

## Sildenafil vs. Nitroprussiato de Sódio Durante Teste de Reatividade Pulmonar Pré-Transplante Cardíaco

*Sildenafil vs. Sodium Nitroprusside for the Pulmonary Hypertension Reversibility Test Before Cardiac Transplantation*

Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr, Fernando Bacal, José de Lima Oliveira Júnior, Alfredo Inácio Fiorelli, Ronaldo Honorato Santos, Luiz Felipe Pinho Moreira, Christiano Pereira Silva, Sandrigo Mangini, Jeane Mike Tsutsui, 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 é associada ao pior prognóstico no pós-transplante cardíaco. O teste de reatividade pulmonar com Nitroprussiato de Sódio (NPS) está associado a elevados índices de hipotensão arterial sistêmica, disfunção ventricular do enxerto transplantado e elevadas taxas de desqualificação para o transplante.

**Objetivo:** Neste estudo, objetivou-se comparar os efeitos do Sildenafil (SIL) e NPS sobre variáveis hemodinâmicas, neuro-hormonais e ecocardiográficas durante teste de reatividade pulmonar.

**Métodos:** Os pacientes foram submetidos, simultaneamente, ao cateterismo cardíaco direito, ao ecocardiograma e à dosagem de BNP e gasometria venosa, antes e após administração de NPS (1 – 2 µg/kg/min) ou SIL (100 mg, dose única).

**Resultados:** Ambos reduziram a hipertensão pulmonar, porém o nitrato promoveu hipotensão sistêmica significativa (Pressão Arterial Média - PAM: 85,2 vs. 69,8 mmHg,  $p < 0,001$ ). Ambos reduziram as dimensões cardíacas e melhoraram a função cardíaca esquerda (NPS: 23,5 vs. 24,8 %,  $p = 0,02$ ; SIL: 23,8 vs. 26 %,  $p < 0,001$ ) e direita (SIL:  $6,57 \pm 2,08$  vs.  $8,11 \pm 1,81$  cm/s,  $p = 0,002$ ; NPS:  $6,64 \pm 1,51$  vs.  $7,72 \pm 1,44$  cm/s,  $p = 0,003$ ), medidas pela fração de ejeção ventricular esquerda e Doppler tecidual, respectivamente. O SIL, ao contrário do NPS, apresentou melhora no índice de saturação venosa de oxigênio, medido pela gasometria venosa.

**Conclusão:** Sildenafil e NPS são vasodilatadores que reduzem, de forma significativa, a hipertensão pulmonar e a geometria cardíaca, além de melhorar a função biventricular. O NPS, ao contrário do SIL, esteve associado a hipotensão arterial sistêmica e piora da saturação venosa de oxigênio. (Arq Bras Cardiol 2012;99(3):848-856)

**Palavras-chave:** Hipertensão pulmonar; Sildenafil; Nitroprussiato de Sódio; Doppler Tecidual; Transplante Cardíaco.

### Abstract

**Background:** Pulmonary hypertension is associated with a worse prognosis after cardiac transplantation. The pulmonary hypertension reversibility test with sodium nitroprusside (SNP) is associated with a high rate of systemic arterial hypotension, ventricular dysfunction of the transplanted graft and high rates of disqualification from transplantation.

**Objective:** This study was aimed at comparing the effects of sildenafil (SIL) and SNP on hemodynamic, neurohormonal and echocardiographic variables during the pulmonary reversibility test.

**Methods:** The patients underwent simultaneously right cardiac catheterization, echocardiography, BNP measurement, and venous blood gas analysis before and after receiving either SNP (1 – 2 µg/kg/min) or SIL (100 mg, single dose).

**Results:** Both drugs reduced pulmonary hypertension, but SNP caused a significant systemic hypotension (mean blood pressure - MBP: 85.2 vs. 69.8 mm Hg;  $p < 0.001$ ). Both drugs reduced cardiac dimensions and improved left cardiac function (SNP: 23.5 vs. 24.8%,  $p = 0.02$ ; SIL: 23.8 vs. 26%,  $p < 0.001$ ) and right cardiac function (SIL:  $6.57 \pm 2.08$  vs.  $8.11 \pm 1.81$  cm/s,  $p = 0.002$ ; SNP:  $6.64 \pm 1.51$  vs.  $7.72 \pm 1.44$  cm/s,  $p = 0.003$ ), measured through left ventricular ejection fraction and tissue Doppler, respectively. Sildenafil, contrary to SNP, improved venous oxygen saturation, measured on venous blood gas analysis.

**Conclusion:** Sildenafil and SNP are vasodilators that significantly reduce pulmonary hypertension and cardiac geometry, in addition to improving biventricular function. Sodium nitroprusside, contrary to SIL, was associated with systemic arterial hypotension and worsening of venous oxygen saturation. (Arq Bras Cardiol 2012;99(3):848-856)

**Keywords:** Pulmonary Hypertension; Sildenafil; Sodium Nitroprusside; Tissue Doppler; Cardiac Transplant.

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

Correspondência: Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr. •

Rua T - 27, nº 300, Apto 902, Bueno. CEP 74210-030, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: [affreitasjr@cardiol.br](mailto:affreitasjr@cardiol.br), [affreitasjr@msn.com](mailto:affreitasjr@msn.com)

Artigo recebido em 08/01/12; revisado em 20/01/12; aceito em 10/04/12.

## Introdução

A Hipertensão Pulmonar (HP) em portadores de insuficiência cardíaca crônica e candidatos a transplante cardíaco é um fator de risco bem estabelecido de morte precoce por disfunção ventricular direita ou biventricular do enxerto transplantado<sup>1</sup>. A fim de minimizar a falência do órgão doado, esses pacientes são rotineiramente submetidos ao Teste de Reatividade Pulmonar, cateterização cardíaca direita pré-operatória com o intuito de medir a responsividade da pressão pulmonar, e de suas variáveis hemodinâmicas, aos vasodilatadores<sup>2-4</sup>.

O Nitroprussiato de Sódio (NPS) é o vasodilatador rotineiramente utilizado, porém a hipotensão arterial sistêmica é um efeito colateral comum e limitante. Em cardiopatas crônicos, a pressão sanguínea limítrofe e a disfunção ventricular reduzem a capacidade compensatória do sistema cardiovascular de manter estável a pressão arterial sistêmica, e as instabilidades hemodinâmicas estão associadas a elevados índices de descompensação cardíaca e à desqualificação de um paciente ao transplante.

O sildenafil (SIL) é um potente e seletivo inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), enzima responsável pela degradação do GMPc. Com a inibição ocorre um aumento da concentração citosólica de GMPc e consequente relaxamento da musculatura lisa vascular, com posterior vasodilatação. Como inibidor da PDE-5, o SIL exerce efeitos diretos sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito (Figura 1), promovendo, além da redução da resistência vascular pulmonar (RVP), aumento direto e indireto do débito cardíaco<sup>5</sup>.

Os efeitos do SIL sobre o sistema cardiovascular de pacientes com insuficiência cardíaca e HP têm sido demonstrados tanto em uso agudo como crônico. No primeiro, Gómez-Sánchez e cols.<sup>6</sup> e Freitas Jr. e cols.<sup>7</sup> demonstraram que uma única dose de 100 mg de SIL sublingual foi eficaz e segura na redução da pressão pulmonar durante o teste de reatividade vascular pré-transplante cardíaco, sem interferir de forma significativa na pressão sanguínea sistêmica. Por outro lado, durante administração prolongada, Katz e cols.<sup>8</sup> demonstraram que o SIL promove vasodilatação endotélio-dependente e melhora a capacidade física, medida por meio do teste de caminhada de seis minutos.

Diante do exposto, um vasodilatador ideal serviria não apenas para testar a responsividade vascular da pressão pulmonar, mas teria propriedades de não interferir de forma negativa na circulação sistêmica, de melhorar o débito cardíaco direito e manter uma redução sustentada da HP.

Nesse projeto, o objetivo principal foi comparar os efeitos hemodinâmicos agudos do SIL e NPS sobre a HP de pacientes com insuficiência cardíaca avançada e candidatos ao transplante cardíaco. Secundariamente, objetivou-se avaliar os efeitos dos dois vasodilatadores sobre a geometria cardíaca, microcirculação e variável neuro-hormonal.

## Métodos

O estudo foi realizado na Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), no período de junho de 2006

a junho de 2009. Foi transversal, prospectivo e randomizado; os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram incorporados ao estudo de maneira aleatória. O protocolo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração – InCor, documento nº SDC 2698/05/118, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Científica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, documento nº 935/05. Para participação no estudo, os pacientes ou seus responsáveis (no caso de crianças ou adolescentes) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Pacientes

A população do estudo consistiu de pacientes em acompanhamento no ambulatório de Insuficiência Cardíaca do InCor-HCFMUSP, portadores de disfunção ventricular esquerda moderada ou importante – fração de ejeção (FE) < 45%, insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV (NYHA) e indicação formal para transplante cardíaco, de acordo com a diretriz da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT)<sup>9</sup> e Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco<sup>10</sup>.

Foram excluídos do estudo pacientes com *shunts* arteriovenosos, doença pulmonar associada, uso de drogas vasoativas e instabilidade hemodinâmica.

## Desenho do estudo

Após se submeterem ao cateterismo cardíaco direito e ao ecocardiograma bidimensional com Doppler, simultaneamente, como parte da rotina de avaliação pré-operatória de transplante cardíaco, os pacientes foram selecionados pelo autor deste estudo, segundo os critérios de inclusão e exclusão já descritos.

A partir daí, todos os pacientes tiveram os dados clínicos gerais registrados e, também, coletadas as amostras de sangue venoso diretamente da artéria pulmonar, para análise das variáveis bioquímicas.

Uma vez realizados os exames basais, os pacientes foram randomizados a receber NPS ou SIL, em doses padronizadas. Uma segunda coleta dos dados clínicos, hemodinâmicos, ecocardiográficos e bioquímicos foi realizada após período de tempo predeterminado para cada grupo (Figura 2).

O SIL foi administrado na dose única de 100 mg (2 comprimidos de 50 mg), via oral, em jejum, e a segunda coleta de exames foi realizada após 60 minutos, tempo considerado ótimo para atingir maior concentração sanguínea do fármaco<sup>8,9</sup>.

O NPS foi administrado após diluição de 50 mg em 250 mL de soro glicosado a 5% e em bomba de infusão contínua e endovenosa, na velocidade de 1  $\mu$ g/Kg/min. Após 15 minutos iniciais, os pacientes foram submetidos à medida não invasiva da pressão arterial sistêmica e medida da pressão sistólica da artéria pulmonar e de suas variáveis através do cateterismo cardíaco direito. Foram considerados critérios de interrupção da administração do NPS a hipotensão arterial sistêmica (PAS  $\leq$  85 mmHg) e/ou redução apropriada da hipertensão pulmonar (Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar – PsAP < 50 mmHg, RVP < 3 uWood e GTP < 15 mmHg). Para os casos nos quais

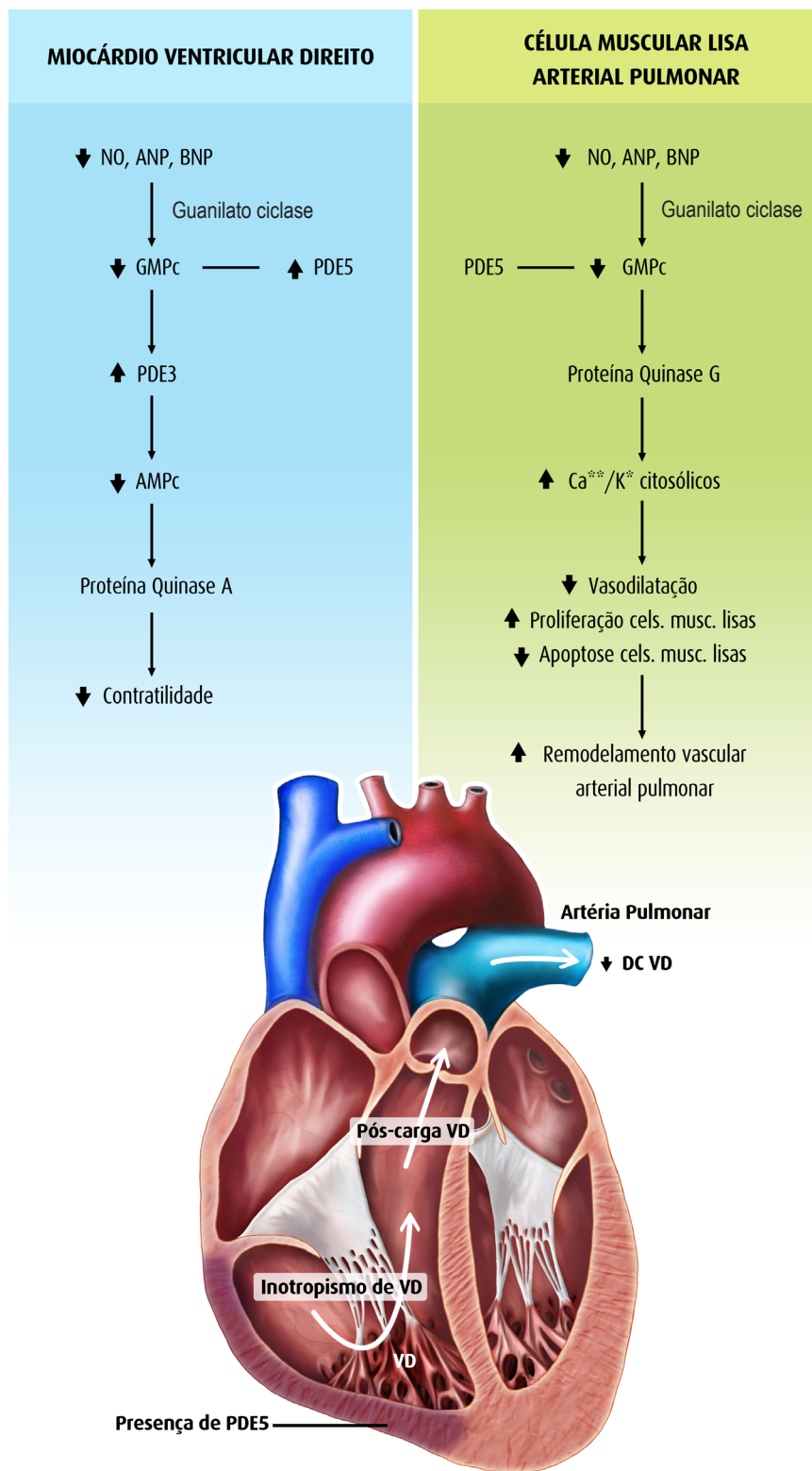


Fig. 1 – Alterações fisiopatológicas sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito de pacientes com hipertensão pulmonar. A inibição da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), pelo sildenafil, tem efeito inotrópico positivo sobre o VD além de retardar o processo de remodelamento arterial pulmonar.

\* VD: ventrículo direito; DC: débito cardíaco; BNP: peptídeo natriurético cerebral B; NO: óxido nítrico; ANP: peptídeo natriurético atrial; GMPC: monofosfato cíclico de guanosina; PDE3: fosfodiesterase tipo 3; AMPc: monofosfato cíclico de adenosina. (Adaptado de Archer SL et al., NEJM. 2009).

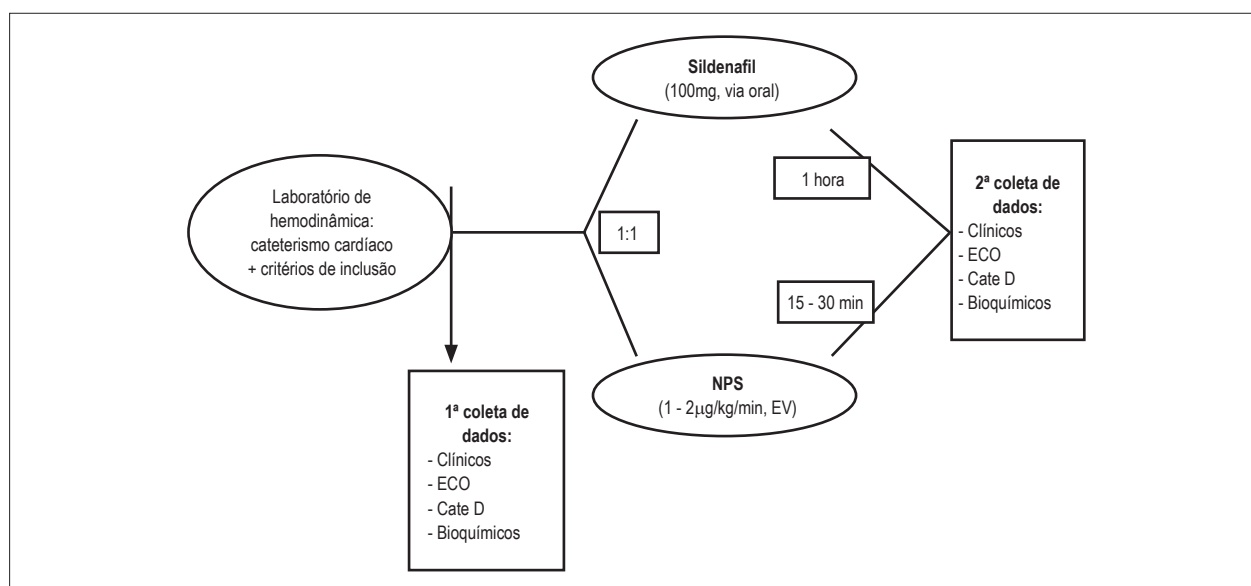


Fig. 2 – Esquema do desenho do estudo.

os critérios de interrupção não foram atingidos, procedeu-se ao aumento da velocidade de infusão para  $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e nova medida dos parâmetros hemodinâmicos a cada 15 minutos, com aumento gradual e proporcional da velocidade de administração do fármaco.

#### Variáveis hemodinâmicas

Com o uso do cateter de Swan-Ganz, foram feitos os seguintes registros pressóricos: em átrio direito (pressão média), ventrículo direito (pressão sistólica, diastólica e média) e em artéria pulmonar (pressão sistólica, diastólica e média). A pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão média do capilar pulmonar (*wedge pressure*, PmCP) também foi registrada.

A determinação do débito cardíaco pulmonar e sistêmico, este assumido como sendo igual ao primeiro, foi realizada pelo método de termodiluição.

A partir dessas medidas foram determinadas, também, a RVP e RVS, além do GTP.

#### Variáveis ecocardiográficas

A avaliação ecocardiográfica foi realizada utilizando-se o equipamento HDI 5000 (Philips Medical System, Andover, MA, USA), equipado com transdutor de banda larga de 4-2 MHz.

O ecocardiograma foi realizado por um mesmo observador experiente, no laboratório de cateterismo cardíaco, simultaneamente ao estudo hemodinâmico.

A avaliação das cavidades esquerda e direita permitiu determinar os diâmetros atriais e ventriculares, além da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE). Os volumes do átrio direito e ventrículo direito foram medidos no plano apical de quatro câmaras, utilizando o método área-comprimento, na sístole e diástole. A estimativa da função ventricular direita foi realizada pelo Doppler tecidual, pela medida da velocidade de deslocamento do anel tricúspide durante a sístole (DTVD, cm/s).

#### Variáveis bioquímicas

As amostras de sangue venoso foram coletadas da artéria pulmonar, durante o cateterismo cardíaco direito, e foram dosadas as seguintes substâncias: peptídeo natriurético cerebral B e gasometria venosa.

#### Análise Estatística

Inicialmente, as variáveis sob investigação foram testadas quanto à sua aderência à distribuição normal (Gaussiana) para determinação apropriada do teste estatístico a ser empregado. Apenas os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes, em um intervalo de confiança de 95%.

#### Comparação entre os grupos

Para a análise comparativa das características basais dos dois grupos as variáveis qualitativas (gênero, etiologia da doença de base e classe funcional da insuficiência cardíaca) foram avaliadas por meio do teste do Qui-Quadrado e apresentadas em tabela de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%).

As variáveis quantitativas foram analisadas conforme a distribuição de normalidade. Aquelas com distribuição não normal (dose média de digoxina, espironolactona, losartana e hidroclorotiazida) foram analisadas baseadas no Teste U de Mann Whitney, e as com distribuição normal (todas as outras variáveis) por intermédio do teste t de Student independente.

#### Análise de cada grupo, antes e após administração dos vasodilatadores

As variáveis hemodinâmicas, ecocardiográficas e bioquímicas quantitativas apresentaram distribuição gaussiana, e suas médias foram comparadas por meio do teste t de Student para dados pareados.

## Resultados

Entre os 30 pacientes selecionados de acordo com os critérios estabelecidos, um foi excluído por apresentar fibrilação atrial durante exame ecocardiográfico. Os 29 pacientes que efetivamente participaram do estudo apresentaram idade média de  $49,1 \pm 14,9$  anos, e a maioria pertencia ao gênero masculino (62%). Os dados das Tabelas 1 e 2 sintetizam as características basais da população estudada.

### Variáveis hemodinâmicas

O grupo que recebeu SIL apresentou redução significativa da RVP ( $4,26 \pm 2,65$  vs.  $1,94 \pm 1,39$  uWood,  $p < 0,001$ ), e aumento do débito cardíaco ( $3,64 \pm 0,81$  vs.  $4,31 \pm 0,81$  L/min,  $p = 0,003$ ). Esses efeitos não foram acompanhados por repercussões sistêmicas negativas, como demonstrado na Tabela 3.

Por sua vez, os pacientes tratados com NPS demonstraram resposta hemodinâmica diferente. Uma moderada redução da HP foi observada (RVP:  $4,52 \pm 3,15$  vs.  $4,03 \pm 3,13$  u Wood,  $p = 0,2$ ), mas sem interferência sobre débito cardíaco ( $3,64 \pm 1,06$  vs.  $3,86 \pm 1,19$  L/min,  $p = 0,2$ ). Ao contrário do SIL, esses pacientes tiveram repercussões sistêmicas importantes, com hipotensão sistêmica (PAM:  $85,29 \pm 13,1$  vs.  $69,86 \pm 13,48$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e elevação da frequência cardíaca ( $66,79 \pm 8,22$  vs.  $73,79 \pm 12,42$  bpm,  $p = 0,001$ ).

### Variáveis ecocardiográficas

A administração aguda de SIL esteve associada a reduções significativas da área média de átrio direito ( $24,4 \pm 6,33$  vs.  $21,6 \pm 5,46$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,008$ ) e ventrículo direito ( $29,4 \pm 5,63$  vs.  $23,8 \pm 5,57$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), como demonstrado na Figura 3. A redução da geometria cardíaca foi acompanhada de incremento nas funções cardíacas esquerda e direita, mensuradas pela FEVE ( $23,87 \pm 8$  vs.  $26,07 \pm 7,46\%$ ,  $p = 0,001$ ) e velocidade de deslocamento do anel tricúspide pelo

Doppler tecidual (DTVD:  $6,57 \pm 2,08$  vs.  $8,11 \pm 1,81$  cm/s,  $p = 0,002$ ), respectivamente ilustradas na Figura 4.

No grupo que recebeu NPS como vasodilatador, entretanto, também foi observado uma redução significativa da área ventricular direita ( $29,21 \pm 5,24$  vs.  $25,79 \pm 4,9$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,007$ ), mas apenas tendência de redução da área atrial direita ( $29,71 \pm 6,52$  vs.  $27,86 \pm 6,18$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0,08$ ). Mesmo assim, o NPS foi associado à melhora da FEVE ( $23,57 \pm 4,69$  vs.  $24,86 \pm 5,64$  %,  $p = 0,02$ ) e DTVD ( $6,64 \pm 1,51$  vs.  $7,72 \pm 1,44$  cm/s,  $p = 0,003$ ).

### Variáveis bioquímicas

O SIL foi associada à melhora da pO<sub>2</sub> ( $29,78 \pm 3,34$  vs.  $34,36 \pm 2,94$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e da saturação venosa de oxigênio (SatO<sub>2</sub>:  $49,25 \pm 8,74$  vs.  $58,92 \pm 6,84$  %,  $p < 0,001$ ), conforme ilustrado na Figura 5. Nesse grupo, observou-se também redução significativa da média da pCO<sub>2</sub> ( $44,25 \pm 6,61$  vs.  $41 \pm 6,11$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e diminuição do nível sérico de BNP ( $751,2 \pm 598,01$  vs.  $622,27 \pm 497,08$  pg/mL,  $p = 0,15$ ), porém sem significância estatística.

No outro grupo, o nitroprussiato de sódio promoveu resultados diferentes. Seu uso associou-se à piora da pO<sub>2</sub> ( $35,31 \pm 4,17$  vs.  $31,34 \pm 3,94$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e SatO<sub>2</sub> ( $59,19 \pm 10,1$  vs.  $53,58 \pm 9,36$  %,  $p < 0,001$ ), sem interferências na pCO<sub>2</sub> ( $45,18 \pm 3,69$  vs.  $44,91 \pm 4,29$  mmHg,  $p = 0,49$ ). Houve tendência de redução dos níveis sanguíneos de BNP ( $988,29 \pm 500,31$  vs.  $836 \pm 365,31$  pg/mL,  $p = 0,07$ ).

## Discussão

A HP em portadores de insuficiência cardíaca, embora seja considerada importante comorbidade com potencial risco de morte pós-transplante cardíaco, não é amplamente explorada e existem poucos estudos que se concentram em seu manejo agudo perioperatório.

Tabela 1 – Características demográficas basais dos pacientes estudados

	Todos	Sildenafil	Nitroprussiato de Sódio	p
Pacientes	29	15	14	NS
Idade, anos (média ± dp)	49,10 ± 14,9	49,73 ± 11,17	48,42 ± 17,45	0,08
Sexo, masculino (%)	18 (62%)	11 (73,3%)	7 (50%)	0,19
Classe Funcional (NYHA, n(%))				
III	11 (37,9%)	05 (33,3%)	06 (42,8%)	
IV	18 (62,1%)	10 (66,4%)	08 (57,2%)	0,01
Etiologia n (%)				
Isquêmica	10 (34,5%)	05 (33,3%)	05 (35,7%)	
Idiopática	06 (20,7%)	02 (13,3%)	04 (28,5%)	
Doença de Chagas	08 (27,5%)	05 (33,3%)	03 (21,5%)	
Hipertensiva	02 (7%)	02 (13,3%)	0	0,29
Outras	03 (10,3%)	01 (6,8%)	02 (14,3%)	
Medicação (dose média ± dp)				
Carvedilol (mg/dia)	35,9 ± 24,5	41,6 ± 27,8	29,9 ± 19,7	0,20
Losartan (mg/dia)	73,2 ± 33,3	71,6 ± 32,5	75 ± 35,3	0,79
Espironolactona (mg/dia)	22,4 ± 7,7	21,6 ± 8,7	23,2 ± 6,6	0,60
Digoxina (mg/dia)	0,18 ± 0,06	0,15 ± 0,07	0,1 ± 0,04	0,03
Furosemida (mg/dia)	80 ± 40,3	86,6 ± 45,1	72,8 ± 34,7	0,36
Hidroclorotiazida (mg/dia)	13,2 ± 17	13,3 ± 18,6	13,1 ± 15,9	0,97



Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas, ecocardiográficas e bioquímicas basais de ambos os grupos

Variáveis	Sildenafil	Nitroprussiato de Sódio	p
<b>Hemodinâmicas</b>			
PAM (mmHg)	80,00 ± 11,22	85,29 ± 13,10	0,252
FC (bpm)	63,53 ± 10,80	66,79 ± 8,22	0,372
PsAP (mmHg)	61,07 ± 13,35	64,50 ± 14,62	0,514
PmAD (mmHg)	14,27 ± 3,65	16,57 ± 8,38	0,340
DC (l/min)	3,64 ± 0,81	3,64 ± 1,06	0,997
GTP (mmHg)	14,67 ± 6,74	14,36 ± 8,38	0,913
RVP (u Wood)	4,26 ± 2,65	4,52 ± 3,15	0,814
RVS (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	1502,47 ± 375,71	1620,34 ± 597,24	0,24
<b>Ecocardiográficas</b>			
DDVE (mm)	73,87 ± 13,09	71,86 ± 13,55	0,688
FEVE (%)	23,87 ± 8,00	23,57 ± 4,69	0,905
Área AD (mm <sup>2</sup> )	24,40 ± 6,33	29,71 ± 6,52	0,035
Área VD (mm <sup>2</sup> )	29,40 ± 5,63	29,21 ± 5,24	0,928
DTVD (cm/s)	6,57 ± 2,08	6,64 ± 1,51	0,926
<b>Bioquímicas</b>			
pH	7,41 ± 0,02	7,38 ± 0,04	0,017
pO <sub>2</sub> (mmHg)	29,78 ± 3,34	35,31 ± 4,17	0,001
Sat O <sub>2</sub> (%)	49,25 ± 8,74	59,19 ± 10,10	0,008
BNP (pg/mL)	751,20 ± 598,02	988,29 ± 500,31	0,259

PAM: pressão arterial média sistêmica; FC: frequência cardíaca; PsAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PmAD: pressão média de átrio direito; DC: débito cardíaco; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; RVS: resistência vascular sistêmica; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; Área AD: área atrial direita; Área VD: área ventricular direita; DTVD: velocidade de deslocamento do anel tricúspide durante a sístole, no Doppler tecidual.

Tabela 3 – Efeitos hemodinâmicos pulmonares e sistêmicos de ambos os vasodilatadores

Variáveis	Antes do SIL	Depois do SIL	p	Antes do NPS	Depois do NPS	p
PAM (mmHg)	80 ± 11,2	76,4 ± 9	0,054	85,2 ± 13,1	69,8 ± 13,4	< 0,001
FC (bpm)	63,5 ± 10,8	63,6 ± 10,5	0,902	66,7 ± 8,2	73,7 ± 12,4	0,001
RVP (uWood)	4,26 ± 2,65	1,94 ± 1,39	< 0,001	4,52 ± 3,15	4,03 ± 3,13	0,2
DC (l/min)	3,64 ± 0,81	4,31 ± 0,81	0,003	3,64 ± 1,06	3,86 ± 1,19	0,2
PmCP (mmHg)	23,6 ± 6,4	23,5 ± 7,3	0,964	28,5 ± 7,5	23,6 ± 9,3	0,001
PmAD (mmHg)	14,2 ± 3,6	11,6 ± 3,9	0,06	16,5 ± 8,3	15,5 ± 8,7	0,404
RVS (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	1502,4 ± 375,7	1241,6 ± 298,9	0,006	1620,3 ± 597,2	1204,5 ± 545,2	0,004

SIL: sildenafil; NPS: nitroprussiato de sódio; PAM: pressão arterial média sistêmica; FC: frequência cardíaca; RVP: resistência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; PmCP: pressão média do capilar pulmonar; PmAD: pressão média do átrio direito; RVS: resistência vascular sistêmica.

Estudos vêm demonstrando que o teste de reatividade pulmonar com o NPS está associado a elevados índices de HP resistente e hipotensão sistêmica, situações que contraindicam o paciente ao transplante cardíaco<sup>11</sup>. Esse grupo de pacientes teve uma sobrevida menor (~29%) nos primeiros 30 dias após o transplante, quando comparado àqueles que não apresentaram hipotensão arterial<sup>11-13</sup> (~67%).

Nesse contexto, o SIL surgiu como opção viável, por promover vasodilatação pulmonar seletiva e sustentada, e com mínimos efeitos sistêmicos<sup>14-16</sup>. Entretanto, sua utilização em pacientes com disfunção ventricular esquerda é recente e desconhecida, o que torna este estudo de grande importância.

A primeira limitação do estudo foi seu desenho aberto, uma vez que se compararam dois fármacos com vias de

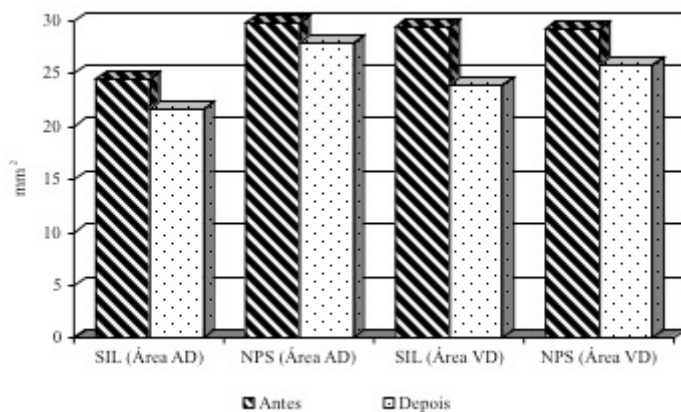


Fig. 3 – Reduções significativas ( $p < 0,05$ ) das áreas de AD e VD após administração de sildenafil e nitroprussiato de sódio.  
\*AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; SIL: sildenafil; NPS: nitroprussiato de sódio.

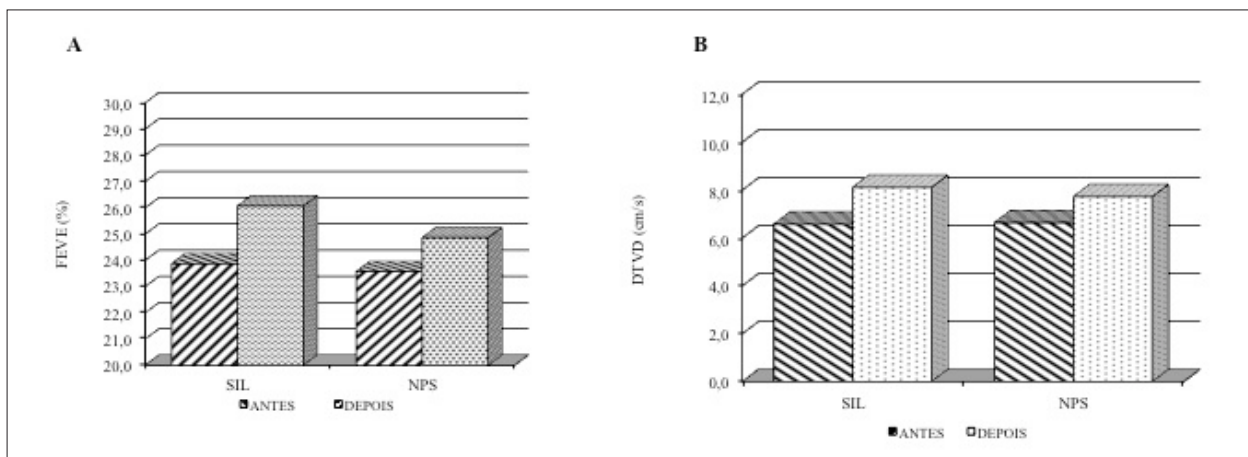


Fig. 4 – Aumento da FEVE (A) e DTVD (B) após administração de sildenafil e nitroprussiato de sódio.  
\*FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; DTVD: velocidade de deslocamento sistólico do anel tricúspide; SIL: sildenafil; NPS: nitroprussiato de sódio.

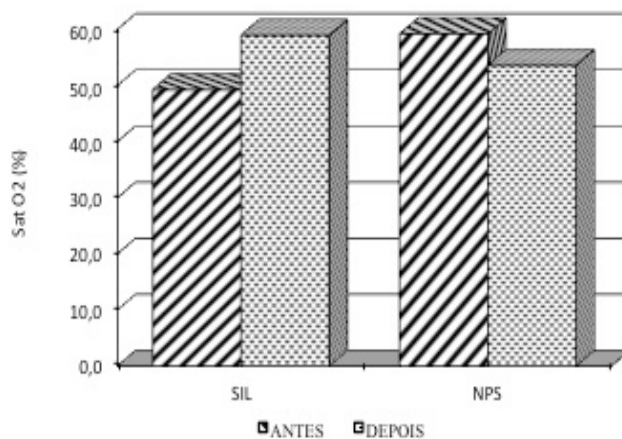


Fig. 5 – Melhora e piora da saturação venosa de oxigênio ( $Sat O_2$ ) após uso do sildenafil ( $p < 0,001$ ) e nitroprussiato de sódio ( $p < 0,001$ ), respectivamente.

administração diferentes, perdendo, dessa forma, a isenção do pré-julgamento de um estudo duplo-cego.

A amostra populacional estudada apresentou perfil epidemiológico condizente com os achados da literatura, sendo a maioria do sexo masculino (62%) e de etiologia isquêmica (34,5%).

Nosso estudo demonstrou que SIL e NPS são eficazes ao reduzirem a HP de candidatos ao TC, mas com diferentes ações sobre a circulação sistêmica. Esses achados já haviam sido demonstrados em outra ocasião, quando evidenciamos que a administração de dose única de SIL reduziu a HP, aumentou o débito cardíaco e não interferiu na pressão sanguínea sistêmica<sup>7</sup>.

Os efeitos dos vasodilatadores sobre a geometria e função cardíaca foram achados de extrema relevância. Ambos reduziram os diâmetros médios das câmaras cardíacas direitas, paralelamente à melhora da função biventricular. É provável que a mudança de dimensão e função cardíaca seja secundária à redução da pós-carga, mas os efeitos diretos do SIL sobre o inotropismo ventricular direito não descartam a hipótese de uma ação adicional sobre o desempenho miocárdico. Esses achados sustentam a hipótese de que SIL e NPS agem no processo de remodelamento cardíaco agudo e reverso. Essa expressão tem sido amplamente utilizada, mesmo não tendo conhecimento sobre dados moleculares e histopatológicos, como demonstrado em alguns estudos. Bacal e cols.<sup>17</sup> estudaram a normalização da função ventricular direita e do remodelamento cardíaco pós-transplante utilizando apenas exame de ressonância cardíaca magnética. Da mesma forma, Yu e cols.<sup>18</sup> e Ferrazzi e cols.<sup>19</sup> já haviam utilizado o termo remodelamento reverso para designar reduções dos diâmetros médios ventriculares e incremento da função sistólica, a partir de terapia de ressincronização e/ou ventriculoplastia.

Outro ponto controverso no que tange à análise ecocardiográfica bidimensional é que a quantificação dos volumes e da função sistólica do ventrículo direito permanece

problemática em razão da complexa geometria dessa câmara e da falta de métodos padronizados para sua avaliação, mas na prática clínica é, geralmente, estimada qualitativamente. A utilização da função sistólica (DTVD), avaliada pelo Doppler tecidual, foi o método mais acurado e disponível<sup>20,21</sup>, por meio do eco Doppler bidimensional, que encontramos para satisfazer os objetivos iniciais do estudo.

Quando analisamos as variáveis bioquímicas, o intuito inicial foi correlacionar os efeitos cardiovasculares centrais com marcadores neuro-hormonais e de microcirculação, como BNP e gasometria venosa, respectivamente. A melhora dos índices de oxigenação venosa após administração de SIL, ao contrário do nitrato, deveu-se à redução equilibrada da RVS e RVP. Os níveis de BNP não apresentaram alterações significativas, talvez pelo curto intervalo de tempo entre as duas coletas.

## Conclusão

Tanto SIL como NPS reduzem de forma significativa a HP de pacientes com disfunção ventricular esquerda crônica, além de estarem associados à redução da geometria cardíaca e melhora da função biventricular. Apenas o SIL promoveu melhora dos índices de oxigenação periférica, sem interferência na pressão sanguínea sistêmica.

## 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 Jr. pela Faculdade de Medicina da USP.

## Referências

1. Zakliczynski M, Maruszewski M, Pyka L, Trybunia D, Nadziakiewicz P, Przybylski R, et al. Effectiveness and safety of treatment with sildenafil for secondary pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Transplant Proc.* 2007;39(9):2856-8.
2. 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(1):48-54.
3. 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(4):627-34.
4. 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(5):1770-3.
5. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1864-71.
6. Angel Gómez-Sánchez M, Saenz De La Calzada C, Escribano Subías P, Francisco Delgado Jiménez J, Lázaro Salvador M, Albarrán González A, 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;6:615-7.
7. Freitas Jr AF, Bacal F, Oliveira Jr J de L, Santos RH, Moreira LF, Silva CP, et al. Impact of sublingual sildenafil on pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):116-26.
8. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):845-51.
9. 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 – 2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(9):1024-42.
10. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;94(1 supl.1):e16-e73.



11. Zakliczynski M, Zebik T, Maruszewski M, Swierad M, Zembala M. Usefulness of pulmonary hypertension reversibility test with sodium nitroprusside in stratification on early death risk after orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1346-8.
12. 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(4):627-34.
13. 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(5):1770-3.
14. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacoter.* 2005;39(5):869-84.
15. Watanabe H. Inhibition of type-5 phosphodiesterase: promising therapy for pulmonary hypertension. *Intern Med.* 2004;43(10):891-3.
16. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1425-36.
17. Bacal F, Pires PH, Moreira LF, Silva CP, Parga Filho JR, Costa UM, et al. Normalization of right ventricular performance and remodeling evaluated by magnetic resonance imaging at late follow-up of heart transplantation: relationship between function, exercise capacity and pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(12):2031-6.
18. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* 2002;105(4):438-45.
19. Ferrazzi P, Matteucci MLS, Merlo M, Iacovoni A, Rescigno G, Bottai M, et al. Surgical ventricular reverse remodeling in severe ischemic dilated cardiomyopathy: the relevance of the left ventricular equator as a prognostic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):357-63.
20. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi W. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):167-84.
21. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(12):1143-52.