

Avaliação Hemodinâmica da Resposta ao Sildenafil na  
Hipertensão Pulmonar Secundária a Doença do Ventrículo  
Esquerdo



Artigo Científico

Natacha Silveira<sup>1</sup>, Lino Gonçalves<sup>2</sup>, Rui Baptista<sup>2</sup>

1 – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2 – Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra –  
Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

*E-mail:* [natachasilveira90@gmail.com](mailto:natachasilveira90@gmail.com)

## Índice

Resumo.....	3
Abstract .....	5
Quadro de Abreviaturas .....	7
Introdução.....	8
Métodos.....	10
Resultados .....	11
Discussão.....	15
Conclusão .....	20
Bibliografia.....	21

## **Resumo**

### *Introdução*

O tipo de hipertensão pulmonar (HTP) que mais se deteta na prática clínica é o que se desenvolve secundariamente a doença do ventrículo esquerdo, com opções terapêuticas aprovadas muito limitadas.

### *Objetivos*

Avaliação e estratificação dos efeitos do sildenafil em doentes com hipertensão pulmonar secundária a doença do ventrículo esquerdo usando variáveis hemodinâmicas.

### *Métodos*

Cinquenta e quatro doentes com insuficiência cardíaca avançada que mantinham hipertensão pulmonar secundária a doença do coração esquerdo foram medicados com sildenafil (20 mg oralmente, 3 tomas diárias) e reavaliados após uma duração mediana de 35 dias. Foram submetidos a cateterismo cardíaco direito antes e após a toma de sildenafil.

### *Resultados*

O sildenafil reduziu a pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar, pressão de encravamento capilar pulmonar, gradiente transpulmonar, pressão telediastólica do ventrículo esquerdo e pressões auriculares direitas, tendo aumentado o débito cardíaco, volume sistólico, saturação venosa de oxigénio e classe funcional NYHA ( $p < 0,05$  para todos). Não se registaram alterações significativas da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, peptídeo natriurético do tipo B,  $V_{O_2}$  máximo ou saturação arterial de oxigénio.

### *Conclusão*

A terapêutica com o sildenafil melhorou o estado hemodinâmico e funcional dos doentes com IC avançada. Mais estudos deverão ser conduzidos em populações cuidadosamente escolhidas para se estabelecer o valor desta terapêutica na HTP grupo 2.

**Palavras-chave:**

Insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, sildenafil.

## **Abstract**

### *Background*

Pulmonary hypertension (PH) due to left heart disease is the most frequent cause of pulmonary hypertension found in clinical practice, with very limited therapeutic options accepted.

### *Objectives*

Evaluation and risk stratification of sildenafil in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease with hemodynamic variables.

### *Methods*

Fifty-four patients with advanced heart failure that had pulmonary hypertension due to left heart disease were medicated with sildenafil (20 mg, orally, 3 times daily) and reevaluated after median of 35 days. They were submitted to right heart catheterization before and after taking sildenafil.

### *Results*

Sildenafil reduced pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, pulmonary capillary wedge pressure, end-diastolic pressure of the left ventricle e right atrium pressures, while improving cardiac output, systolic volume, venous oxygen saturation and NYHA class ( $p < 0.05$  for all). There were no significant changes in heart rate, systolic arterial pressure, B-type natriuretic peptide, peak  $V_{O_2}$  or arterial oxygen saturation.

### *Conclusions*

Treatment with sildenafil improved the hemodynamic and functional status of patients with advanced heart failure. More studies should be conducted in carefully chosen populations to establish the value of this treatment in group 2 PH.

**Key-words:**

Heart failure, pulmonary hypertension, sildenafil.

## Quadro de abreviaturas

BNP: peptídeo natriurético do tipo B

NYHA: New York Heart Association

DC: débito cardíaco

FC: frequência cardíaca

FDE-5: fosfodiesterase do tipo 5

GMPc: monofosfato de guanosina cíclico

GTP: gradiente transpulmonar

HTP: hipertensão pulmonar

PAd: pressão arterial diastólica

PADm: pressão média da aurícula direita

PADv: pressão da aurícula direita – onda v

PAm: pressão arterial média

PAPd: pressão arterial pulmonar diastólica

PAPm: pressão arterial pulmonar média

PAPs: pressão arterial pulmonar sistólica

PAs: pressão arterial sistólica sistêmica

PECP: pressão de encravamento capilar pulmonar

PTDVE: pressão telediastólica do ventrículo esquerdo

RVP: resistência vascular pulmonar

SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio

SvO<sub>2</sub>: saturação venosa de oxigênio

V<sub>O<sub>2</sub></sub> máx: consumo de oxigênio máximo

VS: volume sistólico

WU: unidades Wood (1 unidade = 80 dynes.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>)

## Introdução

A Hipertensão Pulmonar (HTP) é uma entidade heterogénea com várias etiologias que se caracterizam por um aumento das pressões na circulação pulmonar.<sup>1</sup> Define-se hemodinamicamente como um valor médio da pressão arterial pulmonar igual ou superior a 25 mmHg em repouso, medido através de cateterismo.<sup>2</sup> O tipo de hipertensão pulmonar que mais se deteta na prática clínica é o que se desenvolve secundariamente a doença do ventrículo esquerdo, estando presente em 60 a 70% dos doentes com insuficiência cardíaca avançada.<sup>3-5</sup> Definida como pertencendo ao Grupo 2 da classificação de Dana Point (2008), é diagnosticada através da uma pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP) igual ou superior a 15 mmHg, na presença de hipertensão pulmonar.<sup>5</sup> Este tipo de HTP pode ser também denominada por pós-capilar, dado que inicialmente é causada por um aumento das pressões do coração esquerdo (*após* os capilares pulmonares), pressão essa que é transmitida de forma retrógrada à circulação pulmonar.<sup>6</sup>

Numa fase inicial, o aumento da pressão arterial pulmonar deve-se à congestão venosa pulmonar; nessa fase, o gradiente transpulmonar (GTP, a diferença entre a pressão média na artéria pulmonar e a PECP) e a resistência vascular pulmonar (RVP) encontram-se dentro dos valores da normalidade.<sup>3,4</sup> Com a agressão contínua da PECP cronicamente elevada surgem alterações patológicas nas arteríolas pulmonares que vão provocar aumento do GTP e da RVP.<sup>7</sup> Nesta fase considera-se que a HTP apresenta características mistas de pós-capilar e pré-capilar (tal como a hipertensão arterial pulmonar ou grupo 1 de Dana Point).<sup>1</sup> Esta HTP mista causa aumento da pressão arterial pulmonar quer por um componente de vasoconstrição pulmonar (reversível), quer por um componente de remodelação da vascularização pulmonar (fixo e irreversível).<sup>3</sup>

A presença e extensão da HTP está bem estabelecida como um fator prognóstico independente na IC.<sup>1</sup> A associação da PECP e RVP elevadas aumenta o risco de mortalidade mais do que somente a PECP elevada.<sup>6</sup> A exposição crónica do ventrículo direito a uma pós-carga elevada leva à sua disfunção e ao agravamento de todo o quadro patológico, mostrando ser mais um importante fator prognóstico a considerar.<sup>8,9</sup>

As opções terapêuticas neste grupo são limitadas, de acordo com as recomendações da *European Society of Cardiology*, e passam somente pelo tratamento da doença de base.<sup>2</sup> Contudo, apesar do tratamento otimizado, o surgimento de HTP nestes doentes permanece frequente e a sua gravidade muitas vezes inviabiliza a possibilidade de transplantação, que surge invariavelmente como a última alternativa terapêutica. Sabe-se inclusivamente que uma RVP elevada aumenta a mortalidade no período precoce pós-transplante e permanece um problema major na seleção dos candidatos.<sup>10</sup> Os inibidores da fosfodiesterase-5, entre os quais o sildenafil, têm mostrado a sua eficácia na hipertensão arterial pulmonar, sendo teoricamente um potencial agente terapêutico na HTP com componente mista.<sup>4,10</sup>

O objetivo deste trabalho passa pela avaliação e estratificação dos efeitos do sildenafil em doentes com HTP grupo 2 através da análise de variáveis hemodinâmicas obtidas através de cateterismo.

## Métodos

Conduzimos um estudo unicêntrico, retrospectivo e não aleatorizado, *open-label*, que incluiu 54 doentes com insuficiência cardíaca avançada, enviados à Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada entre 2004 e 2010 por serem eventuais candidatos a transplante cardíaco.

Foram critérios de inclusão todos os doentes com insuficiência cardíaca grave que, após atingida a euvolemia clínica com terapêutica convencional, mantinham HTP secundária a doença do coração esquerdo (pressão arterial pulmonar média igual ou superior a 25 mmHg em repouso e uma PECP igual ou superior a 15 mmHg e evidência de componente reativo associado - GTP > 12 a 15 mmHg, independentemente da sua vasorreatividade, determinadas por cateterismo cardíaco direito).

Foi iniciada terapia com citrato de sildenafil (Revatio<sup>®</sup>, Pfizer, EUA), por via oral, 20 mg, com 3 tomas diárias, juntamente com a terapia que faziam previamente para a patologia de base.

Foi realizada uma análise clínica de base a todos os doentes, que incluiu dados clínicos, bioquímicos e hemodinâmicos e uma reavaliação clínica e hemodinâmica ao fim de uma duração mediana 35 dias. Os dados foram obtidos através de consulta de processos clínicos ou contacto telefónico.

A análise estatística foi efetuada com o SPSS 21,0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, III). Os resultados foram expressos como a média  $\pm$  desvio-padrão para variáveis

contínuas e como frequências e percentagens para variáveis categóricas. As variáveis foram comparadas através do Teste T de Student para amostras emparelhadas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

As características gerais da população estudada são apresentadas na Tabela 1, sendo na sua maioria constituída pelo sexo masculino (71,6%). Na altura em que iniciaram a toma do sildenafil, os doentes tinham uma idade média de  $55,2 \pm 10,2$  anos, variando entre os 32 e os 78 anos. O tempo de administração do sildenafil entre os dois cateterismos direitos foi em mediana de um mês (35 dias), com um intervalo interquartil de 5 a 207 dias. A variação dos dados clínicos e dados hemodinâmicos obtidos antes e durante a toma do sildenafil são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 1 – Características gerais da população (N=54)**

<b>Idade de início do sildenafil (anos)</b>	55,2±10,2
<b>Sexo (masculino/feminino em %)</b>	71,6/28,4
<b>Peso (Kg)</b>	69,2±14,7
<b>Superfície corporal (m<sup>2</sup>)</b>	1,8±0,2
<b>Classe NYHA</b>	3,6±0,5
<b>BNP (ng.L<sup>-1</sup>)</b>	852,8±791,6

**BNP:** peptídeo natriurético tipo B,

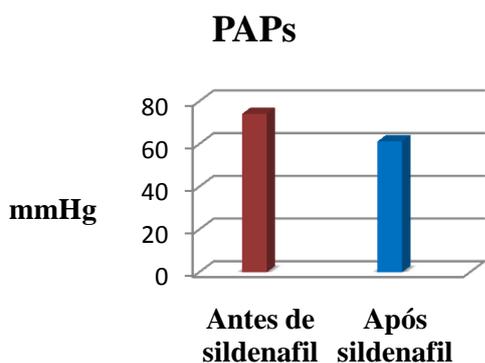
**NYHA:** classe funcional segundo a classificação da New York Heart Association

**Tabela 2 – Efeitos terapêuticos do sildenafil a nível hemodinâmico, marcadores séricos e classe funcional**

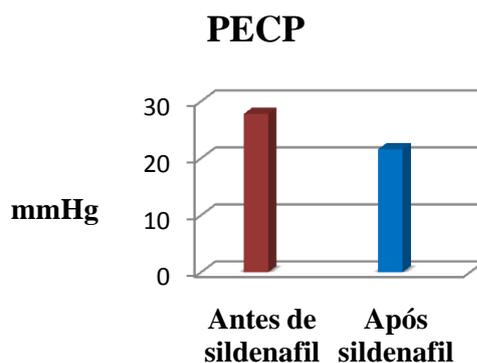
	N	Antes de sildenafil	Após sildenafil	Variação média (%)	Significância (pré vs. pós-sildenafil)
<b>PAPm (mmHg)</b>	54	46,6±11,3	36,4±11,0	-21,8	<0,001
<b>PAPs (mmHg)</b>	54	74,2±16,9	61,3±17,8	-17,3	<0,001
<b>PAPd (mmHg)</b>	54	29,9±10,8	22,7±9,1	-24,1	<0,001
<b>PECP (mmHg)</b>	53	27,8±8,8	21,6±7,4	-22,3	<0,001
<b>DC (l.min<sup>-1</sup>)</b>	52	3,2±0,8	3,9±1,1	23,6	<0,001
<b>VS (ml/batimento)</b>	51	47,3±22,5	57,4±25,8	21,4	0,030
<b>FC (bpm)</b>	53	76,4±17,0	71,5±13,6	-6,4	0,073
<b>RVP (WU)</b>	52	6,9±5,9	4,2±2,6	-39,0	0,001
<b>PADm (mmHg)</b>	53	11,6±5,8	9,2±6,3	-21,0	0,018
<b>PADv (mmHg)</b>	52	14,1±6,8	11,1±7,3	-21,1	0,008
<b>PTDVE (mmHg)</b>	38	24,5±8,7	20,6±6,5	-15,8	0,009
<b>PAm (mmHg)</b>	53	83,7±15,0	78,7±12,0	-6,0	0,017
<b>PAs (mmHg)</b>	53	111,8±22,0	110,4±21,5	-1,2	0,531
<b>PAd (mmHg)</b>	53	67,5±13,0	61,9±11,4	-8,3	0,006
<b>GTP (mmHg)</b>	53	18,8±7,3	14,8±7,6	-21,6	<0,001
<b>Hb (g/100ml)</b>	44	13,8±2,2	12,6±1,7	-8,9	<0,001
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	50	93,6±3,2	94,1±3,1	0,5	0,374
<b>SvO<sub>2</sub> (%)</b>	49	56,5±7,2	61,0±8,8	7,9	0,005
<b>V<sub>O<sub>2</sub> máx (l.min<sup>-1</sup>)</sub></b>	22	16,6±3,1	18,0±3,7	8,3	0,119
<b>Classe NYHA</b>	51	3,6±0,5	2,8±0,8	-21,1	<0,001
<b>BNP (ng.L<sup>-1</sup>)</b>	47	852,8±791,6	811,0±1038,2	-4,9	0,664

**BNP:** peptídeo natriurético tipo B, **DC:** débito cardíaco, **FC:** frequência cardíaca, **GTP:** gradiente transpulmonar, **Hb:** hemoglobina, **NYHA:** classe funcional segundo classificação da New York Heart Association, **PAd:** pressão arterial diastólica, **PADm:** pressão média da aurícula direita, **PADv:** pressão da aurícula direita – onda v, **PAm:** pressão arterial média, **PAPd:** pressão arterial pulmonar diastólica, **PAPm:** pressão arterial pulmonar média, **PAPs:** pressão arterial pulmonar sistólica, **PAs:** pressão arterial sistólica, **PECP:** pressão de encravamento capilar pulmonar, **PTDVE:** pressão telediastólica do ventrículo esquerdo, **RVP:** resistência vascular pulmonar, **SaO<sub>2</sub>:** saturação arterial de oxigénio, **SvO<sub>2</sub>:** saturação venosa de oxigénio, **V<sub>O<sub>2</sub> máx:</sub>** volume de oxigénio máximo, **VS:** volume sistólico, **WU:** unidades Wood.

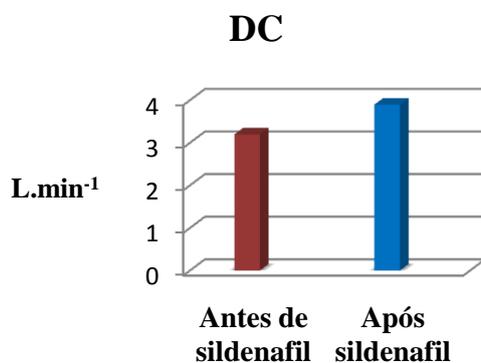
Os doentes apresentavam inicialmente uma grave limitação da sua classe funcional (correspondendo a uma classe funcional NYHA média de  $3,6 \pm 0,5$ ) que melhorou de forma significativa na avaliação posterior (classe NYHA  $2,8 \pm 0,8$ ,  $p < 0,001$ ). Verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial pulmonar média ( $46,6 \pm 11,3$  vs.  $36,4 \pm 11,0$  mmHg,  $p < 0,001$ ), sistólica ( $74,2 \pm 16,9$  vs.  $61,3 \pm 17,8$  mmHg,  $p < 0,001$ ) (Figura 1) e diastólica ( $29,9 \pm 10,8$  vs.  $22,7 \pm 9,1$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e da pressão de encravamento capilar pulmonar ( $27,8 \pm 8,8$  vs.  $21,6 \pm 7,4$  mmHg,  $p < 0,001$ ) (Figura 2), apesar do débito cardíaco ( $3,2 \pm 0,8$  vs.  $3,9 \pm 1,1$  L.min<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ) (Figura 3) e o volume sistólico ( $47,3 \pm 22,5$  vs.  $57,4 \pm 25,8$  mL.batimento<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ) terem aumentado significativamente.



**Figura 1** – Variação dos valores médios da PAPs antes e após sildenafil. N=54.  $P < 0,05$  na comparação das colunas.

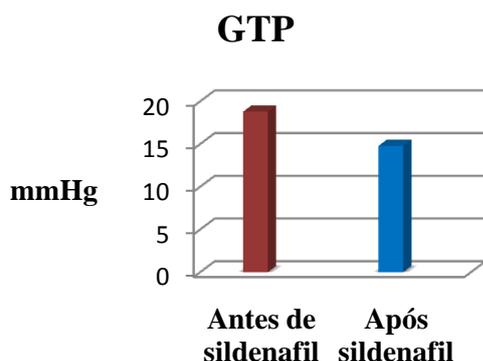


**Figura 2** – Variação dos valores médios da PECP antes e após sildenafil. N=53.  $P < 0,05$  na comparação das colunas.

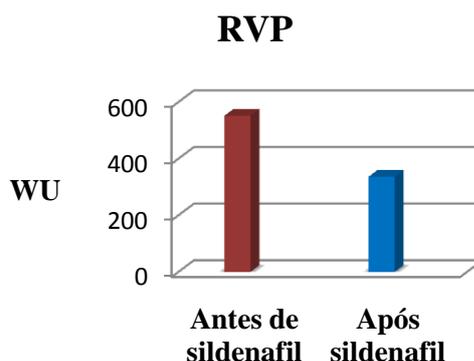


**Figura 3** – Variação dos valores médios do DC antes e após sildenafil. N=52.  $P < 0,05$  na comparação das colunas.

Não houve alteração estatisticamente significativa da frequência cardíaca ( $76,4 \pm 17,0$  vs.  $71,5 \pm 13,6$  bpm,  $p = 0,073$ ). Com o aumento do débito cardíaco e a diminuição significativa do gradiente transpulmonar ( $18,8 \pm 7,3$  vs.  $14,8 \pm 7,6$  mmHg,  $p < 0,001$ ) (Figura 4), observou-se conseqüentemente uma diminuição significativa da resistência vascular pulmonar ( $6,9 \pm 5,9$  vs.  $4,2 \pm 2,6$  WU,  $p = 0,001$ ) (Figura 5).



**Figura 4** – Variação dos valores médios do GTP antes e após sildenafil. N=53.  $P < 0,05$  na comparação das colunas.



**Figura 5** – Variação dos valores médios da RVP antes e após sildenafil. N=52.  $P < 0,05$  na comparação das colunas.

Relativamente às pressões de enchimento, observou-se uma diminuição da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo ( $24,5 \pm 8,7$  vs.  $20,6 \pm 6,5$  mmHg,  $p = 0,009$ ), bem como das pressões de enchimento do ventrículo direito, nomeadamente quer da pressão auricular média ( $11,6 \pm 5,8$  vs.  $9,2 \pm 6,3$  mmHg,  $p = 0,018$ ), quer da onda v ( $14,1 \pm 6,8$  vs.  $11,1 \pm 7,3$  mmHg,  $p = 0,008$ ).

Verificou-se diminuição da pressão arterial sistémica média ( $83,7 \pm 15,0$  vs.  $78,7 \pm 12,0$  mmHg,  $p = 0,017$ ) e da diastólica ( $67,5 \pm 13,0$  vs.  $61,9 \pm 11,4$  mmHg,  $p = 0,006$ ), mas apesar da diminuição da resistência vascular pulmonar, não se observou uma diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial sistólica ( $111,8 \pm 22,0$  vs.  $110,4 \pm 21,5$  mmHg,  $p = 0,531$ ).

Não houve alteração significativa da saturação arterial de oxigénio ( $93,6 \pm 3,2$  vs.  $94,1 \pm 3,1\%$ ,  $p = 0,374$ ), mas a saturação venosa aumentou ( $56,5 \pm 7,2$  vs.  $61,0 \pm 8,8\%$ ,  $p =$

0,005), traduzindo o impacto do sildenafil no débito cardíaco. Os valores de hemoglobina desceram ligeiramente ( $13,8 \pm 2,2$  vs.  $12,6 \pm 1,7$  g.dL<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ).

Relativamente à prova de esforço cardio-pulmonar, apesar de ter havido uma variação positiva do pico de consumo de oxigénio ( $V_{O_2}$ ), este não atingiu a significância estatística ( $16,6 \pm 3,1$  vs.  $18,0 \pm 3,7$  l.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>,  $p = 0,119$ ). Não se registou diferença significativa no marcador sérico BNP ( $852,8 \pm 791,6$  vs.  $811,0 \pm 1038,2$  ng.L<sup>-1</sup>,  $p = 0,664$ ).

## Discussão

Apesar dos grandes avanços nesta área da cardiologia, ainda pouco foi feito pela HTP grupo 2, não havendo indicações para terapêutica vasodilatadora pulmonar específica, por não haver estudos suficientes a demonstrar uma relação benefício/risco favorável.<sup>5</sup> Neste estudo, demonstramos um efeito terapêutico benéfico do sildenafil, ao diminuir consideravelmente as pressões arteriais pulmonares, PECP, RVP e GTP, associado a um aumento do DC e VS e à melhoria da capacidade funcional dos doentes.

Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (FDE5) previnem a degradação do monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), o que reduz a concentração de cálcio intracelular e conseqüentemente promove o relaxamento das células musculares lisas. Além disso, melhora a vasodilatação dependente de óxido nítrico sem aumentar o monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), distinguindo-se assim dos inibidores da fosfodiesterase do tipo 3 que obtiveram vários estudos negativos pelos efeitos sistémicos graves que produziam.<sup>3</sup> Um dos inibidores da FDE5, o sildenafil, produz efeitos vasodilatadores e antiproliferativos por aumentar os níveis de GMPC, podendo inclusivamente melhorar o tónus vascular pré-capilar.<sup>6,11,12</sup> É considerado um vasodilatador

pulmonar relativamente seletivo pelo facto de a FDE5 se encontrar em maior abundância na vascularização pulmonar do que a nível sistémico.<sup>13</sup> Uma meta-análise que avaliou os efeitos crónicos do sildenafil na HTP grupo 2 verificou que a sua adição à terapêutica teve efeitos benéficos a nível hemodinâmico, com a redução da PAPm e RVP, melhoria do consumo de oxigénio e da qualidade de vida com diminuição das queixas de dispneia e fadiga.<sup>4</sup>

A diminuição observada no nosso estudo das pressões pulmonares vai ao encontro a outros estudos efetuados, onde a redução média da PAPm foi de cerca de 30% e no nosso estudo 21%.<sup>4,10,13,14</sup> A pressão na artéria pulmonar é determinada pelo débito cardíaco, pelas propriedades intrínsecas da vascularização pulmonar e pela pressão diastólica do ventrículo esquerdo. Deste modo, um aumento na pressão venosa pulmonar, determinada pela disfunção do ventrículo esquerdo pode causar aumento da PAPs; outra forma de surgir aumento da PAPs é através de redução da *compliance* da aurícula esquerda.<sup>15</sup> O aumento da PAPs afeta diretamente a função sistólica do ventrículo direito e a gravidade desta disfunção tem uma correlação com a progressão da falência do ventrículo esquerdo na disfunção sistólica.<sup>1</sup>

Existe alguma controvérsia quanto à relevância prognóstica independente da PAPs, pois apesar de esta surgir associada a uma maior mortalidade, sabe-se que aumenta com a idade em indivíduos da população geral, sugerindo o desenvolvimento fisiopatológico natural de algum grau de rigidez dos vasos e disfunção diastólica a contribuir para as alterações da pressão na artéria pulmonar.<sup>15</sup> A PAPs e a PAPd têm-se verificado como importantes fatores preditivos da necessidade de transplante em doentes com disfunção grave do ventrículo esquerdo.<sup>7</sup>

Os estudos existentes indicam que as prostaciclina e o sildenafil causam aumento do débito cardíaco superior a outros agentes terapêuticos.<sup>16</sup> Vários mecanismos podem

explicar este aumento, como melhoria da função sistólica do ventrículo direito pela diminuição da pós-carga associada à diminuição da RVP, redução da pós-carga do ventrículo esquerdo ou aumento da contratilidade miocárdica.<sup>17</sup> O aumento do volume sistólico pode ser explicado por um aumento da *compliance* diastólica ventricular obtida através de uma diminuição da interação interventricular ou por redução da pós-carga imposta no ventrículo esquerdo.<sup>18</sup> A FC não se alterou, o que é congruente com o que existe descrito na literatura e é interpretado como favorável, pois a administração de sildenafil não aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio mediado por taquicardia.<sup>4,13,14,17</sup>

A PECP é considerada como um parâmetro indicador do estado da PTDVE, mas na presença de HTP não existem dados que confirmem essa relação.<sup>7</sup> Houve melhoria da PECP, mas esta tendência vai contra outros estudos realizados onde não se verificou alteração estatisticamente significativa, possivelmente devido à redução da pós-carga do ventrículo esquerdo.<sup>4,13,17,18</sup>

A diminuição da PTDVE sugere que o sildenafil apresenta um efeito benéfico na função diastólica do ventrículo esquerdo ou uma melhoria do estado de volume dos doentes, que permite pressões de enchimento mais baixas.<sup>19</sup>

O GTP, definido pela diferença entre a PAPm e a PECP, quando se encontra aumentado indica a presença de alterações significativas na função e/ou estrutura da vascularização arterial pulmonar.<sup>1</sup> A ativação de fatores de crescimento como o HIF-1, a endotelina-1 e angiotensina II promove esta remodelação a nível microvascular.<sup>6,20</sup> A disfunção endotelial que surge secundariamente à lesão vai afetar o relaxamento das células musculares lisas da vascularização pulmonar atuando no mecanismo de libertação do óxido nítrico contribuindo também para o aumento das alterações funcionais.<sup>1,3,7</sup> A diminuição observada neste gradiente é apoiada pelos outros estudos e sugere uma ação

vasodilatadora pulmonar direta do sildenafil.<sup>10,14,18</sup> A RVP pode ser extrapolada através da divisão do GTP pelo DC.<sup>1</sup> Verificámos uma diminuição deste parâmetro, congruente com a ação do sildenafil.<sup>4,10,13,16,17</sup>

A reversibilidade do GTP e da RVP na HTP com quadro misto é um importante critério de seleção para transplante.<sup>1,16</sup> Um estudo que comparou a ação dos inibidores da FDE5 e das prostaglandinas verificou que o sildenafil causou uma menor diminuição na pressão sistémica média enquanto diminuiu a RVP para níveis mais benéficos para transplante; este fato deve-se à dilatação mais pronunciada no território pulmonar que é obtida pelo sildenafil, com pouca ação circulação sistémica, enquanto as prostaglandinas afetam de igual modo ambos os territórios.<sup>21</sup> O nosso estudo vai ao encontro da explicação avançada por esses autores, ao termos verificado que não afectava significativamente a pressão arterial sistémica sistólica.

O  $V_{O_2}$  é um preditor independente de sobrevivência.<sup>8</sup> O aumento do  $V_{O_2}$  que foi observado em múltiplos estudos deveu-se ao aumento do DC, através da melhoria da performance do ventrículo direito mediada pela vasodilatação pulmonar, sem alterar a extração de oxigénio.<sup>13,17</sup> Contudo, neste estudo não verificámos melhoria do  $VO_2$  máximo, o que se poderá dever à dimensão da amostra e à grande variabilidade deste parâmetro. No entanto, observámos uma tendência para a sua melhoria.

A classe funcional NYHA possui um valor prognóstico bem definido apesar da sua subjetividade.<sup>5</sup> Verificou-se uma melhoria do estado funcional destes doentes, indo ao acordo com os outros estudos existentes.<sup>18</sup> O marcador sérico BNP é outro fator prognóstico independente de mortalidade.<sup>5</sup> Contudo, não verificámos uma diminuição deste marcador, o que poderá ser explicado pelas características de gravidade da nossa amostra e pela grande variabilidade que este parâmetro demonstra.

A nossa população estudada pertence ao grupo de HTP grupo 2 com um componente misto e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida para a qual o sildenafil aparenta ser bastante promissor. Estes resultados são semelhantes aos verificados em vários estudos. Um estudo efetuado com 45 doentes sugere que o sildenafil melhora a capacidade funcional e o quadro clínico, bem como melhora como alvos terapêuticos adicionais como a disfunção do ventrículo esquerdo e a geometria cardíaca.<sup>19</sup> Outro estudo com 32 doentes observou melhoria nos valores hemodinâmicos e foi benéfico no contexto da transplantação.<sup>18</sup> Num estudo com 119 doentes verificou-se que a terapia com o sildenafil antes e após transplante melhorava os parâmetros hemodinâmicos sem aumento da mortalidade pós-transplante.<sup>10</sup> Estudos realizados no sentido de avaliar a capacidade de exercício e de consumo de oxigénio incluíram 34 e 13 doentes, respetivamente, observando uma melhoria destes parâmetros e a atuação do sildenafil como um vasodilatador pulmonar seletivo em repouso e durante o exercício.<sup>13,17</sup>

Sabe-se que a terapêutica com o sildenafil pode também produzir alguns efeitos adversos, sendo os efeitos secundários mais frequentes as cefaleias e a dispepsia, surgindo mais raramente hipotensão e alterações da visão e perceção da cor, principalmente quando administrado em doses altas.<sup>5</sup> De um modo geral, na maioria dos estudos aqui referidos não se registaram efeitos adversos de gravidade dado que as doses de administração do sildenafil não foram muito elevadas. Num dos estudos em que foi administrado 150 mg de sildenafil diariamente verificaram-se apenas efeitos adversos menores, como *flushing* e cefaleias.<sup>19</sup> Noutro estudo cuja dose diária variava entre os 75 e os 225 mg observaram um aumento da incidência de cefaleias quando comparados ao grupo placebo.<sup>17</sup>

Existe uma população crescente de doentes em que a fração de ejeção se encontra preservada e para a qual o papel do sildenafil ainda não se encontra bem esclarecido, pois os resultados dos ensaios clínicos são discordantes.<sup>22-24</sup>

A utilização de sildenafil na HTP de grupo 2 é considerada *off-label* e só deve ser realizada em centros altamente diferenciados ou em contexto de investigação clínica<sup>5</sup>, pois teme-se que a remoção do componente pré-capilar possa causar um aumento da PECP e desencadear edema pulmonar agudo.<sup>7</sup>

Existem algumas limitações neste estudo, nomeadamente a não existência de um grupo controlo para haver comparação e a ausência de aleatorização. Ao escolhermos doentes referenciados para realização de cateterismo e com insuficiência cardíaca grave incorremos em viés de seleção. Além disso, doentes que faleceram durante a toma de sildenafil não foram incluídos na análise hemodinâmica. Não foi utilizada uma metodologia de imputação estatística.

## **Conclusão**

A terapêutica com sildenafil melhorou o estado hemodinâmico e funcional dos doentes. Este estudo sugere que esta poderá ser uma arma terapêutica a considerar como ponte para a transplantação, para os doentes se tornarem elegíveis do ponto de vista hemodinâmico, nomeadamente aqueles com PVR elevadas. Além de qualquer utilização deste fármaco dever ser circunscrita a centros altamente diferenciados no tratamento de insuficiência cardíaca avançada, mais estudos devem ser realizados no sentido de avaliar a possibilidade de novos alvos terapêuticos na HTP grupo 2.

## Bibliografia

1. Georgiopoulou, V. V, Kalogeropoulos, A. P., Borlaug, B. a, Gheorghide, M. & Butler, J. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 1: epidemiology, pathophysiology, and definitions. *Circ. Heart Fail.* 6, 344–54 (2013).
2. Galiè, N. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Internat. *Eur. Heart J.* 30, 2493–537 (2009).
3. Fang, J. C. et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 31, 913–33 (2012).
4. Wu, X., Yang, T., Zhou, Q., Li, S. & Huang, L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 1–10 (2013).
5. Reis, A. et al. Recommendations for the clinical approach to the pulmonary hypertension patient. *Rev. da Soc. Port. Med. Interna* 17, 1–58 (2010).
6. Guazzi, M. & Borlaug, B. a. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 126, 975–90 (2012).
7. Guazzi, M. & Galiè, N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 21, 338–46 (2012).
8. Grünig, E. et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 128, 2005–15 (2013).
9. Ghio, S. et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 15, 408–14 (2013).
10. Pons, J. et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 31, 1281–7 (2012).
11. Kukreja, R. C. et al. Emerging new uses of phosphodiesterase-5 inhibitors in cardiovascular diseases. *Exp. Clin. Cardiol.* 16, e30–5 (2011).
12. Yin, J. et al. Sildenafil preserves lung endothelial function and prevents pulmonary vascular remodeling in a rat model of diastolic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 4, 198–206 (2011).

13. Lewis, G. D. et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115, 59–66 (2007).
14. Dumitrescu, D., Seck, C., Möhle, L., Erdmann, E. & Rosenkranz, S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 154, 205–6 (2012).
15. Lam, C. S. P. et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 119, 2663–70 (2009).
16. Guglin, M., Mehra, S. & Mason, T. J. Comparison of drugs for pulmonary hypertension reversibility testing: A meta-analysis. *Pulm. Circ.* 3, 406–13 (2013).
17. Lewis, G. D. et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116, 1555–62 (2007).
18. Reichenbach, A. et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int. J. Cardiol.* 168, 60–5 (2013).
19. Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R. & Guazzi, M. D. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ. Heart Fail.* 4, 8–17 (2011).
20. Taylor, B. J. et al. A possible role for systemic hypoxia in the reactive component of pulmonary hypertension in heart failure. *J. Card. Fail.* 19, 50–9 (2013).
21. Al-Hiti, H. et al. Sildenafil is more selective pulmonary vasodilator than prostaglandin E1 in patients with pulmonary hypertension due to heart failure. *Physiol. Res.* 60, 303–8 (2011).
22. Thenappan, T. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 4, 257–65 (2011).
23. Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R. & Guazzi, M. D. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 124, 164–74 (2011).
24. Redfield, M. M. et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 309, 1268–77 (2013).