs. $83,6 \pm 9,1$ mmHg, IC=95%, $p=0,3$) (Figura 3).

Além dos efeitos sobre a circulação pulmonar e mínima interferência na pressão arterial sistêmica, observou-se também um aumento significativo do débito cardíaco ($3,28 \pm 0,79$ vs. $4,12 \pm 1,12$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) (Figura 4), provavelmente decorrente da redução da resistência vascular sistêmica.

Discussão

A escolha do vasodilatador durante o teste de reatividade vascular pulmonar é essencial para a estratificação de risco pré-transplante cardíaco. O nitroprussiato de sódio tem sido a droga comumente utilizada em diversos centros especializados tanto pela facilidade de aquisição e a meia vida curta, quanto por sua administração endovenosa. Porém, a hipotensão arterial sistêmica tem se tornado importante fator limitante de

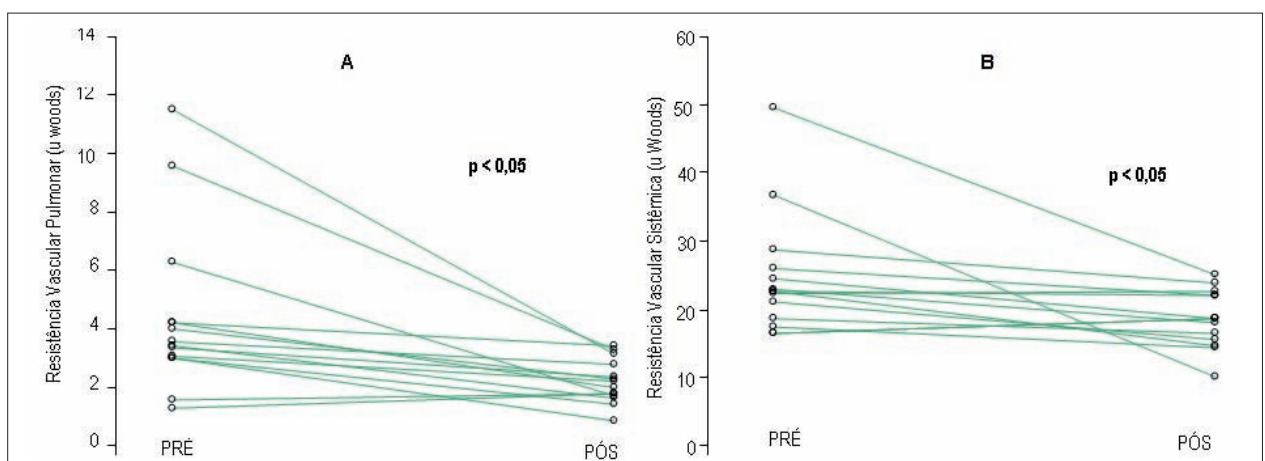


Fig. 2 - Redução da Resistência Vascular Pulmonar (RVP) (A) e Resistência Vascular Sistêmica (RVS) (B) em 14 pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica antes e após sildenafil.

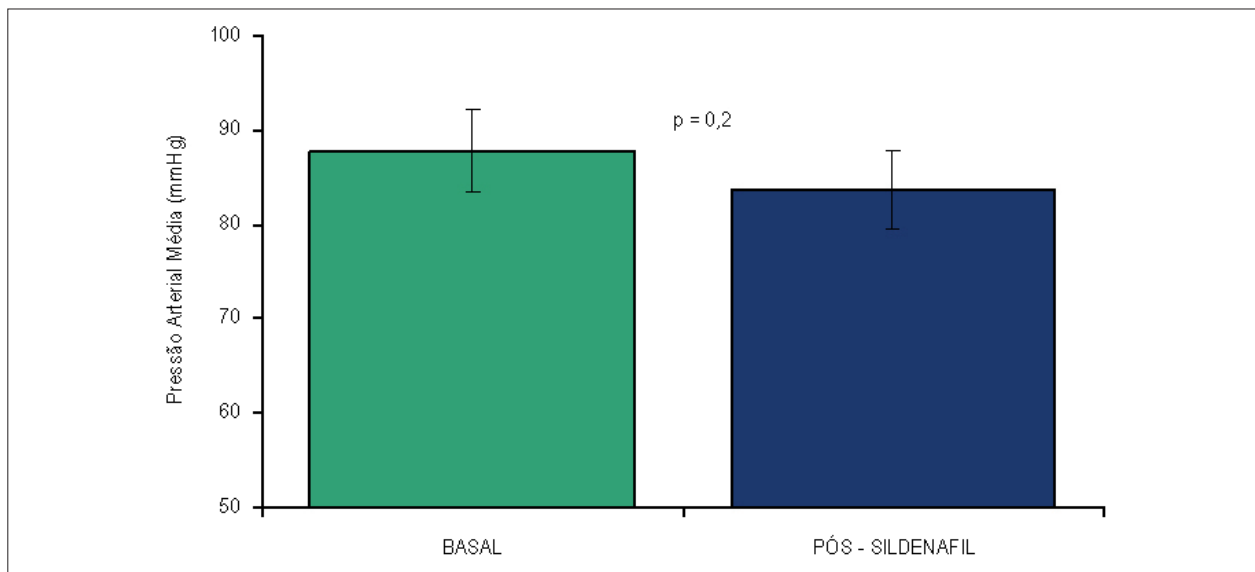


Fig. 3 - Pressão arterial média antes e após administração de sildenafil.

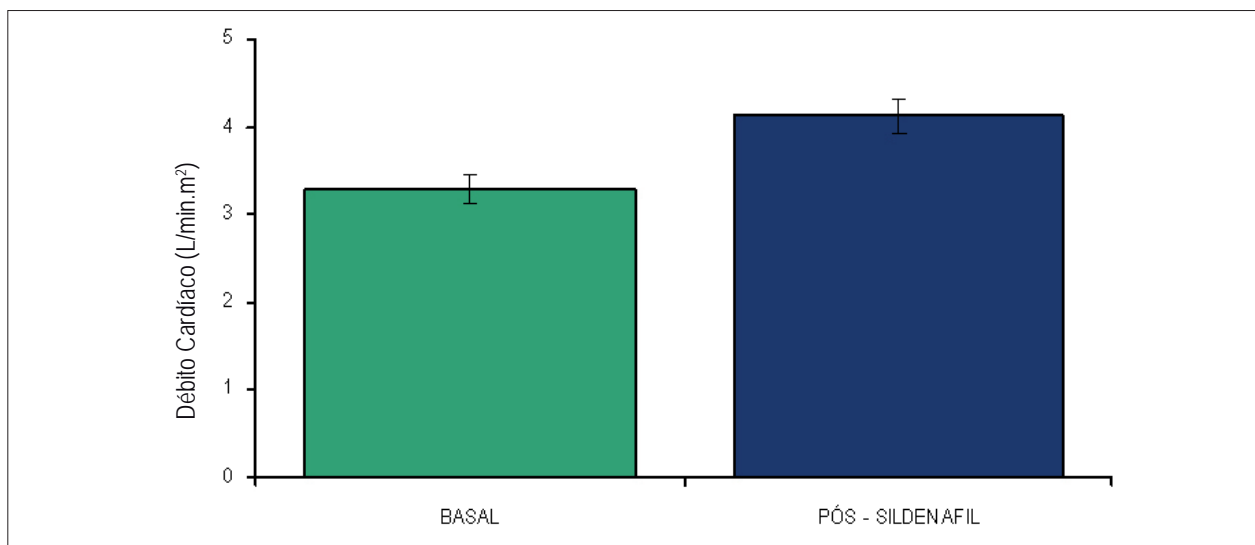


Fig. 4 - Elevação do débito cardíaco após administração aguda de sildenafil ($p < 0,05$).

sua maior aplicabilidade. Este efeito colateral é especialmente relevante em pacientes portadores de insuficiência cardíaca em fase avançada, cujo arsenal terapêutico otimizado mantém uma pressão sanguínea sistólica em torno de 90 a 100 mmHg. Desta forma, o emprego de doses elevadas de nitroprussiato de sódio de maneira a atingir um nível de pressão pulmonar aceitável para o TC fica impossibilitado pelo risco de descompensação cardíaca. Em nossa experiência, aproximadamente 18% de pacientes com HP e em pré-operatório de TC não são submetidos ao teste de reatividade vascular com nitroprussiato de sódio devido a uma pressão sanguínea limítrofe.

Neste aspecto, a aplicabilidade do sildenafil no manejo terapêutico da HP, fundamentada na vasodilatação específica

da circulação pulmonar, poderia se configurar numa alternativa eficaz para o teste de reatividade vascular sem, no entanto, provocar efeitos sistêmicos indesejáveis.

Apesar de uma amostra populacional reduzida e da ausência de um grupo controle, este estudo pôde determinar a eficácia da administração aguda de sildenafil na redução da HP de pacientes com insuficiência cardíaca. Paralelamente aos benefícios à circulação pulmonar, observaram-se também repercussões sistêmicas positivas, como o incremento do débito cardíaco sem interferências significativas na pressão sistêmica.

A princípio, ficamos inseguros com relação à administração do sildenafil por via oral em função da possibilidade de efeitos colaterais importantes, sem dispormos, no entanto, de

meios para reversão do quadro. Neste contexto, a utilidade do nitroprussiato de sódio seria mais vantajosa, porém não foi o que observamos. Todos os 14 pacientes que receberam 100 mg de sildenafil não apresentaram hipotensão arterial ou outros efeitos colaterais significativos, demonstrando a segurança da administração do fármaco por via oral aliada a uma maior eficiência hemodinâmica pulmonar e sistêmica.

Estes achados podem contribuir para a utilização do sildenafil tanto na redução da HP durante a avaliação pré – operatória de TC como também no manejo da HP e disfunção ventricular direita do enxerto transplantado. Podemos observar que seus benefícios hemodinâmicos e segurança de administração são achados relevantes diante de nossa realidade.

Conclusão

O Sildenafil é uma alternativa eficaz e segura no manejo agudo da hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca durante o teste de reatividade vascular

pulmonar. Seus benefícios hemodinâmicos pulmonares foram obtidos sem repercussões sistêmicas significativas, como a hipotensão arterial. Estes achados podem contribuir para o emprego do sildenafil no controle da HP no pós-operatório de transplante cardíaco, mas outros estudos são necessários para definir sua aplicabilidade.

Potencial Conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior pela Faculdade de Medicina da USP.

Referências

1. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003; 108: 2066-9.
2. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research “work in progress.” *Circulation*. 2000; 102: 2781-91.
3. Gómez-Sánchez MA, Calzada CS, Subiass PE, Jiménez JFD, Salvador ML, González AA, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6 (5): 615-7.
4. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (9): 1024-42.
5. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 48-54.
6. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114: 627-34.
7. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report—2000. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 909-31.
8. Goland S, Czer LSC, Kass RM, De Robertis MA, Mirocha J, Coleman B, et al. Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 26 (4): 312-8.
9. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, Welp H, Drees G, Schmid C, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1770-3.
10. Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant*. 1995; 14 (3): 436-43.
11. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid term effects. *Eur Heart J*. 2004; 25: 431-6.
12. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl): 32M-36M.
13. Bocchi EA, Guimarães C, Mocelin A, Bacal F, Bellotti C, Ramires JAF. 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.
14. Fox KM, Thadani U, Ma PS, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA, et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2003; 24: 2206-12.
15. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002; 105: 2398-403.
16. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 677-80.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 73 (supl 5): 1-57.
18. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (10): 1436-40.