

AGUINALDO FIGUEIREDO DE FREITAS JÚNIOR

**Estudo comparativo dos efeitos agudos do sildenafil e
nitroprussiato de sódio sobre a hipertensão pulmonar de
pacientes com insuficiência cardíaca avançada: análise de variáveis
hemodinâmicas, neuro-hormonais e ecocardiográficas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas Júnior, Aguinaldo Figueiredo de

Estudo comparativo dos efeitos agudos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca avançada : análise de variáveis hemodinâmicas, neuro-hormonais e ecocardiográficas / Aguinaldo Figueiredo de Freitas Júnior. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Fernando Bacal.

Descritores: 1.Hipertensão pulmonar 2.Insuficiência cardíaca 3.Sildenafil
4.Nitroprussiato 5.Remodelamento cardíaco 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-175/10

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha família.

A meu pai, o maior exemplo de humildade e perseverança que já conheci. Homem simples, de caráter íntegro e que conseguiu vencer, sempre respeitando todos a seu redor e sem se deixar abater pelos obstáculos que encontrou. Seu apoio foi essencial para que eu pudesse seguir em frente.

A minha mãe, retrato de paciência e fé. Seu semblante sereno, suas palavras de carinho e seus conselhos fiéis sempre aliviaram dúvidas e angústias. Um acalanto seguro para os desabafos e que sempre me encorajou para superar os obstáculos encontrados durante o caminho percorrido.

A meus irmãos, meus eternos companheiros e conselheiros, aliados constantes do trabalho realizado. O apoio e dedicação incondicionais foram qualidades que me serviram de exemplo.

A minha esposa, minha amada confidente, pela paciência e estímulo ininterruptos e que, muitas vezes, abdicou de seus objetivos para seguir a meu lado durante a árdua caminhada do ensino e aprendizado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo e aos pacientes, pela doação em prol da ciência.

Ao Prof. Dr. Fernando Bacal, meu orientador e mentor, amigo e conselheiro, por ter me guiado com toda dedicação e segurança. Meus sinceros agradecimentos pelo apoio incondicional, desde o início, pelo profissionalismo invejável, pelo caráter singular e pela inteligência exemplar durante os anos de trabalho e convivência.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi e a toda Equipe da Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca do InCor (Dr. Vitor, Dr. Sandrigo, Dr. Christiano, Dra. Sílvia, Dr. Chizolla, Dr. Germano, Dr. Guilherme, Ciça, Lourdes e Fátima), por terem aceitado e apoiado, sem restrições, um ávido aprendiz de *fora da casa*.

À Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui, pela destreza, competência e disposição de tornar possível a realização dos exames de ecocardiografia.

À Unidade Cirúrgica de Transplante Cardíaco do InCor, em especial ao Dr. José de Lima, Dr. Ronaldo Honorato, Dr. Alfredo Fiorelli e Sra. Raquel Farias, pela marcação e realização dos exames hemodinâmicos.

Ao Laboratório de Análises Clínicas, especialmente à Dra. Célia Maria Cassaro Strunz e à Sra. Cristina de Lourdes Silva e Cardoso, pela contribuição incessante na realização dos exames bioquímicos.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Normas do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de janeiro de 2009.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A hipertensão pulmonar na insuficiência cardíaca crônica	2
1.2 A hipertensão pulmonar como fator prognóstico no transplante cardíaco	6
1.3 Vasodilatadores utilizados no teste de reatividade pulmonar.....	8
1.3.1 Nitroprussiato de sódio.....	9
1.3.2 Sildenafil	11
1.4 Remodelamento cardíaco	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo principal	20
2.2 Objetivos secundários.....	20
3 MÉTODOS	21
3.1 Casuística.....	22
3.2 Pacientes	22
3.2.1 Critérios de inclusão	23
3.2.2 Critérios de exclusão	24
3.3 Dinâmica do estudo	24
3.4 Dados demográficos	26
3.5 Cateterismo cardíaco direito.....	27
3.6 Variáveis hemodinâmicas estudadas e modo de obtenção	27
3.7 Variáveis bioquímicas estudadas e modo de obtenção.....	29
3.8 Variáveis ecocardiográficas estudadas e modo de obtenção	30
3.9 Análise estatística	36

4 RESULTADOS.....	38
4.1 Análise descritiva	39
4.2 Variáveis hemodinâmicas.....	41
4.3 Variáveis ecocardiográficas.....	48
4.4 Variáveis bioquímicas	55
5 DISCUSSÃO E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	58
6 CONCLUSÕES	66
7 ANEXOS	68
8 REFERÊNCIAS	81

LISTAS

Lista de abreviaturas

ΔP	Gradiente pressórico
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
BNP	Peptídeo natriurético cerebral do tipo B
DC	Débito cardíaco
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
DTVD	Velocidade sistólica ventricular direita
D	Diâmetro da cavidade ventricular esquerda
ET-1	Endotelina
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
GTP	Gradiente transpulmonar
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
HP	Hipertensão pulmonar
IT	Insuficiência tricúspide
IP	Insuficiência pulmonar
IC	Insuficiência cardíaca
mmHg	Milímetros de mercúrio
NPS	Nitroprussiato de sódio
NO	Óxido nítrico
PAs	Pressão sanguínea sistêmica sistólica
PGI ₂	Prostaciclina
PAM	Pressão arterial média
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
PMAP	Pressão média da artéria pulmonar
PMCP	Pressão média do capilar pulmonar
PMVD	Pressão média do ventrículo direito
PMAD	Pressão média do átrio direito

PVC	Pressão venosa central
pH	Potencial hidrogeniônico
pCO ₂	Pressão sanguínea de gás carbônico
pO ₂	Pressão sanguínea de oxigênio
PDE-5	Fosfodiesterase do tipo 5
rpm	Rotações por minuto
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVS	Resistência vascular sistêmica
SatO ₂	Saturação sanguínea de oxigênio
SIL	Sildenafil
TC	Transplante Cardíaco
TRP	Teste de reatividade pulmonar
u Woods	Unidades Woods
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VDF	Volume diastólico final de ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final de ventrículo esquerdo

Lista de tabelas

Tabela 1 -	Resumo dos principais trials randomizados do uso do sildenafil na hipertensão arterial pulmonar (Bharani et al. ²⁶ ; Sastry et al. ²⁹ ; Galiè et al. ²⁷).....	14
Tabela 2 -	Valores de referência para a estimativa da pressão média em átrio direito	35
Tabela 3 -	Características demográficas gerais da população estudada	39
Tabela 4 -	Características demográficas relacionadas à insuficiência cardíaca.....	40
Tabela 5 -	Perfil hemodinâmico basal dos grupos estudados, detalhando os valores mínimos, médios e máximos das variáveis analisadas	42
Tabela 6 -	Efeitos hemodinâmicos do sildenafil sobre variáveis da circulação sistêmica e pulmonar, detalhando valores mínimos, médios e máximos, e o desvio-padrão	45
Tabela 7 -	Efeitos hemodinâmicos do nitroprussiato de sódio sobre algumas variáveis da circulação sistêmica e pulmonar, detalhando valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão	48
Tabela 8 -	Valores médios e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas quantitativas analisadas, antes da administração dos vasodilatadores	49
Tabela 9 -	Valores médios basais das variáveis ecocardiográficas qualitativas	50
Tabela 10 -	Efeitos do sildenafil sobre as variáveis ecocardiográficas analisadas	52
Tabela 11 -	Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre as variáveis ecocardiográficas analisadas	54
Tabela 12 -	Perfil hemodinâmico basal dos grupos estudados.....	55

Lista de figuras

Figura 1 -	Principais alterações fisiopatológicas sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito de pacientes com hipertensão pulmonar associada a doenças do ventrículo esquerdo (Adaptado de Archer SL et al., <i>NEJM</i> . 2009) * VD: ventrículo direito; DC: débito cardíaco.....	5
Figura 2 -	Mecanismo de ação do sildenafil sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito. (Adaptado de Archer SL et al., <i>NEJM</i> . 2009).....	12
Figura 3 -	Esquema do desenho do estudo	26
Figura 4 -	Medida dos volumes ventriculares e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson. Os painéis de cima mostram a medida dos volumes diastólico (esquerda) e sistólico (direita) no plano apical quatro câmaras e os painéis de baixo mostram as mesmas medidas no plano apical duas câmaras	32
Figura 5 -	(A) Ecocardiograma bidimensional em corte apical de quatro câmaras, demonstrando dilatação das cavidades direitas e jato de insuficiência tricúspide (IT) no átrio direito (seta). (B) Curva espectral do Doppler contínuo demonstrando o fluxo de regurgitação tricúspide, com velocidade de pico aumentada ($3,5 \text{ m.s}^{-1}$). A partir da equação modificada de Bernoulli, estima-se o gradiente de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito (49 mmHg) que, somado ao valor da pressão média em átrio direito, resulta na estimativa da pressão sistólica em artéria pulmonar de 64 mmHg. (AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo).....	34
Figura 6 -	Efeitos do sildenafil sobre as pressões sistólica ($p<0,001$) e média ($p<0,001$) da artéria pulmonar, detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão	43
Figura 7 -	Efeitos do sildenafil sobre a resistência vascular pulmonar ($p<0,001$), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão.....	44
Figura 8 -	Efeitos do sildenafil sobre o débito cardíaco médio ($p=0,003$), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão.....	44

Figura 9 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre as pressões sistólica (p=0,002) e média (p=0,008) da artéria pulmonar, detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão	46
Figura 10 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre a resistência vascular pulmonar (p=0,2), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão	47
Figura 11 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre o débito cardíaco médio (p=0,2), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão.....	47
Figura 12 - Redução significativa das áreas médias de átrio (p=0,008) e ventrículo (p<0,001) direitos, após administração aguda de sildenafil.....	51
Figura 13 - Efeitos agudos do sildenafil sobre o desempenho cardíaco. Observa-se, à esquerda, melhora significativa da média da FEVE (p<0,001) e, à direita, melhora da função sistólica ventricular direita (p=0,002) medida pela DTVD	51
Figura 14 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre a geometria cardíaca. Nota-se redução significativa da área média ventricular direita (p=0,007) e a tendência de redução (p=0,08) da área média atrial direita	53
Figura 15 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre o desempenho cardíaco. Observa-se, à esquerda, melhora na média da FEVE (p=0,02) e, à direita, melhora significativa do desempenho cardíaco direito, medido pelo DTVD (p=0,003).....	53
Figura 16 - Efeitos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a microcirculação. O sildenafil promoveu aumento significativo da pO ₂ (p<0,001), ao passo que o NPS esteve associado à redução da pressão venosa de oxigênio (p<0,001)	57
Figura 17 - Melhora da saturação venosa de oxigênio, após administração aguda de sildenafil (p<0,001) e piora, após uso endovenoso de nitroprussiato de sódio (p<0,001)	57

RESUMO

Freitas Jr AF. *Estudo comparativo dos efeitos agudos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca avançada: análise de variáveis hemodinâmicas, neuro-hormonais e ecocardiográficas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 94p.

INTRODUÇÃO: A hipertensão pulmonar (HP) é comorbidade frequente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e está associada ao pior prognóstico no pós-transplante cardíaco (TC). O teste de reatividade pulmonar realizado no pré-operatório de TC avalia a reversibilidade da HP aos vasodilatadores, uma vez que a HP reversível tem melhor prognóstico. O nitroprussiato de sódio (NPS) é o vasodilatador mais utilizado, porém é associado a elevados índices de hipotensão arterial sistêmica, disfunção ventricular do enxerto transplantado e elevadas taxas de desqualificação para o TC. O sildenafil (SIL) é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 e utilizado no tratamento da HP idiopática, sem promover efeitos sistêmicos negativos. Neste estudo, objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos do SIL e NPS sobre a HP de candidatos ao TC e seus efeitos sobre o remodelamento cardíaco reverso, definido como redução dos diâmetros ventriculares e melhora da função cardíaca, por meio da análise ecocardiográfica, hemodinâmica e bioquímica. **MÉTODOS:** Os pacientes foram submetidos, simultaneamente, ao cateterismo cardíaco direito para medida das pressões pulmonares, ao ecocardiograma, à dosagem sanguínea de BNP e à gasometria venosa, prosseguindo no estudo caso preenchessem os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os pacientes selecionados foram randomizados a receber NPS (1 – 2 µg/Kg/min) ou SIL (100mg, dose única, via oral) e, após o período de tempo predeterminado, procedeu-se à nova avaliação hemodinâmica, ecocardiográfica e bioquímica. **RESULTADOS:** NPS e SIL reduziram significativamente a pressão sistólica da artéria pulmonar (NPS: 64,7 vs. 57mmHg, p = 0,002; SIL: 61,07 vs. 50mmHg, p < 0,001), porém o grupo que recebeu NPS apresentou redução acentuada da média da pressão arterial sistêmica (85,2 vs. 69,8mmHg, p < 0,001). Do ponto de vista ecocardiográfico, ambas as medicações promoveram redução da área ventricular direita (NPS: 29,2 vs. 25,7mm, p = 0,003; SIL: 29,4 vs. 23,8mm, p < 0,001) e elevação da fração de ejeção ventricular esquerda (NPS: 23,5 vs. 24,8 %, p = 0,02; SIL: 23,8 vs. 26 %, p < 0,001). Por outro lado, o grupo que recebeu SIL, ao contrário do NPS, apresentou melhora no índice de saturação venosa de oxigênio, medido pela gasometria venosa (SIL: 49,2 vs. 58,9%, p < 0,001). Os vasodilatadores não interferiram de forma significativa nos níveis séricos de BNP. **CONCLUSÃO:** Sildenafil e nitroprussiato de sódio reduziram significativamente a hipertensão pulmonar de pacientes com IC avançada. Ambos estiveram associados ao remodelamento cardíaco reverso, com diminuição da área ventricular direita e melhora da função cardíaca, medidos por parâmetros hemodinâmicos, ecocardiográficos e bioquímicos. O NPS, ao contrário do SIL, esteve associado à significativa hipotensão arterial sistêmica e piora do índice de saturação venosa de oxigênio.

Descritores: 1. Hipertensão pulmonar 2. Insuficiência cardíaca 3. Sildenafil
4. Nitroprussiato 5. Remodelamento 6. Prognóstico

SUMMARY

Freitas Jr AF. *Comparative study of the acute effects of sildenafil and sodium nitroprusside on pulmonary hypertension of patients with advanced heart failure: hemodynamic, neurohormonal and echocardiographic variable analysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 94p.

INTRODUCTION: Pulmonary hypertension (PH) is a common comorbidity in heart failure (HF) patients and is associated with poor post heart transplant (HT) prognosis. The pulmonary reactivity test performed pre-operatively to the HT evaluates the reversibility of the PH to the vasodilators, since a reversible PH has a better prognosis. Sodium nitroprusside (SNP) is the most widely used vasodilator, but is associated with higher rates of systemic arterial hypotension, ventricular dysfunction of the transplanted graft and higher rejection rates of the HT. Sildenafil (SIL) is a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor and is used in the treatment of idiopathic PH, without producing negative systemic effects. This study aimed to evaluate the acute hemodynamic effects of SIL and SNP on the PH of HT candidates and their effects on reverse cardiac remodeling, defined as a reduction in ventricular diameter and improvement of cardiac function, through echocardiographic, hemodynamic and biochemical analysis. **METHODS:** The patients simultaneously underwent: right cardiac catheterization, to measure the pulmonary pressure, echocardiogram and blood dosage of BNP and venous gas analysis, continuing in the study if the previously established inclusion criteria were met. The selected patients were randomly given SNP (1 – 2 µg/Kg/min) or SIL (100mg, single dose, orally) and after a predetermined period of time went for a new hemodynamic, echocardiographic and biochemical evaluation. **RESULTS:** SNP and SIL significantly reduced the systolic pulmonary artery pressure (SNP: 64.7 vs. 57mmHg, $p = 0.002$; SIL 61.07 vs. 50mmHg, $p = 0.001$). However the group which received SNP showed a marked reduction in mean systemic blood pressure (85.2 vs. 69.8mmHg, $p < 0.001$). From the point of view of the echocardiography, both the medications produced a reduction in right ventricular size (SNP: 29.2 vs. 25.7mm, $p = 0.003$; SIL 29.4 vs. 23.8mm, $p < 0.001$) and an increase of the left ventricular ejection fraction (NPS: 23.5 vs. 24.8 %, $p = 0.02$; SIL: 23.8 vs. 26 %, $p < 0.001$). On the other hand, the group which received SIL, unlike the SNP, showed improvements in the rate of oxygen venous saturation, measured by venous gas analysis (SIL: 49.2 vs. 58.9%, $p < 0.001$). Neither group significantly affected the serum levels of BNP. **CONCLUSION:** Sildenafil and sodium nitroprusside significantly reduced pulmonary hypertension in patients with advanced HF. Both were associated with reverse cardiac remodeling, with a reduction in right ventricular area and improvement of the cardiac function, measured by hemodynamic, echocardiographic and biochemical parameters. SNP, unlike SIL, was associated to significant systemic arterial hypotension and worsening of the rate of venous oxygen saturation.

Descriptors: 1. Pulmonary Hypertension 2. Heart Failure 3. Sildenafil
4. Nitroprusside 5. Cardiac remodeling 6. Prognosis

1 INTRODUÇÃO

1.1 A HIPERTENSÃO PULMONAR NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

A insuficiência cardíaca (IC) é entidade cardiovascular multicausal de elevada prevalência, cujas taxas de incidência, morbidade e mortalidade têm aumentado exponencialmente nas últimas décadas. No Brasil, a IC representa o motivo de, aproximadamente, 4,0% das internações gerais e 31,0% das internações por doenças cardiovasculares¹. O período médio de permanência hospitalar é de 5,8 dias, e a mortalidade nosocomial oscila entre 5,6 a 6,0%, enquanto dados internacionais têm ampla variação, entre 8,5 até 23,1%. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, 5,0 milhões de pessoas são portadoras de insuficiência cardíaca crônica e, aproximadamente, 550.000 novos casos são diagnosticados anualmente².

Com frequência, a IC é acompanhada de comorbidades distintas que interferem no tratamento e na evolução natural da doença. O registro americano ADHERE reuniu dados de mais de 100.000 pacientes internados por IC descompensada e mostrou que mais de 90% dos pacientes analisados eram portadores também de hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana crônica ou diabetes melito. Além destas, 35% deles possuíam insuficiência renal crônica, 33% asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica e 19% doença arterial oclusiva

periférica³. Estas comorbidades dificultam o tratamento e agravam o prognóstico de seus portadores, bem como interferem na sobrevida, após o transplante cardíaco.

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica comumente desenvolvem, ao longo de sua evolução, hipertensão pulmonar (HP), comorbidade associada à elevada mortalidade. Ao contrário de outras doenças, a prevalência da HP na IC não é bem definida, mas sabe-se que é resultante de diversos processos hemodinâmicos que acometem a circulação pulmonar, notadamente, a microcirculação em decorrência de disfunção ventricular esquerda.

Na nova classificação, proposta no Terceiro Consenso Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizado em junho de 2003 em Veneza⁴, a HP nos pacientes com insuficiência cardíaca é designada em um subgrupo distinto, definido como hipertensão pulmonar por envolvimento do coração esquerdo.

Ao contrário da hipertensão arterial pulmonar idiopática, cujos mecanismos fisiopatológicos estão muito bem definidos, nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, a fisiopatologia da HP ainda permanece desconhecida e pouco explorada. Sabe-se, entretanto, que nesses pacientes o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo acarreta a elevação da pressão venosa e capilar do território pulmonar, caracterizando inicialmente uma hipertensão passiva e venocapilar pulmonar. Embora o território venoso receba o impacto inicial, alterações arteriais também podem ser encontradas.

Na circulação pulmonar, à semelhança da sistêmica, o endotélio exerce papel fundamental no controle do tônus vascular por meio da liberação regulada de óxido nítrico e endotelina. A disfunção endotelial presente em pacientes com

insuficiência cardíaca, também, acomete a vasculatura pulmonar e é caracterizada por duas principais alterações neuro-hormonais, tanto nas células musculares lisas do tecido pulmonar como no miocárdio ventricular direito: a redução da síntese e liberação de óxido nítrico e o aumento da expressão e atividade da fosfodiesterase tipo 5 (Figura 1).

O óxido nítrico derivado do endotélio é um importante sinalizador intra e extracelular que atua estimulando a enzima guanilato - ciclase, presente no citosol, a produzir um segundo mensageiro, o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Este, por sua vez, por meio da proteína quinase G, reduz as concentrações citosólicas de íons cálcio e potássio, promovendo relaxamento das células musculares lisas e vasodilatação arterial. A fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) é responsável pela hidrólise do GMPc para sua forma inativa de monofosfato de guanosina.

Nos pacientes com hipertensão pulmonar, a maior expressão de PDE-5 e a menor produção de óxido nítrico são responsáveis por concentrações reduzidas de GMPc e consequente aumento da concentração de íons cálcio⁵ e potássio⁶, promovendo vasoconstrição, proliferação de células musculares lisas arteriais e resistência à apoptose⁷.

No miocárdio ventricular direito, ao contrário das células musculares lisas arteriais, a concentração de PDE-5 é inferior à outra fosfodiesterase, a PDE-3. A redução dos níveis de GMPc estimula a produção de PDE-3 que, por meio da proteína quinase A, reduz a síntese de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e, por conseguinte, a força contrátil do miocárdio ventricular direito, agindo diretamente na diminuição do débito cardíaco.

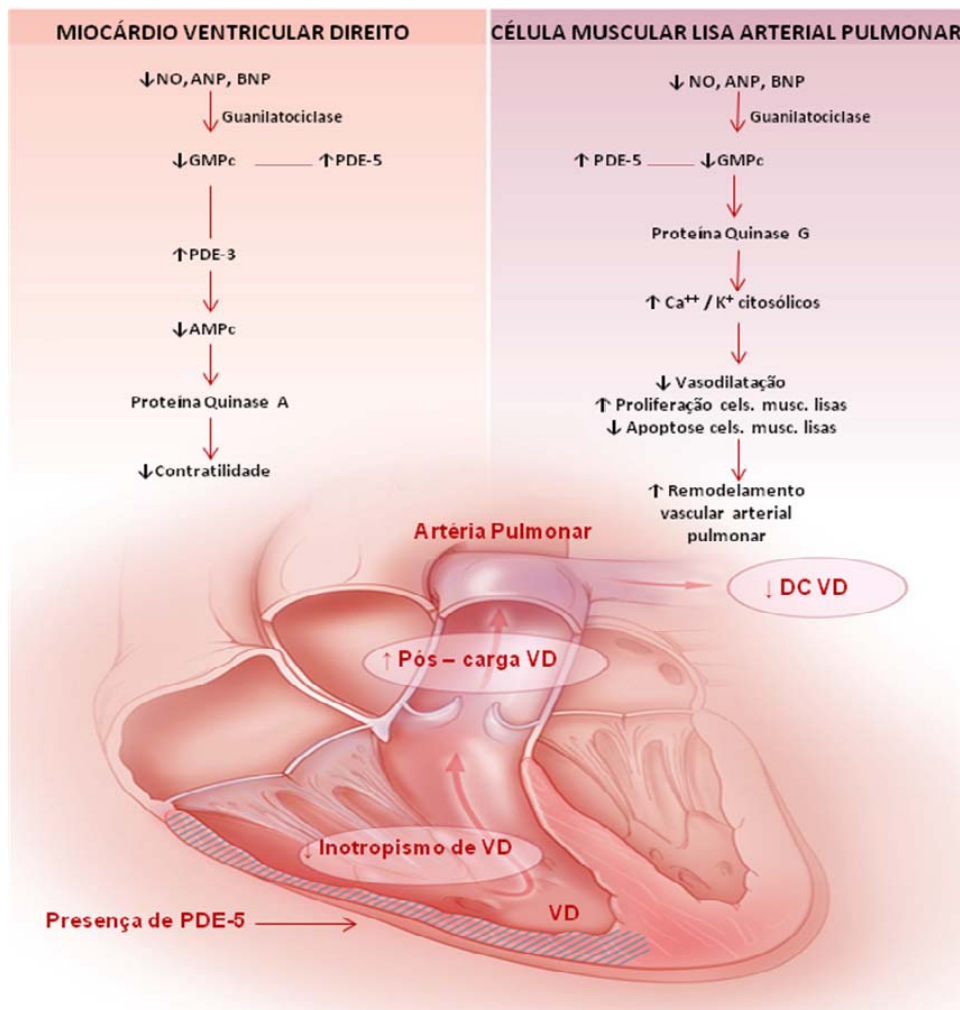


Figura 1 - Principais alterações fisiopatológicas sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito de pacientes com hipertensão pulmonar associada a doenças do ventrículo esquerdo (Adaptado de Archer SL et al., *NEJM*. 2009⁷). * VD: ventrículo direito; DC: débito cardíaco.

As alterações arteriais descritas acima são, à semelhança da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, constantes e progressivas, o que induz reações arteriais consideradas como responsáveis pelo processo de remodelamento arterial pulmonar. Neste observam-se anormalidades das fibras elásticas, fibrose intimal e hipertrofia medial, resultando em endurecimento vascular e redução da resposta vasodilatadora^{8,9}.

1.2 A HIPERTENSÃO PULMONAR COMO FATOR PROGNÓSTICO NO TRANSPLANTE CARDÍACO

A despeito do arsenal terapêutico disponível, cujas opções variam desde o tratamento clínico padrão às experiências iniciais com terapia celular, o transplante cardíaco (TC) ainda permanece como a melhor alternativa para os casos graves e avançados de insuficiência cardíaca.

Independente da etiologia, a HP preexistente em candidatos ao transplante cardíaco é um fator de risco bem estabelecido de morte precoce por disfunção ventricular direita ou biventricular do enxerto transplantado¹⁰. De acordo com a Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão¹¹ (ISHLT – *International Society of Heart and Lung Transplantation*), a HP é a principal causa de disfunção do órgão doado e responsável por, aproximadamente, 20% dos óbitos precoces.

O reconhecimento de que a falência ventricular do órgão doado é ocorrência comum quando a pressão sistólica da artéria pulmonar excede 50 a 60 mmHg, tornou imprescindível um minucioso estudo pré-operatório do nível de hipertensão pulmonar, por meio da cateterização cardíaca direita¹¹.

Estudar a hipertensão pulmonar dos candidatos ao TC significa não apenas quantificá-la, mas também testar sua potencial reversibilidade às substâncias vasodilatadoras. Isso ocorre porque quanto maior a responsividade pulmonar aos vasodilatadores, o prognóstico é semelhante àqueles sem evidências de HP pré-operatória¹²⁻¹⁴.

O Teste de Reatividade Pulmonar (TRP) consiste na cateterização cardíaca direita e mensuração direta da pressão pulmonar e suas variáveis. A partir de determinado nível pressórico substâncias vasodilatadoras são utilizadas com o intuito de se avaliar a potencial reversibilidade, uma vez que influencia positivamente na evolução a curto e médio prazos pós-transplante cardíaco.

Em 2004, registros da ISHLT demonstraram que, quando se comparou a sobrevida de pacientes com resistência vascular pulmonar (RVP) entre uma a três unidades Woods com outros com $RVP > 5$ u Woods, o prognóstico foi melhor naqueles com resistência pulmonar baixa¹¹.

Outros estudos, também, evidenciaram que o emprego de substâncias vasodilatadoras deve ser agressivo e contínuo, enquanto houver manutenção da pressão arterial sistêmica sistólica acima de 90 mmHg, $RVP > 5$ u Woods e gradiente transpulmonar (GTP) > 15 mmHg¹¹⁻¹³.

Uma diversificação das medidas das variáveis pulmonares tem sido analisada e correlacionada com o prognóstico, incluindo medidas estáticas e dinâmicas da resistência pulmonar antes e após o uso de vasodilatadores. Entretanto, há consenso de que não existem pontos de corte absolutos capazes de prever quais pacientes terão ou não melhor evolução após o transplante.

Apesar dos inúmeros trabalhos e hipóteses de *cutoffs* para as variáveis pulmonares medidas durante o teste de reatividade pulmonar, a ISHLT considera que a hipertensão pulmonar e a resistência vascular pulmonar elevada devem ser consideradas como contraindicação relativa ao TC quando a RVP for maior que 5 u Woods ou o GTP exceder 15mmHg. Em situações nas quais a pressão sistólica da

artéria pulmonar (PSAP) for igual ou superior a 50mmHg em conjunção com qualquer uma das alterações mencionadas acima, o risco de disfunção ventricular direita e a morte precoce serão aumentados, bem como em situações durante as quais, apesar da redução apropriada da RVP, houver diminuição significativa da pressão sistêmica sistólica para menos de 85 mmHg.

1.3 VASODILATADORES UTILIZADOS NO TESTE DE REATIVIDADE PULMONAR

Diversas substâncias com propriedades vasodilatadoras vêm sendo empregadas no teste de reatividade pulmonar durante avaliação pré-operatória de candidatos ao transplante cardíaco. Milrinone, óxido nítrico inalatório, nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e outras substâncias são comumente utilizadas, tanto para testar a reversibilidade aguda da hipertensão pulmonar como manusear a HP e a disfunção ventricular no pós-operatório.

Fármacos como os antagonistas da endotelina reduzem o tônus vascular pulmonar em pacientes transplantados, mas seu uso torna-se limitado pela vasodilatação sistêmica e hipotensão arterial, como observado durante administração de bosentan¹⁵, além de não melhorar o débito cardíaco, provavelmente, pelo efeito inotrópico negativo, visto durante terapia como sitaxsentan¹⁶.

O óxido nítrico inalatório é um vasodilatador pulmonar seletivo utilizado em pacientes com HP de várias causas. Seu efeito vasodilatador, como mencionado anteriormente, deve-se à ação direta sobre as células musculares lisas do leito vascular pulmonar, por meio do monofosfato de guanósina cíclico. Nos pacientes com disfunção ventricular esquerda a administração aguda de óxido nítrico inalatório reduz a resistência vascular pulmonar e aumenta o débito cardíaco, sem interferir na pressão sanguínea sistêmica¹⁷⁻¹⁹. Entretanto, de acordo com Bocchi²⁰, o óxido nítrico aumenta a pressão média do capilar pulmonar nesses pacientes podendo precipitar congestão pulmonar. Além disso, como o metabolismo do GMPc pela PDE-5 é um importante determinante da extensão e duração da vasodilatação, sabe-se que o efeito hemodinâmico do óxido nítrico é temporário e fugaz, o que limita sua aplicação por tempo prolongado no período pós-operatório.

1.3.1 Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio (NPS) é um vasodilatador misto com efeito sobre o território arterial e venoso. É administrado por via endovenosa, produzindo e liberando óxido nítrico e interferindo positivamente no processo de relaxamento da musculatura lisa vascular pulmonar e vasodilatação por intermédio do monofosfato de guanósina cíclico²¹.

O uso do NPS está associado a reduções das pressões sanguíneas e das resistências vasculares, pulmonares e sistêmicas²². Está classicamente indicado no tratamento das emergências hipertensivas e como auxiliar nos estados de choque circulatório, com pressões de enchimento ventricular e resistência periférica

aumentadas (situações em que se desejam reduções a curto prazo da pré-carga e pós-carga cardíacas). Na insuficiência cardíaca, por exemplo, pode ser utilizado quando há evidências de congestão pulmonar associada à elevação da pressão diastólica final ventricular.

Rotineiramente, é utilizado durante o teste de reatividade pulmonar de maneira a atingir níveis de pressão pulmonar considerados aceitáveis para o transplante cardíaco. Nestes pacientes seu uso agudo está associado a reduções significativas da resistência vascular pulmonar e sistêmica, além de aumento indireto do débito cardíaco por diminuição da pós-carga cardíaca, o que justifica sua utilização também no manejo da disfunção ventricular direita pós-operatória.

A meia-vida metabólica do NPS gira em torno de 1 a 2 min, sendo rapidamente metabolizado e convertido em tiocianato, no fígado. Apesar da meia-vida fugaz, o tiocianato pode demorar vários dias para ser excretado, e o tratamento não pode durar mais de 72 h, sob monitoração constante da função renal e níveis de tiocianato no sangue. A intoxicação pelo tiocianato leva ao bloqueio da respiração aeróbica celular, promovendo acidose metabólica. Alguns sinais de intoxicação pelo tiocianato são: náuseas, fraqueza, espasmos musculares, confusão mental, cefaleia, diarreia e taquicardia. Esses efeitos são minimizados logo que a infusão da droga é interrompida ou sua velocidade de eliminação aumentada²².

Entretanto, o efeito colateral mais comumente observado durante a administração de NPS é a hipotensão arterial sistêmica, sobretudo em indivíduos com insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar. Nestes, a pressão sanguínea limítrofe e a disfunção ventricular reduzem a capacidade compensatória do sistema

cardiovascular de manter estável a pressão arterial sistêmica média. Nesse grupo de pacientes, as instabilidades hemodinâmicas estão associadas a elevadas taxas de descompensação cardíaca e à desqualificação de um candidato ao transplante cardíaco, por se tratar de um significativo fator de pior prognóstico e contraindicação ao transplante cardíaco.

1.3.2 Sildenafil

O sildenafil (SIL) é um potente e seletivo inibidor da fosfodiesterase tipo 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.

O sildenafil é rapidamente absorvido por via oral e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em média 60 min após administração em jejum. A meia vida de eliminação é de, aproximadamente, 2,5 horas e os efeitos colaterais mais frequentes são cefaleia e rubor em torno de 10%, e os menos frequentes são tontura, alterações visuais (visão turva, sensibilidade aumentada à luz), cromatopsia (distorção de cores), palpitações, congestão nasal e dispepsia²³.

Efeitos do sildenafil sobre a hipertensão pulmonar

Como inibidor da PDE-5, o sildenafil exerce efeitos diretos sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito (Figura 2).

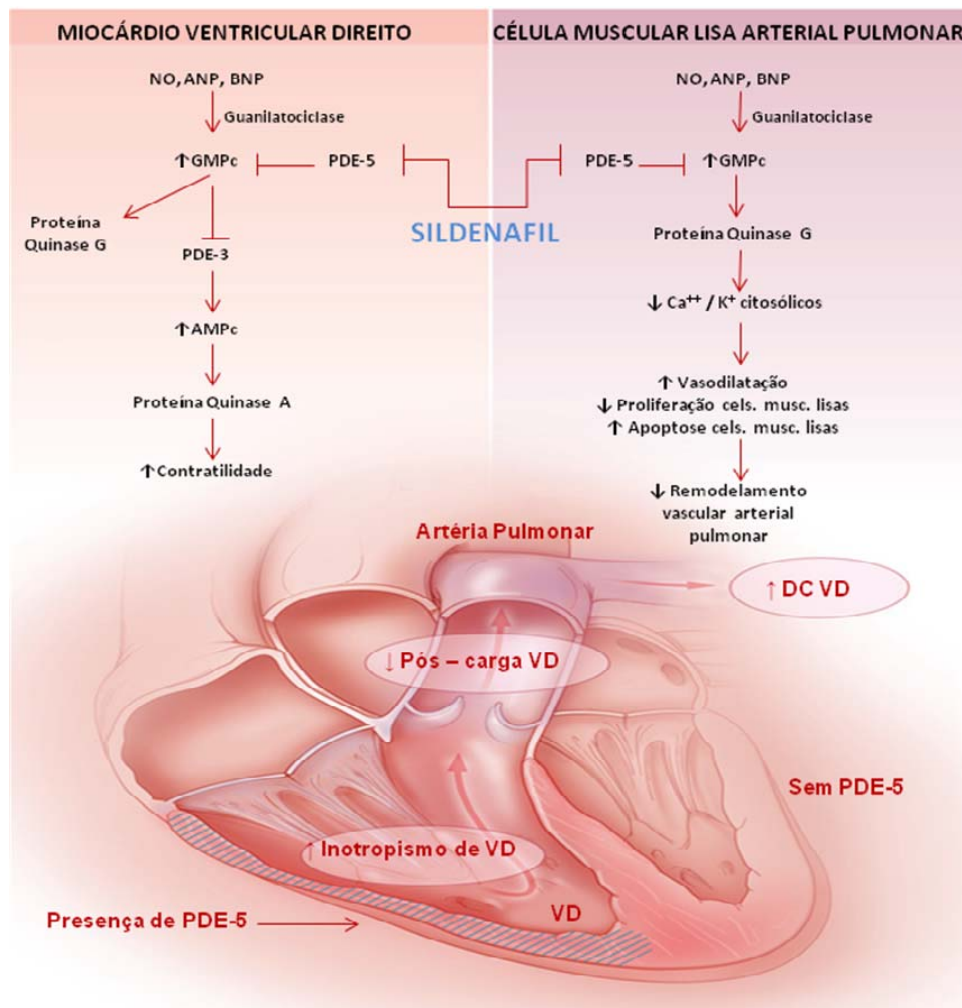


Figura 2 - Mecanismo de ação do sildenafil sobre a circulação pulmonar e miocárdio ventricular direito. (Adaptado de Archer SL et al., *NEJM*. 2009⁷)

Na circulação pulmonar, seu mecanismo de ação compreende tanto o relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação arterial mediada pelo aumento da concentração do GMPc²⁴ como o efeito antiproliferativo sobre as células musculares lisas, prevenindo ou revertendo o processo de remodelamento arterial pulmonar²⁵.

Por outro lado, no miocárdio ventricular direito as concentrações elevadas de monofosfato de guanosina cíclico estão associadas à inibição da síntese e

liberação de PDE-3, fosfodiesterase responsável pela hidrólise do monofosfato de adenosina cíclico⁷. Por sua vez, o AMPc estimula a produção da proteína quinase A, agindo diretamente sobre os miócitos, aumentando a contratilidade miocárdica.

Boa parte dos estudos tem utilizado o sildenafil no tratamento da HP idiopática ou associada às doenças do tecido conjuntivo, com resultados animadores no que tange à melhora da pressão arterial pulmonar, da capacidade funcional e da qualidade de vida²⁶⁻²⁹. Nos dados da Tabela 1, observam-se as principais características de alguns estudos dos efeitos do sildenafil sobre a hipertensão pulmonar de diversas etiologias.

Michelakis e colaboradores³⁰ evidenciam que o uso crônico de sildenafil em pacientes com HP idiopática exerceu efeitos positivos sobre a redução da resistência vascular pulmonar, aumento da tolerância ao exercício físico e redução da massa e diâmetro ventricular direito, medidos por meio da ressonância nuclear magnética do coração.

Recentemente, novos estudos também vêm demonstrando os efeitos benéficos do sildenafil em portadores de hipertensão pulmonar associada a doenças do ventrículo esquerdo. Katz e colaboradores³¹ demonstraram que o sildenafil promove vasodilatação endotélio-dependente e melhora a capacidade física, medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Lepore e colaboradores evidenciaram que o uso crônico do sildenafil reduz a resistência vascular pulmonar e melhora o índice cardíaco³², sem alterar a pressão sanguínea sistêmica de portadores de IC estável, classe funcional II e III (NYHA)³³. Estes mesmos dados foram confirmados por Behling que, também,

evidenciou melhora na capacidade funcional e na eficiência ventilatória de pacientes ambulatoriais e estáveis (classe funcional II – NYHA)³⁴.

Tabela 1 - Resumo dos principais trials randomizados do uso do sildenafil na hipertensão arterial pulmonar (Bharani et al.²⁶; Sastry et al.²⁹; Galiè et al.²⁷)

	Bharani	Sastry	Galiè
Desenho do estudo	Randomizado, duplo cego, placebo controlado	Randomizado, duplo cego, placebo controlado	Randomizado, duplo cego, placebo controlado
N pacientes (H)	9 (4)	22 (10)	277 (68)
Etiologia (N)	HP idiopática (3) Shunt arteriovenoso (3) TEP (1) Doença intersticial (2)	HP idiopática (22)	HP idiopática (175) Doença intersticial (84) Shunt arteriovenoso (18)
Duração	2 semanas	6 semanas	12 semanas
Desfecho primário	Teste de caminhada de 6': 170m no grupo placebo x 266m no grupo sildenafil (p< 0,005)	Teste de caminhada de 6': 475m no grupo placebo x 686m no grupo sildenafil (p< 0,001)	Teste de caminhada de 6': incremento da distância em relação ao placebo de 45, 46 e 50m nas doses de sildenafil 20, 40, 80mg (p< 0,001)
Desfecho secundário	Influência positiva sobre o Escore de dispnéia de Borg e PSAP	Influência positiva sobre o índice cardíaco; nenhuma influência sobre a PSAP	Influência positiva sobre PMAP, DC, RVP, Classe funcional da WHO e nenhuma influência sobre o Escore de dispneia de Borg
Efeitos adversos	Nenhum reportado	Semelhante ao placebo	Cefaleia e epistaxe no grupo sildenafil

Por outro lado, o uso agudo do sildenafil também foi reportado em outros estudos. Bocchi e colaboradores³⁵ demonstraram, no exercício, melhora na capacidade física, atenuação do aumento da frequência cardíaca e sua redução no

período de recuperação, durante teste ergométrico em esteira. Em outros dois estudos, Gómez-Sánchez³⁶ e Freitas Jr³⁷ demonstraram que uma única dose de 100mg de sildenafil sublingual foi eficaz e segura na redução da pressão pulmonar e de suas variáveis durante o teste de reatividade vascular pré-transplante cardíaco. Nestes estudos, os autores evidenciaram que, além da redução significativa da pressão sistólica da artéria pulmonar e das resistências pulmonar e sistêmica, houve aumento do débito cardíaco e mínimas repercussões sobre a circulação sistêmica.

Efeitos do sildenafil sobre o desempenho cardiovascular

Brindis e Kloner³⁸ estudaram o efeito do sildenafil sobre a pressão arterial sistêmica. Neste estudo, avaliaram o efeito de diferentes doses (50, 100, 200mg) em indivíduos saudáveis e demonstraram que, após 1 a 2 h da dose inicial, houve uma redução máxima de 10,2 mmHg na pressão sistólica sistêmica e 6,8 mmHg na diastólica, em relação ao placebo e sem diferença significativa entre as doses. Portanto, o sildenafil tem efeitos discretos em variáveis hemodinâmicas mesmo quando associado a outros anti-hipertensivos e sem aumento de efeitos adversos ou episódios de hipotensão.

Em outro estudo, Freitas Jr³⁷ demonstrou que, em pacientes com disfunção ventricular esquerda, uma única dose de 100mg de sildenafil sublingual é capaz de aumentar o débito cardíaco em até 35%, quando medido pela cateterização cardíaca direita. Neste, a melhora do desempenho cardíaco não foi acompanhada de alterações significativas da pressão sanguínea média.

Entretanto, embora o efeito do sildenafil na função cardíaca em repouso pareça mínimo, estudos em animais vêm demonstrando que, apesar da baixa expressão miocárdica, a fosfodiesterase pode exercer regulação local sobre a estimulação adrenérgica e sua inibição pode limitar ou reverter o remodelamento cardíaco desencadeado por sobrecarga de pressão. Borlaug e colaboradores³⁹ avaliaram o efeito do sildenafil na contratilidade cardíaca em humanos com teste de estresse com dobutamina. Observaram que, com o uso de 100mg de sildenafil, houve uma redução da pressão arterial diastólica e da resistência vascular sistêmica, além de um aumento da fração de ejeção medida pelo ecocardiograma, ao passo que nos índices de função diastólica foi percebido apenas um aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico. Em um segundo tempo, esses pacientes foram submetidos ao ecocardiograma de estresse com dobutamina, que evidenciou que a resposta da função sistólica à administração de sildenafil foi significativamente bloqueada e, também, não foram observadas alterações na função diastólica. Portanto, a inibição da fosfodiesterase tipo 5 com o sildenafil bloqueia a resposta sistólica à estimulação beta-adrenérgica. Este achado sustenta a ideia da presença da enzima fosfodiesterase tipo 5 no coração humano e que seu papel é alterado com a estimulação beta-adrenérgica.

Contraindicações ao sildenafil

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 são contraindicados para pacientes em uso de nitratos orgânicos e antagonistas de receptores α adrenérgicos. Os inibidores da PDE-5 e os nitratos orgânicos promovem aumento da concentração

sérica de GMPc, e o uso associado pode estar envolvido em significativos episódios de hipotensão sistêmica.

1.4 REMODELAMENTO CARDÍACO

O remodelamento cardíaco é o conjunto de alterações celulares, neuro-hormonais e estruturais do miocárdio, manifestadas clinicamente como modificações de tamanho, geometria e função do coração em resposta a determinada lesão aguda ou crônica^{40,41}.

O remodelamento ventricular é um processo reversível, podendo ser fisiológico ou adaptativo, porém o termo é utilizado para descrever alterações patológicas comuns a múltiplas agressões ao coração, sobrecargas crônicas de pressão ou de volume, inflamação ou expressão genética, cujo resultado final é o desenvolvimento de uma cardiomiopatia⁴⁰⁻⁴².

A expressão *remodelamento cardíaco reverso* tem sido utilizada com frequência nos últimos anos e vem sendo alvo estabelecido do tratamento padrão da insuficiência cardíaca. Diversos autores aplicam o termo remodelamento reverso para caracterizar a redução dos diâmetros ou massa ventricular, associadas ao aumento da função cardíaca expressa pela fração de ejeção ou débito cardíaco.

Em 2004, Pieske⁴³ definiu remodelamento reverso como redução da massa ou diâmetro ventricular associado ao aumento da fração de ejeção medida pela ecocardiografia. Por outro lado, nesse mesmo estudo, sugere o termo *remodelamento molecular reverso*, a fim de incluir as alterações moleculares e celulares no processo de resposta à terapêutica específica para insuficiência cardíaca.

Em outros estudos, cientistas referem-se ao remodelamento ventricular reverso como redução do diâmetro diastólico ventricular esquerdo e aumento na fração de ejeção ventricular, após tratamento clínico⁴⁴, por ressincronização cardíaca⁴⁵ ou cirurgia de átrio e ventriculoplastia⁴⁶.

Em nosso projeto, remodelamento cardíaco reverso foi utilizado para determinar a redução dos diâmetros ventriculares associados à melhora da função cardíaca, a partir da análise de parâmetros ecocardiográficos, de macro e micro-hemodinâmica, além de dosagens neuro-hormonais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudar os efeitos hemodinâmicos agudos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca avançada e candidatos ao transplante cardíaco.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estudar a tolerabilidade e segurança do sildenafil via oral durante o manejo agudo da hipertensão pulmonar de pacientes candidatos ao transplante cardíaco;
- Estudar os efeitos agudos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre o remodelamento cardíaco reverso, por meio da análise ecocardiográfica, hemodinâmica e neuro-hormonal; e
- Estudar os efeitos agudos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a microcirculação, pela análise de gasometria venosa.

3 MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

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 (Anexo 9).

3.2 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 (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).

Faz parte da rotina de nosso departamento, assim como na maior parte das instituições do gênero em diversos países, realizar cateterismo cardíaco direito em todos os potenciais candidatos ao transplante cardíaco a fim de melhor estudar a hipertensão pulmonar desses pacientes. Assim sendo, o cateterismo cardíaco não foi indicado exclusivamente para fins de pesquisa.

Para a seleção dos pacientes, foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão listados abaixo.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Portadores de IC classe funcional III ou IV, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA);
- Possuírem IC crônica com mais de 12 meses de evolução;
- Possuírem fração de ejeção menor ou igual a 45% ao ecocardiograma bidimensional;
- Hipertensão pulmonar definida no cateterismo cardíaco direito como: PSAP \geq 50 mmHg, RVP \geq 3 unidades Woods e/ou GTP \geq 15 mmHg.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de cardiomiopatias secundárias a shunts arteriovenosos, tromboembolismo pulmonar ou doenças pulmonares crônicas;
- Pacientes portadores de fibrilação atrial;
- Uso atual de drogas vasoativas;
- Contraindicação ao uso de sildenafil
- Contraindicação ao uso de nitroprussiato de sódio (pressão sanguínea sistólica < 90mmHg)

3.3 DINÂMICA DO ESTUDO

Após se submeterem ao cateterismo cardíaco direito e ao ecodopplercardiograma bidimensional, 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 descritos acima. 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 nitroprussiato de sódio ou sildenafil, em doses padronizadas, como medicação vasodilatadora durante o teste de reatividade pulmonar. Uma segunda coleta dos dados clínicos, hemodinâmicos, ecocardiográficos e bioquímicos foi realizada após período de tempo predeterminado para cada grupo (Figura 3).

O sildenafil foi administrado na dose única de 100mg (2 comprimidos de 50mg), 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.

O nitroprussiato de sódio foi administrado após diluição de 50mg em 250ml de soro glicosado a 5% e em bomba de infusão contínua e endovenosa, na velocidade de 1µg/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 ($PA_s \leq 85\text{mmHg}$) e/ou redução apropriada da hipertensão pulmonar ($PSAP < 50\text{mmHg}$, $RVP < 3$ u Woods e $GTP < 15\text{mmHg}$). Para os casos nos quais os critérios de interrupção não foram atingidos, procedeu-se ao aumento da velocidade de infusão para 2µg/Kg/min e nova medida dos parâmetros hemodinâmicos a cada 15 minutos, com aumento gradual e proporcional da velocidade de administração do fármaco.

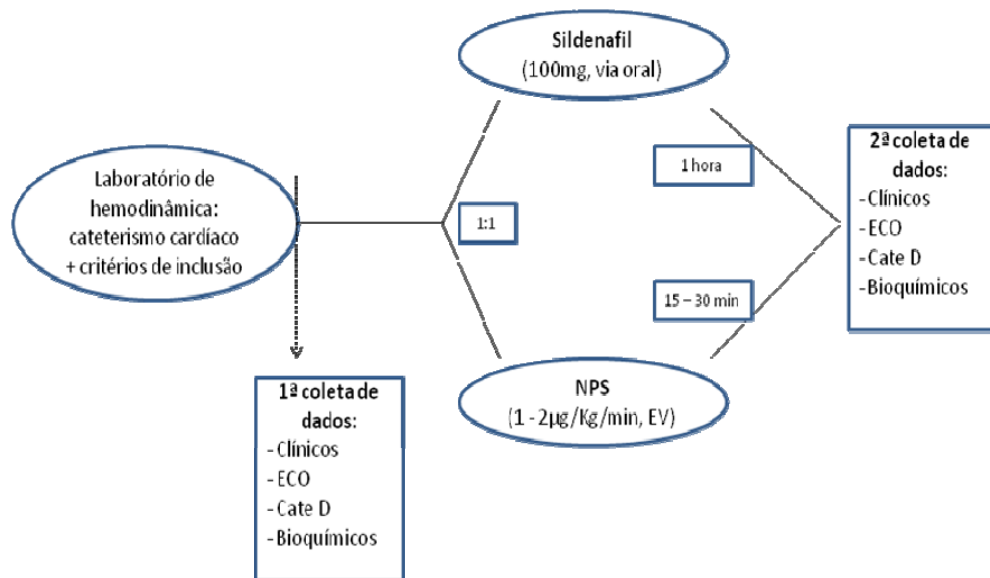


Figura 3 - Esquema do desenho do estudo

3.4 DADOS DEMOGRÁFICOS

Para caracterização geral de todos os pacientes, foram registrados dados como idade, gênero, etnia, etiologia da doença de base, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e presença de comorbidades.

3.5 CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

O cateterismo cardíaco foi realizado de acordo com a rotina estabelecida no Laboratório de Hemodinâmica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), conforme descrição a seguir.

Mediante cateter do tipo Swan-Ganz, introduzido até a artéria pulmonar pela punção da veia jugular interna direita, foram coletadas amostras de sangue venoso para determinações de gasometria venosa e níveis sanguíneos de BNP. Para efeito de comparação com as medidas ecocardiográficas, foram considerados os registros hemodinâmicos somente na condição basal, isto é, com concentração de oxigênio de 21 a 30%.

3.6 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS ESTUDADAS E MODO DE OBTENÇÃO

Pressões em cavidades cardíacas e vasos sanguíneos

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.

Determinação do débito cardíaco pulmonar e sistêmico (DC)

A determinação do débito cardíaco pulmonar e sistêmico, este assumido como sendo igual ao primeiro, foi realizada pelo método de termodiluição. Obteve-se o débito cardíaco médio de cada paciente por intermédio da média aritmética de cinco medidas do fluxo sanguíneo pelo cateter de Swan-Ganz.

Determinação da resistência vascular pulmonar e sistêmica

A resistência vascular pulmonar e sistêmica foi calculada por meio da razão entre pressões e débitos, como se segue:

$$\mathbf{RVP} = \frac{\mathbf{PMAP - PMCP}}{\mathbf{DC}}$$

onde: RVP (unidades Woods) corresponde à resistência vascular pulmonar; DC (l/min) débito cardíaco sistêmico; PMAP e PMCP são, respectivamente, pressão média em artéria pulmonar e pressão média de capilar pulmonar.

$$\mathbf{RVS} = \frac{\mathbf{PAM - PVC \times 80}}{\mathbf{DC}}$$

onde: RVS (dinas x s x cm⁻⁵) corresponde à resistência vascular sistêmica; PAM e PVC são, respectivamente, pressão arterial média sistêmica e pressão venosa central, esta última equivalente à pressão média em átrio direito.

Determinação do gradiente transpulmonar

O gradiente transpulmonar (GTP) é a medida resultante da diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e pressão média do capilar pulmonar, como se segue:

$$\text{GTP} = \text{PMAP} - \text{PMCP}$$

3.7 VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS ESTUDADAS E MODO DE OBTENÇÃO

As amostras de sangue venoso foram coletadas da artéria pulmonar, durante o cateterismo cardíaco direito, e em dois momentos distintos: inicialmente, quando os pacientes preenchem os critérios de inclusão do estudo e após a administração dos vasodilatadores. Foram dosadas as seguintes substâncias: peptídeo natriurético cerebral B e gasometria venosa.

Peptídeo natriurético cerebral B

Amostras de 5 ml de sangue venoso de todos os pacientes, com repouso mínimo de 1 hora, foram coletadas para dosagem e armazenamento de BNP. As amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm, a 5 °C e por 15 minutos, e o plasma resultante estocado em temperatura de -80 °C. A metodologia utilizada para quantificação do BNP foi a do imunensaio automatizado tipo sanduíche com dois

lados e tecnologia da quimiluminescência direta, que utiliza quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais.

Gasometria venosa

Para a dosagem de gasometria venosa, foram utilizadas seringas heparinizadas para coleta de 3ml de sangue venoso da artéria pulmonar. As amostras foram armazenadas em temperatura apropriada e enviadas imediatamente para análise por meio do método do eletrodo íon-seletivo, em equipamento específico do tipo Radiometer - Analisador de Gases Sanguíneos, Oximetria, Eletrólitos e Metabólitos, modelo ABL835.

3.8 VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS ESTUDADAS E MODO DE OBTENÇÃO

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, no laboratório de cateterismo cardíaco, simultaneamente ao estudo hemodinâmico, antes e após a administração dos vasodilatadores. As imagens ecocardiográficas foram obtidas em

posição supina e gravadas em fitas VHS para posterior análise, e as medidas lineares das estruturas e dos fluxos sanguíneos foram obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{47,48}. Os pacientes usaram eletrodos eletrocardiográficos para monitoramento de uma única derivação (derivação II) com a finalidade de auxiliar nos tempos dos eventos cardíacos.

Em princípio, o planejamento foi feito no sentido de um amplo registro das variáveis ecocardiográficas. Todas as variáveis foram analisadas em três batimentos cardíacos consecutivos, obtendo-se o valor médio. A análise ecocardiográfica foi feita por um único observador experiente que não tinha conhecimento dos resultados das medidas hemodinâmicas.

Avaliação das cavidades esquerdas e função ventricular esquerda

Os diâmetros das cavidades e a espessura miocárdica do ventrículo esquerdo foram obtidos em plano paraesternal longitudinal, pelo modo bidimensional, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Os diâmetros diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) do ventrículo esquerdo foram medidos ao nível da ponta das cúspides da valva mitral. Os volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) do ventrículo esquerdo foram medidos a partir de imagens de planos apicais ortogonais (quatro e duas câmaras), realizando-se o traçado manual das bordas endocárdicas (Figura 4). O programa computacional do ecocardiógrafo automaticamente divide o ventrículo esquerdo em vários cilindros de alturas semelhantes e calcula os volumes ventriculares com base na estimativa de volume de cada cilindro.

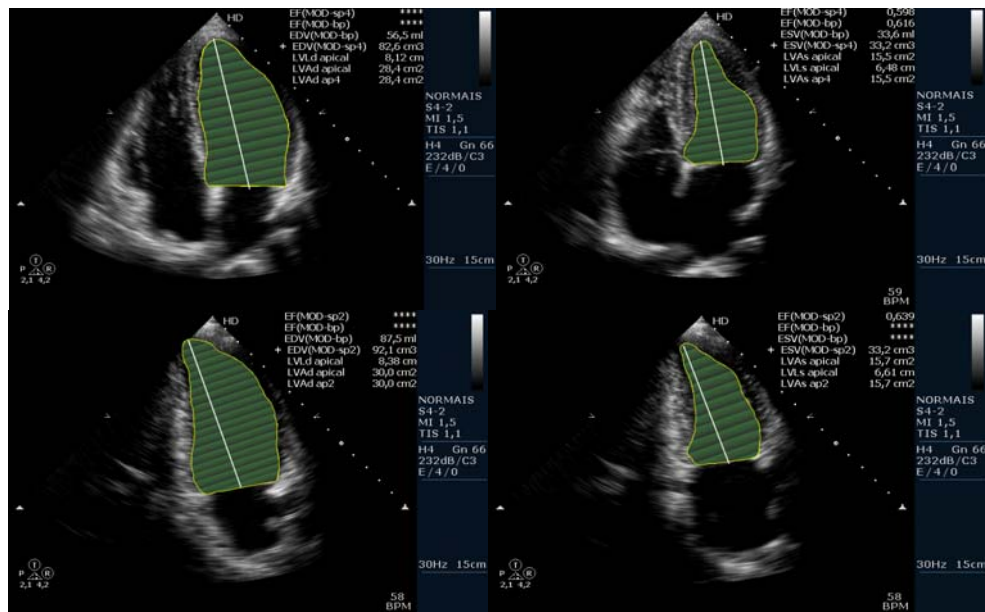


Figura 4 - Medida dos volumes ventriculares e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson. Os painéis de cima mostram a medida dos volumes diastólico (esquerda) e sistólico (direita) no plano apical quatro câmaras e os painéis de baixo mostram as mesmas medidas no plano apical duas câmaras

A fração de ejeção (FEVE) foi calculada da seguinte forma:

$$FEVE = \frac{VDF - VSF}{VDF}$$

O volume ventricular, expresso em ml, é calculado como segue:

$$\text{Volume} = 7x D^3 / 2,4 + D$$

onde D corresponde ao diâmetro da cavidade ventricular esquerda (na sístole ou na diástole) obtido no eixo curto paraesternal.

Avaliação das cavidades direitas e função ventricular direita

Os volumes do átrio direito e ventrículo direito foram medidos no plano apical quatro câmaras, utilizando-se o método área-comprimento, na sístole e diástole. A avaliação qualitativa da função do ventrículo direito foi baseada em múltiplos planos de imagens, incluindo eixo curto e eixo longo paraesternal, quatro câmaras apical e quatro câmaras subcostal. Em cada plano, foram avaliados a área ventricular direita, a configuração da cavidade ventricular, a espessura da parede, o grau de movimentação da parede livre e o padrão de movimentação septal do ventrículo. A avaliação quantitativa da função do ventrículo direito foi feita pela medida da mudança fracional da área obtida no plano apical quatro câmaras.

A estimativa da função ventricular direita foi realizada também pelo Doppler tecidual, técnica capaz de estimar a velocidade sistólica miocárdica (DTVD, cm/s). Para seu registro, foi utilizado o plano apical quatro câmaras, sendo a amostra de volume do Doppler tecidual pulsado posicionada no miocárdio, mais precisamente na região basal da parede livre do ventrículo direito. Os limites de Nyquist foram ajustados para velocidades de -15 a 20 cm/s, com mínimo ganho e baixo filtro^{49,50}.

Estimativa de pressões da artéria pulmonar

O cálculo da pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) foi realizado utilizando-se a curva de fluxo da regurgitação tricúspide obtida pelo Doppler contínuo, nos pacientes que apresentavam insuficiência tricúspide (Figura 5). O gradiente pressórico (ΔP) entre o átrio direito e o ventrículo direito foi calculado pela equação simplificada de Bernoulli:

$$\Delta P = 4 \times (\text{velocidade máxima de regurgitação tricúspide pelo Doppler contínuo})^2$$

Apoiada na obtenção do gradiente pressórico, a PSAP foi determinada pela fórmula:

$$\text{PSAP (mmHg)} = \Delta P + \text{PMAD}$$

onde PMAD é a pressão média em átrio direito.

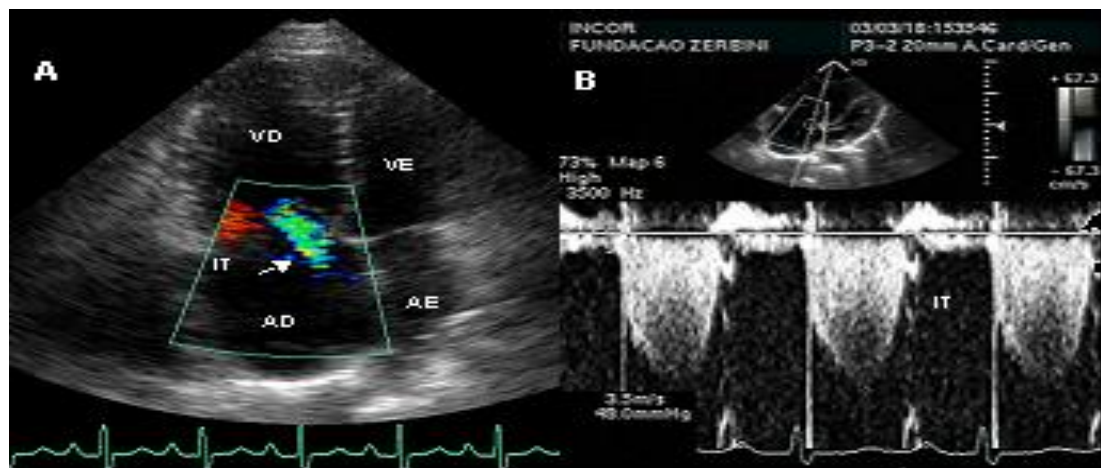


Figura 5 - (A) Ecocardiograma bidimensional em corte apical de quatro câmaras demonstrando dilatação das cavidades direitas e jato de insuficiência tricúspide (IT) no átrio direito (seta). (B) Curva espectral do Doppler contínuo demonstrando o fluxo de regurgitação tricúspide, com velocidade de pico aumentada ($3,5 \text{ m.s}^{-1}$). A partir da equação modificada de Bernoulli, estima-se o gradiente de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito (49 mmHg) que, somado ao valor da pressão média em átrio direito, resulta na estimativa da pressão sistólica em artéria pulmonar de 64 mmHg. (AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo)

A estimativa da pressão média do átrio direito foi feita pela avaliação do tamanho e da variação respiratória espontânea da veia cava inferior no plano subcostal, de acordo com os dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de referência para a estimativa da pressão média em átrio direito

PMAD	Mudança respiratória veia cava inferior	Diâmetro veia cava inferior
5 mmHg	Colabamento total	< 1,5 cm
10 mmHg	Colabamento > 50%	1,6 a 2,5 cm
15 mmHg	Colabamento < 50%	1,6 a 2,5 cm
20 mmHg	Colabamento < 50%	> 2,5 cm
> 20 mmHg	Sem mudança	> 2,5 cm + veias hepáticas

Nos pacientes que apresentaram falta de coaptação da valva tricúspide, nos quais ventrículo e átrio direitos funcionam como câmara única, não foi possível estimar a PSAP pela insuficiência tricúspide.

3.9 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.

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, classe funcional da IC, disfunção diastólica de VD e insuficiência tricúspide e pulmonar) 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 – Student independente.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas, contendo média, desvio padrão, valores mínimos e máximos.

Análise de cada grupo, antes e após administração dos vasodilatadores

O método estatístico utilizado para avaliar os efeitos de cada droga variou conforme o tipo de variável estudada.

Para a análise de variáveis qualitativas (disfunção diastólica de VD, insuficiência tricúspide e pulmonar) foi utilizada a Regra de Sinais de Descartes e os resultados expressos em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%).

As demais variáveis (hemodinâmicas, ecocardiográficas e bioquímicas) quantitativas apresentaram distribuição gaussiana. As médias das variáveis foram comparadas com teste t-Student para dados pareados.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

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 da Tabela 3 detalham as principais características demográficas da população estudada.

Tabela 3 - Características demográficas gerais da população estudada

	Todos	Sildenafil	Nitro	p
N	29	15	14	NS
Idade, anos (média ± dp)	49,10 ± 14,9	49,73 ± 11,17	48,42 ± 17,45	0,08
Gênero, masculino (n, %)	18 (62%)	11 (73,3%)	7 (50%)	0,19
Etnia (n, %)				
Branca	16 (55,1%)	09 (60%)	07 (50%)	
Negra	10 (34,4%)	04 (26,6%)	06 (42,8%)	0,28
Amarela	03 (10,5%)	02 (13,4%)	01 (7,2%)	
Comorbidades (n, %)				
Hipertensão Arterial	19 (65,5%)	10 (66,6%)	09 (64,2%)	
Diabetes Melittus	05 (17,2%)	02 (13,3%)	03 (21,4%)	
Insuficiência Renal Crônica	04 (13,8%)	02 (13,3%)	02 (14,2%)	0,35
Insuficiência Coronariana	09 (31%)	04 (26,6%)	05 (35,7%)	
Acidente Vascular Cerebral	08 (27,5%)	05 (33,3%)	03 (21,4%)	

Na Tabela 4 estão descritos os dados clínicos referentes à insuficiência cardíaca, bem como as medicações utilizadas pelos pacientes durante a realização do exame. A etiologia isquêmica foi a mais usual (34,4% dos pacientes) e a prevalência de prescrição de betabloqueadores nessa população foi de 100%, com uma dose média de $35,9 \pm 24,5$ mg/dia.

Tabela 4 - Características demográficas relacionadas à insuficiência cardíaca

	Todos	Sildenafil	Nitro	p
N	29	15	14	NS
Classe funcional (NYHA, n(%))				
III	11 (37,9%)	05 (33,3%)	06 (42,8%)	0,01
IV	18 (62,1%)	10 (66,4%)	08 (57,2%)	
Etiologia n (%)				
Isquêmica	10 (34,5%)	05 (33,3%)	05 (35,7%)	0,29
Idiopática	06 (20,7%)	02 (13,3%)	04 (28,5%)	
Chagásica	08 (27,5%)	05 (33,3%)	03 (21,5%)	
Hipertensiva	02 (7%)	02 (13,3%)	0	
Outros	03 (10,3%)	01 (6,8%)	02 (14,3%)	
Medicações (dose média \pm dp)				
Carvedilol (mg/dia)	$35,9 \pm 24,5$	$41,6 \pm 27,8$	$29,9 \pm 19,7$	0,20
Losartana (mg/dia)	$73,2 \pm 33,3$	$71,6 \pm 32,5$	$75 \pm 35,3$	0,79
Monocordil (mg/dia)	$49,6 \pm 52,8$	$57,3 \pm 53,9$	$41,4 \pm 52,3$	0,42
Hidralazina (mg/dia)	$66,3 \pm 105,4$	$98,3 \pm 117,4$	$32,1 \pm 81,7$	0,09
Espironolactona (mg/dia)	$22,4 \pm 7,7$	$21,6 \pm 8,7$	$23,2 \pm 6,6$	0,60
Digoxina (mg/dia)	$0,18 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,07$	$0,1 \pm 0,04$	0,03
Furosemida (mg/dia)	$80 \pm 40,3$	$86,6 \pm 45,1$	$72,8 \pm 34,7$	0,36
Hidroclorotiazida (mg/dia)	$13,2 \pm 17$	$13,3 \pm 18,6$	$13,1 \pm 15,9$	0,97

4.2 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

Entre os participantes do estudo, as médias de pressão sistólica da artéria pulmonar e pressão sanguínea sistêmica foram, respectivamente, de $62,7 \pm 13,8$ mmHg e $82,5 \pm 12,2$ mmHg, com um débito cardíaco médio de $3,9 \pm 0,9$ l/min.

A análise comparativa entre os grupos, antes da administração dos vasodilatadores, demonstrou que não houve diferença significativa quanto às medidas das variáveis sistêmicas e pulmonares, conforme detalhado nos dados da Tabela 5. Ambos os grupos apresentaram perfil hemodinâmico pulmonar semelhante, como PSAP (SIL: $61,07 \pm 13,35$ mmHg vs. NPS: $64,5 \pm 14,62$ mmHg, $p = 0,51$) e RVP (SIL: $4,26 \pm 2,65$ u Woods vs. NPS: $4,52 \pm 3,15$ u Woods, $p = 0,8$) elevadas, ao passo que na circulação sistêmica, também, não foram demonstradas diferenças de pressão arterial média (SIL: $80 \pm 11,22$ mmHg vs. NPS: $85,29 \pm 13,1$ mmHg, $p = 0,25$) e resistência vascular sistêmica (SIL: $1502,47 \pm 375,71$ dynas.s.cm⁻⁵ vs. NPS: $1620,34 \pm 597,24$ dynas.s.cm⁻⁵, $p = 0,24$).

Tabela 5 - Perfil hemodinâmico basal dos grupos estudados, detalhando os valores mínimos, médios e máximos das variáveis analisadas

Variável / Droga	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		P
			Mínimo	Máximo	
PAM (mmHg)					
Sildenafil	80,00	11,22	77,10	82,90	0,252
Nitro	85,29	13,10	81,78	88,79	
FC (bpm)					
Sildenafil	63,53	10,80	60,74	66,32	0,372
Nitro	66,79	8,22	64,59	68,98	
PSAP (mmHg)					
Sildenafil	61,07	13,35	57,62	64,51	0,514
Nitro	64,50	14,62	60,59	68,41	
PMAP (mmHg)					
Sildenafil	38,27	8,87	35,98	40,56	0,162
Nitro	42,86	8,30	40,64	45,08	
PMCP (mmHg)					
Sildenafil	23,60	6,43	21,94	25,26	0,071
Nitro	28,50	7,57	26,48	30,52	
PMVD (mmHg)					
Sildenafil	26,73	11,65	23,73	29,74	0,525
Nitro	29,36	10,15	26,64	32,07	
PMAD (mmHg)					
Sildenafil	14,27	3,65	13,32	15,21	0,340
Nitro	16,57	8,38	14,33	18,81	
DCm (l/min)					
Sildenafil	3,64	0,81	3,43	3,85	0,997
Nitro	3,64	1,06	3,36	3,92	
GTPm (mmHg)					
Sildenafil	14,67	6,74	12,93	16,41	0,913
Nitro	14,36	8,38	12,12	16,60	
RVP (u Woods)					
Sildenafil	4,26	2,65	3,58	4,95	0,814
Nitro	4,52	3,15	3,67	5,36	
RVS (dynas.s.cm⁻⁵)					
Sildenafil	1502,47	375,71	1294,40	1710,10	0,24
Nitro	1620,34	597,24	1275,51	1965,18	

Entretanto, os efeitos hemodinâmicos de cada vasodilatador apresentaram diferentes respostas pulmonares e sistêmicas. O grupo que recebeu sildenafil apresentou reduções significativas das pressões pulmonares (PSAP: $61,07 \pm 13,35$ vs. $50 \pm 12,49$ mmHg, $p < 0,001$ e PMAP: $38,27 \pm 8,87$ vs. $31,6 \pm 8,63$ mmHg, $p < 0,001$) e da resistência vascular pulmonar ($4,26 \pm 2,65$ vs. $1,94 \pm 1,39$ u Woods, $p < 0,001$), conforme observado nas Figuras 6 e 7, respectivamente. Os efeitos pulmonares foram acompanhados de elevação do débito cardíaco médio ($3,64 \pm 0,81$ vs. $4,31 \pm 0,81$ l/min, $p = 0,003$, Figura 8), mas não estavam associados a significantes repercussões sistêmicas, como alterações em pressão arterial média, frequência cardíaca basal e pressão venosa central, conforme detalhado nos dados da Tabela 6.

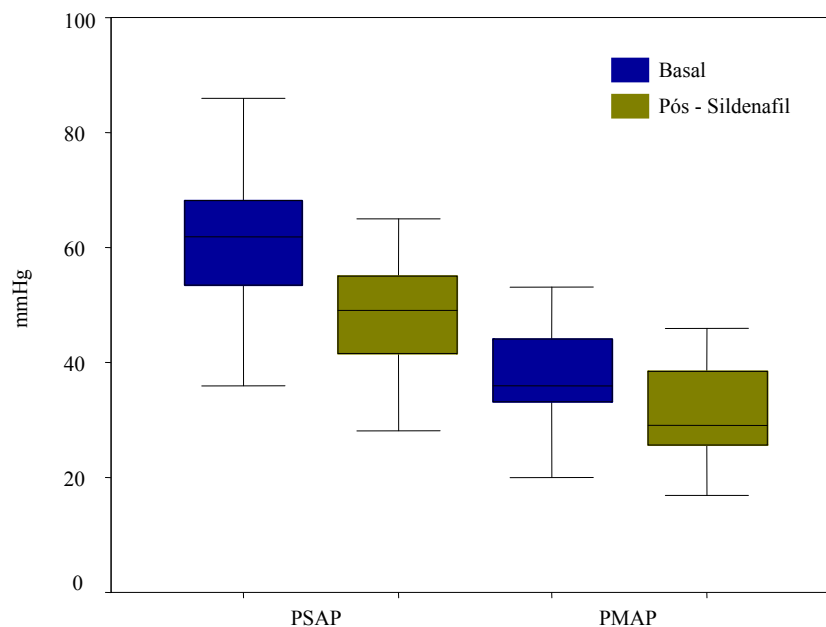


Figura 6 - Efeitos do sildenafil sobre as pressões sistólica ($p < 0,001$) e média ($p < 0,001$) da artéria pulmonar, detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

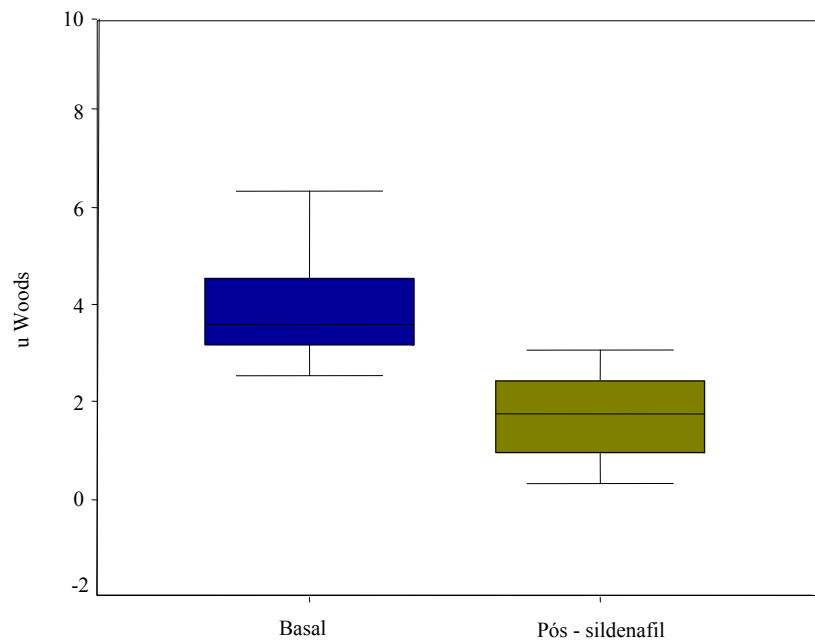


Figura 7 - Efeitos do sildenafil sobre a resistência vascular pulmonar ($p < 0,001$), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

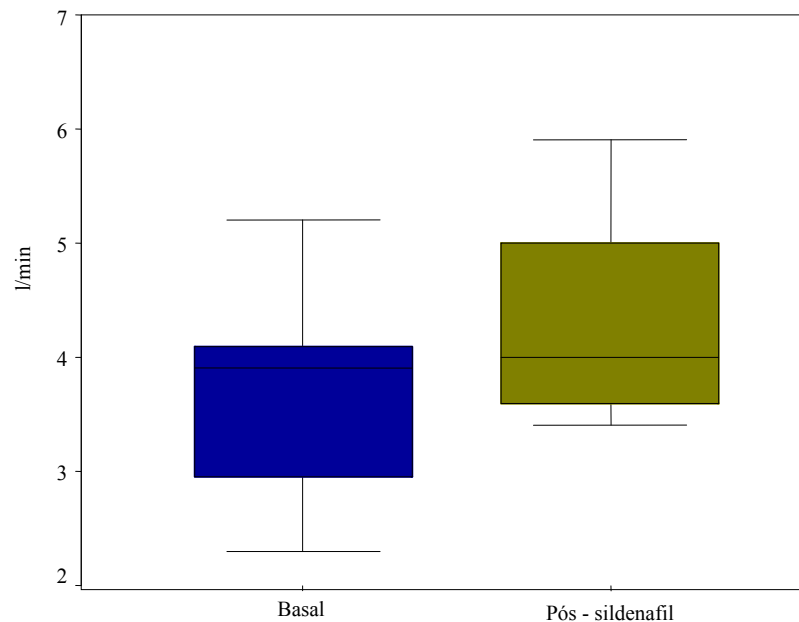


Figura 8 - Efeitos do sildenafil sobre o débito cardíaco médio ($p = 0,003$), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

Tabela 6 - Efeitos hemodinâmicos do sildenafil sobre variáveis da circulação sistêmica e pulmonar, detalhando valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

Variável / Período	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		P
			Mínimo	Máximo	
PAM (mmHg)					
Pré-sildenafil	80,00	11,22	77,10	82,90	
Pós-sildenafil	76,40	9,08	74,06	78,74	0,054
FC (bpm)					
Pré-sildenafil	63,53	10,80	60,74	66,32	
Pós-sildenafil	63,60	10,50	60,89	66,31	0,902
PMCP (mmHg)					
Pré-sildenafil	23,60	6,43	21,94	25,26	
Pós-sildenafil	23,53	7,37	21,63	25,44	0,964
PMAD (mmHg)					
Pré-sildenafil	14,27	3,65	13,32	15,21	
Pós-sildenafil	11,60	3,96	10,58	12,62	0,06
RVS (dynas.s.cm⁻⁵)					
Pré-sildenafil	1502,47	375,71	1294,40	1710,10	
Pós-sildenafil	1241,65	298,98	1076,08	1407,22	0,006

Por outro lado, o grupo que recebeu nitroprussiato de sódio apresentou perfil hemodinâmico distinto. Foram observadas reduções significativas da pressão sistólica ($64,5 \pm 14,62$ vs. $57 \pm 20,08$ mmHg, $p = 0,002$) e média ($42,86 \pm 8,3$ vs. $37,64 \pm 8,14$ mmHg, $p = 0,008$) da artéria pulmonar, conforme ilustrado na Figura 9, mas sem interferência na resistência vascular pulmonar ($4,52 \pm 3,15$ vs. $4,03 \pm 3,13$ u Woods, $p = 0,2$) e débito cardíaco médio ($3,64 \pm 1,06$ vs. $3,86 \pm 1,19$ l/min, $p = 0,2$), como observado nas Figuras 10 e 11, respectivamente. Entretanto, o NPS, ao contrário do sildenafil, demonstrou alterações sistêmicas significantes de RVS ($1620,34 \pm 597,24$ vs. $1204,57 \pm 545,26$ dynas.s.cm⁻⁵, $p = 0,004$), PAM ($85,29 \pm 13,1$ vs. $69,86 \pm 13,48$ mmHg, $p < 0,001$) e frequência cardíaca ($66,79 \pm 8,22$ vs. $73,79 \pm 12,42$ bpm, $p = 0,001$), conforme observado nos dados da Tabela 7.

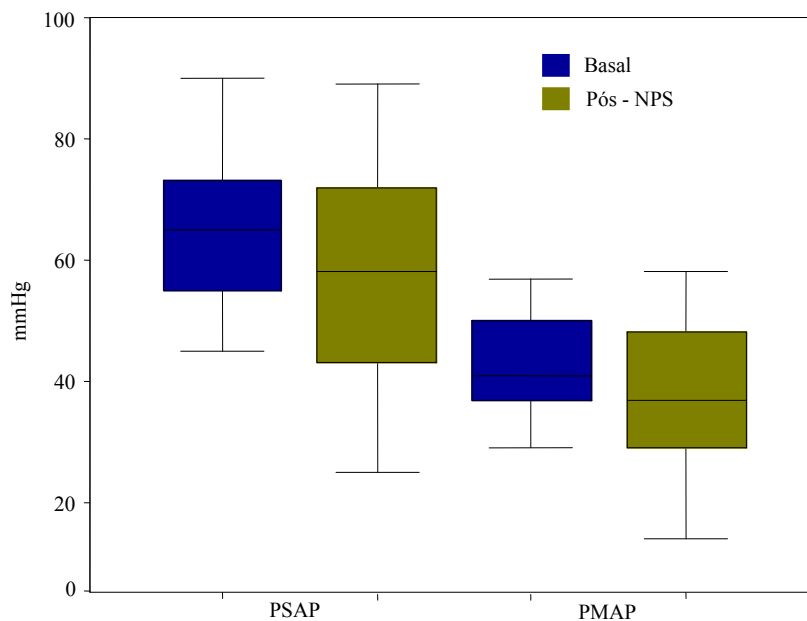


Figura 9 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre as pressões sistólica ($p=0,002$) e média ($p=0,008$) da artéria pulmonar, detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

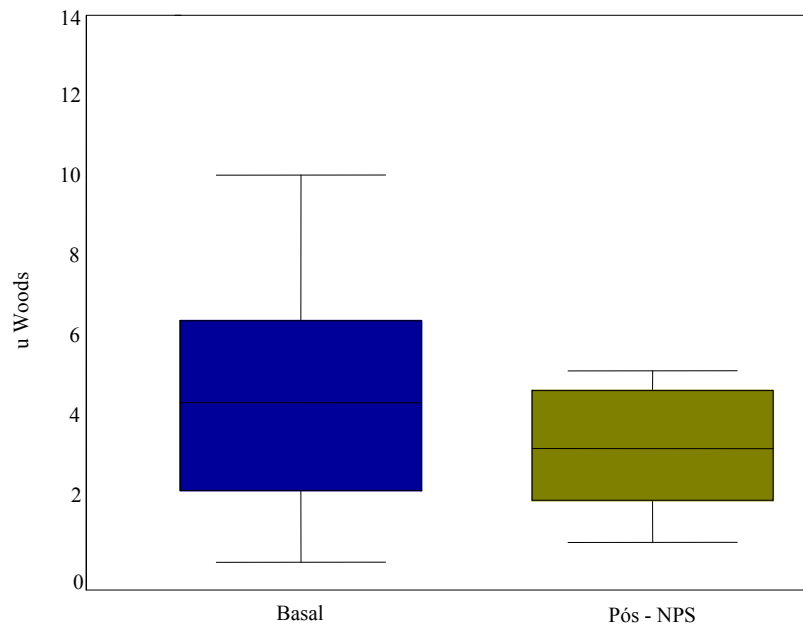


Figura 10 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre a resistência vascular pulmonar ($p=0,2$), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

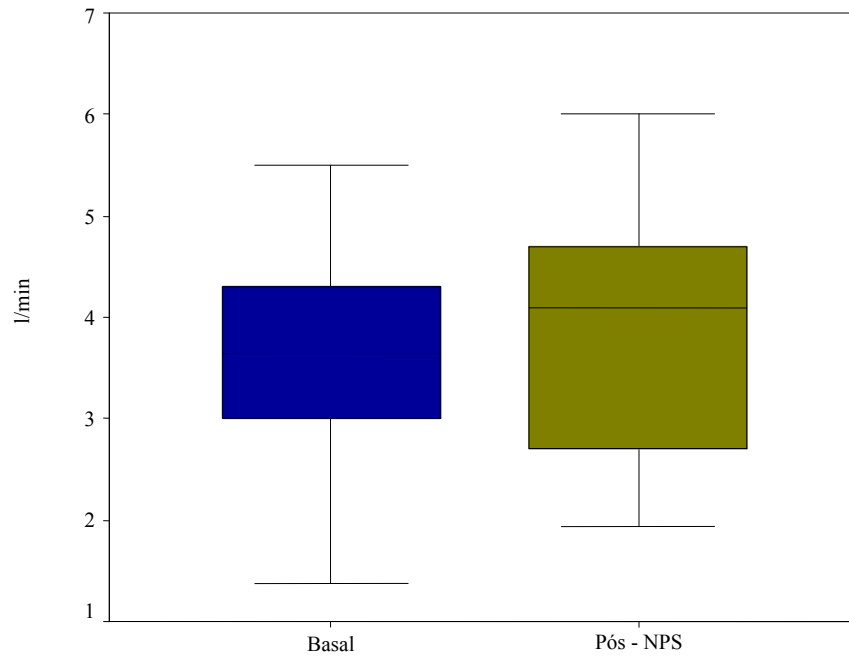


Figura 11 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre o débito cardíaco médio ($p=0,2$), detalhando os valores mínimos, médios e máximos e o desvio-padrão

Tabela 7 - Efeitos hemodinâmicos do nitroprussiato de sódio sobre algumas variáveis da circulação sistêmica e pulmonar, detalhando valores mínimos, médios e máximos, e o desvio padrão

Variável / Período	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		p
			Mínimo	Máximo	
PAM (mmHg)					
Pré-nitro	85,29	13,10	81,78	88,79	
Pós-nitro	69,86	13,48	66,25	73,46	< 0,001
FC (bpm)					
Pré-nitro	66,79	8,22	64,59	68,98	
Pós-nitro	73,79	12,42	70,47	77,10	0,001
PMCP (mmHg)					
Pré-nitro	28,50	7,57	26,48	30,52	
Pós-nitro	23,64	9,39	21,13	26,15	0,001
PMAD (mmHg)					
Pré-nitro	16,57	8,38	14,33	18,81	
Pós-nitro	15,50	8,79	13,15	17,85	0,404
GTPm (mmHg)					
Pré-nitro	14,36	8,38	12,12	16,60	
Pós-nitro	14,00	7,98	11,87	16,13	0,772
RVS (dynas.s.cm⁻⁵)					
Pré-nitro	1620,34	597,24	1275,51	1965,18	
Pós-nitro	1204,57	545,26	889,75	1519,40	0,004

4.3 VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS

A análise dos parâmetros ecocardiográficos demonstrou que a amostra populacional estudada apresentava diâmetro diastólico médio de ventrículo esquerdo de $72,89 \pm 13,11$ mm, disfunção ventricular importante (FE média = $23,72 \pm 6,49$ %) e aumento moderado de câmara direita (Área ventricular direita = $29,31 \pm 5,34$ mm²). Nos dados das Tabelas 8 e 9 a seguir, podem ser observados, detalhadamente,

as principais características ecocardiográficas estudadas e o perfil específico de cada grupo.

Tabela 8 - Valores médios e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas quantitativas analisadas, antes da administração dos vasodilatadores

Variável / Droga	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		p
			Mínimo	Máximo	
DDVE (mm)					
Sildenafil	73,87	13,09	70,49	77,25	0,688
Nitro	71,86	13,55	68,24	75,48	
DSVE (mm)					
Sildenafil	63,33	15,02	59,46	67,21	0,749
Nitro	61,64	13,03	58,16	65,13	
VDF (ml)					
Sildenafil	360,73	208,45	306,91	414,55	0,350
Nitro	303,43	88,45	279,79	327,07	
VSF (ml)					
Sildenafil	271,13	189,90	222,10	320,17	0,412
Nitro	226,64	63,83	209,58	243,70	
FE (%)					
Sildenafil	23,87	8,00	21,80	25,93	0,905
Nitro	23,57	4,69	22,32	24,82	
Área AD (mm²)					
Sildenafil	24,40	6,33	22,76	26,04	0,035
Nitro	29,71	6,52	27,97	31,46	
Área VD (mm²)					
Sildenafil	29,40	5,63	27,95	30,85	0,928
Nitro	29,21	5,24	27,81	30,61	
DTVD (cm/s)					
Sildenafil	6,57	2,08	6,04	7,11	0,926
Nitro	6,64	1,51	6,22	7,06	
PSAP (mmHg)					
Sildenafil	58,73	11,22	55,84	61,63	0,320
Nitro	63,43	13,69	59,77	67,09	

Tabela 9 - Valores médios basais das variáveis ecocardiográficas qualitativas

Variável	Sildenafil		Nitro		p
	n	%	n	%	
Disfunção diastólica VD					
Grau 1	2	13,3	0	0,0	0,316
Grau 2	12	80,0	12	85,7	
Grau 3	1	6,7	2	14,3	
Total	15	100,0	14	100,0	
Insuficiência Tricúspide					
Leve	7	46,7	6	42,9	0,194
Moderada	1	6,6	5	35,7	
Importante	7	46,7	3	21,4	
Total	15	100,0	14	100,0	
Insuficiência Pulmonar					
Ausente	2	13,3	2	14,3	0,498
Leve	12	80,0	9	64,3	
Moderada	1	6,7	3	21,4	
Total	15	100,0	14	100,0	

Quando são analisados os efeitos dos vasodilatadores sobre a geometria e desempenho cardíacos observa-se que o sildenafil esteve associado a reduções significativas das áreas médias de átrio ($24,4 \pm 6,33$ vs. $21,6 \pm 5,46$ mm², $p = 0,008$) e ventrículo ($29,4 \pm 5,63$ vs. $23,8 \pm 5,57$ mm², $p < 0,001$) direitos, como observado na Figura 12, além do incremento nas funções cardíacas esquerda e direita, medidas pela FEVE ($23,87 \pm 8$ vs. $26,07 \pm 7,46$ %, $p < 0,001$) e DTVD ($6,57 \pm 2,08$ vs. $8,11 \pm 1,81$ cm/s, $p = 0,002$), como ilustrado na Figura 13. Entretanto, não foram observadas alterações significativas do sildenafil sobre dimensões e volumes de câmaras esquerdas, como detalhado nos dados da Tabela 10.

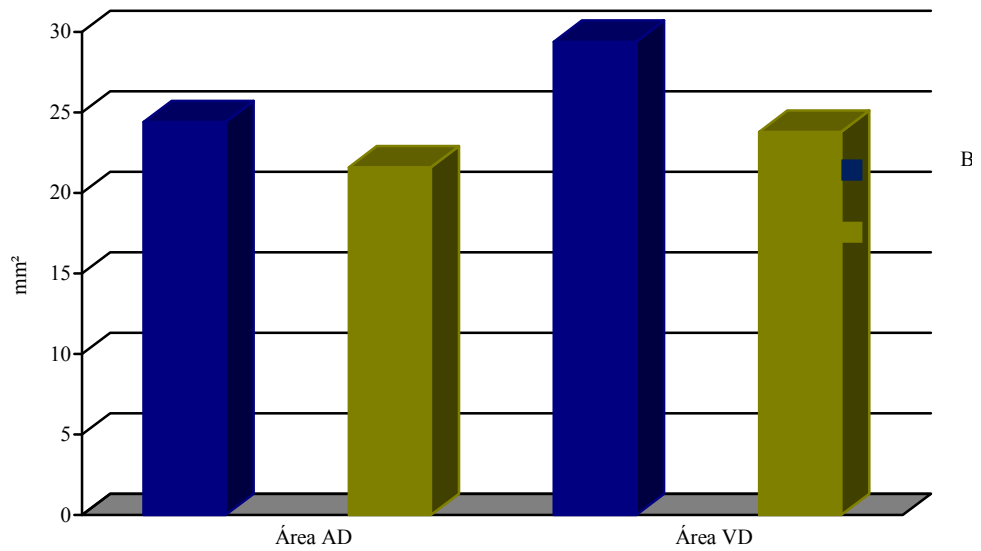


Figura 12 - Redução significativa das áreas médias de átrio ($p=0,008$) e ventrículo ($p<0,001$) direitos, após administração aguda de sildenafil

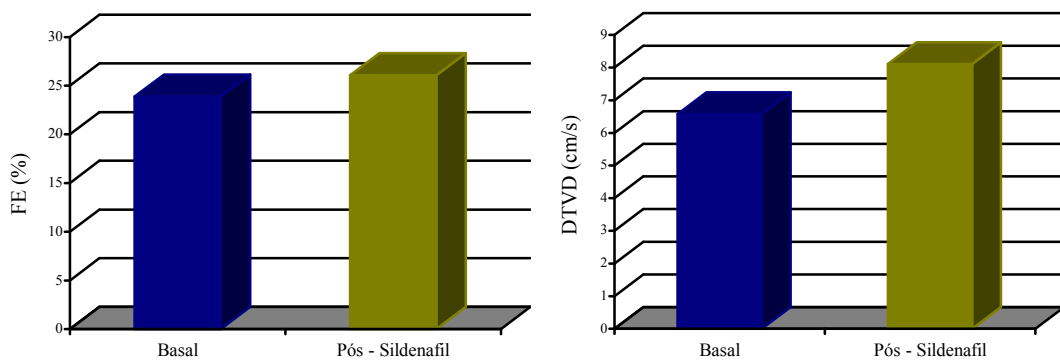


Figura 13 - Efeitos agudos do sildenafil sobre o desempenho cardíaco. Observe-se, à esquerda, melhora significativa da média da FEVE ($p<0,001$) e, à direita, melhora da função sistólica ventricular direita ($p=0,002$) medida pela DTVD

Tabela 10 - Efeitos do sildenafil sobre as variáveis ecocardiográficas analisadas

Fator / Período	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		P
			Mínimo	Máximo	
DDVE (mm)					
Pré-sildenafil	73,87	13,09	70,49	77,25	
Pós-sildenafil	74,40	16,28	70,20	78,60	0,610
DSVE (mm)					
Pré-sildenafil	63,33	15,02	59,46	67,21	
Pós-sildenafil	62,20	15,31	58,25	66,15	0,303
VDF (ml)					
Pré-sildenafil	360,73	208,45	306,91	414,55	
Pós-sildenafil	347,87	198,71	296,56	399,17	0,188
VSF (ml)					
Pré-sildenafil	271,13	189,90	222,10	320,17	
Pós-sildenafil	255,13	172,57	210,58	299,69	0,135
PSAP (mmHg)					
Pré-sildenafil	58,73	11,22	55,84	61,63	
Pós-sildenafil	48,00	14,76	44,19	51,81	< 0,001

Por outro lado, no grupo que recebeu nitroprussiato de sódio como vasodilatador, nota-se, também, diminuição significativa da área ventricular direita ($29,21 \pm 5,24$ vs. $25,79 \pm 4,9$ mm², $p = 0,007$) e tendência de redução da área atrial direita ($29,71 \pm 6,52$ vs. $27,86 \pm 6,18$ mm², $p = 0,08$), como observado na Figura 14. Mesmo assim, o NPS esteve associado à melhora do desempenho cardíaco esquerdo e direito, medido pela 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, $p = 0,003$), como observado na Figura 15.

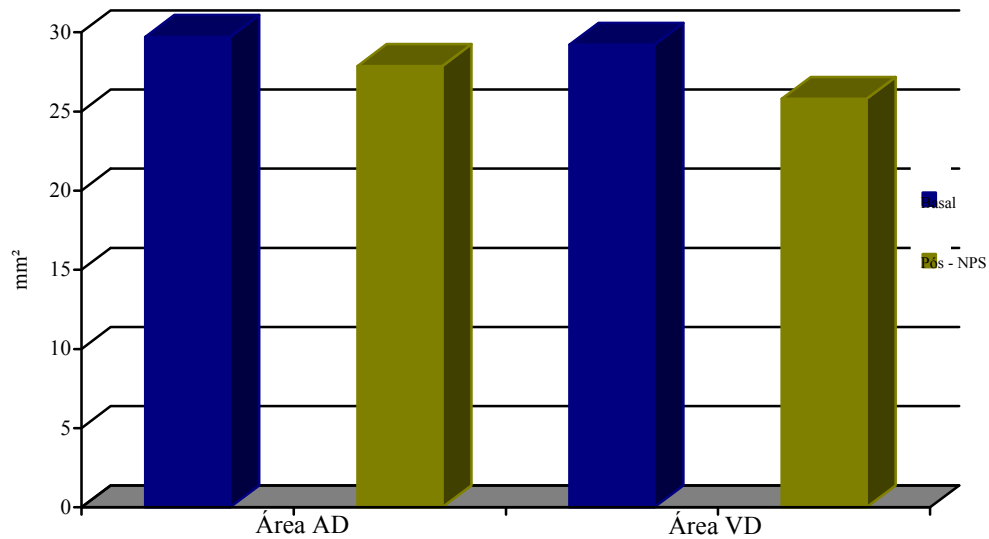


Figura 14 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre a geometria cardíaca. Nota-se redução significativa da área média ventricular direita ($p=0,007$) e tendência de redução ($p=0,08$) da área média atrial direita

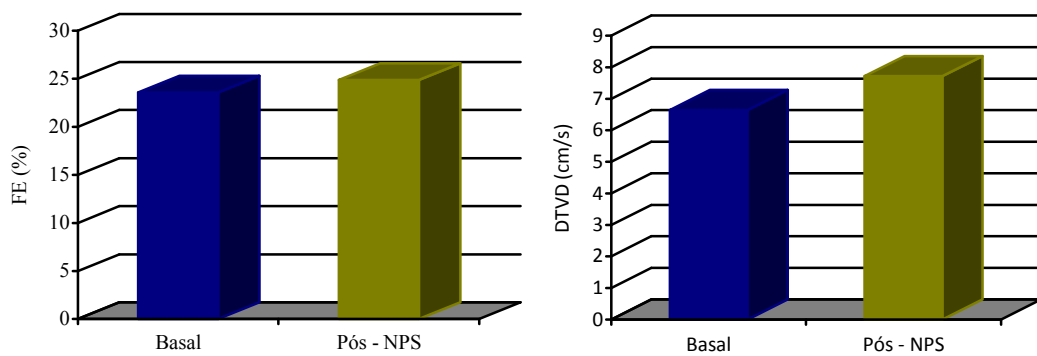


Figura 15 - Efeitos do nitroprussiato de sódio sobre o desempenho cardíaco. Observa-se, à esquerda, melhora na média da FEVE ($p=0,02$) e, à direita, melhora significativa do desempenho cardíaco direito, medido pela DTVD ($p=0,003$)

Ao contrário do sildenafil, o NPS promoveu reduções significativas dos diâmetros diastólico (DDVE: $71,86 \pm 13,55$ vs. $69,14 \pm 12,03$ mm, $p = 0,002$) e sistólico (DSVE: $61,64 \pm 13,03$ vs. $59,14 \pm 12,57$ mm, $p = 0,004$) do ventrículo esquerdo, porém sem alterar os volumes ventriculares médios, como observado nos dados da Tabela 11.

Tabela 11 - Efeitos do NPS sobre as variáveis ecocardiográficas analisadas

Variável / Período	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		p
			Mínimo	Máximo	
DDVE (mm)					
Pré-nitro	71,86	13,55	68,24	75,48	
Pós-nitro	69,14	12,03	65,93	72,36	0,002
DSVE (mm)					
Pré-nitro	61,64	13,03	58,16	65,13	
Pós-nitro	59,14	12,57	55,78	62,50	0,004
VDF (ml)					
Pré-nitro	303,43	88,45	279,79	327,07	
Pós-nitro	282,57	117,74	251,10	314,04	0,195
VSF (ml)					
Pré-nitro	226,64	63,83	209,58	243,70	
Pós-nitro	219,21	83,77	196,83	241,60	0,342
PSAP (mmHg)					
Pré-nitro	63,43	13,69	59,77	67,09	
Pós-nitro	57,93	16,58	53,50	62,36	0,017

4.4 VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS

A medida basal da gasometria venosa demonstrou que o grupo do NPS apresentava índices de oxigenação sanguínea superiores ao do sildenafil, conforme especificado nos dados da Tabela 12. Por outro lado, os níveis séricos de BNP não demonstraram diferenças significativas (SIL: $751,2 \pm 598,02$ vs. NPS: $988,29 \pm 500,31$ pg/ml, $p = 0,25$) entre os pacientes estudados.

Tabela 12 - Perfil hemodinâmico basal dos grupos estudados

Variável / Droga	Média	Desvio Padrão	IC Média (95%)		p
			Mínimo	Máximo	
pH					
Sildenafil	7,41	0,02	7,40	7,41	
Nitro	7,38	0,04	7,36	7,39	0,017
pCO₂ (mmHg)					
Sildenafil	44,25	6,61	42,55	45,96	
Nitro	45,18	3,69	44,19	46,17	0,649
pO₂ (mmHg)					
Sildenafil	29,78	3,34	28,92	30,64	
Nitro	35,31	4,17	34,19	36,42	0,001
Sat O₂ (%)					
Sildenafil	49,25	8,74	46,99	51,50	
Nitro	59,19	10,10	56,49	61,89	0,008
BNP (pg/ml)					
Sildenafil	751,20	598,02	596,79	905,61	
Nitro	988,29	500,31	854,57	1122,00	0,259

A administração aguda de sildenafil foi associada à melhora da pO_2 ($29,78 \pm 3,34$ vs. $34,36 \pm 2,94$ mmHg, $p < 0,001$) e da saturação venosa de oxigênio (SatO₂: $49,25 \pm 8,74$ vs. $58,92 \pm 6,84$ %, $p < 0,001$), conforme ilustrado nas Figuras 16 e 17, respectivamente. Neste grupo, observou-se também redução significativa da média da pCO_2 ($44,25 \pm 6,61$ 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_2 ($35,31 \pm 4,17$ vs. $31,34 \pm 3,94$ mmHg, $p < 0,001$) e SatO₂ ($59,19 \pm 10,1$ vs. $53,58 \pm 9,36$ %, $p < 0,001$), sem interferências na pCO_2 ($45,18 \pm 3,69$ 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, $p = 0,07$).

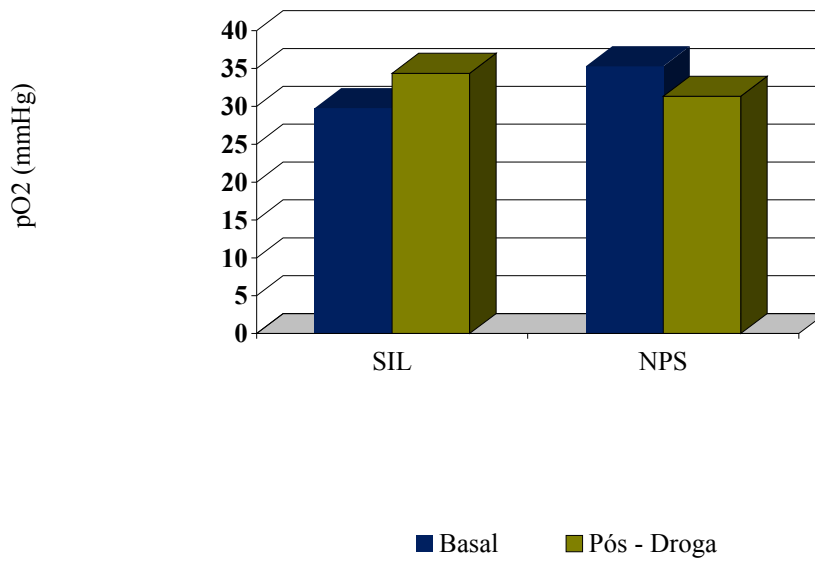


Figura 16 - Efeitos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a microcirculação. O sildenafil promoveu aumento significativo da pO₂ ($p < 0,001$) ao passo que o NPS esteve associado à redução da pressão venosa de oxigênio ($p < 0,001$)

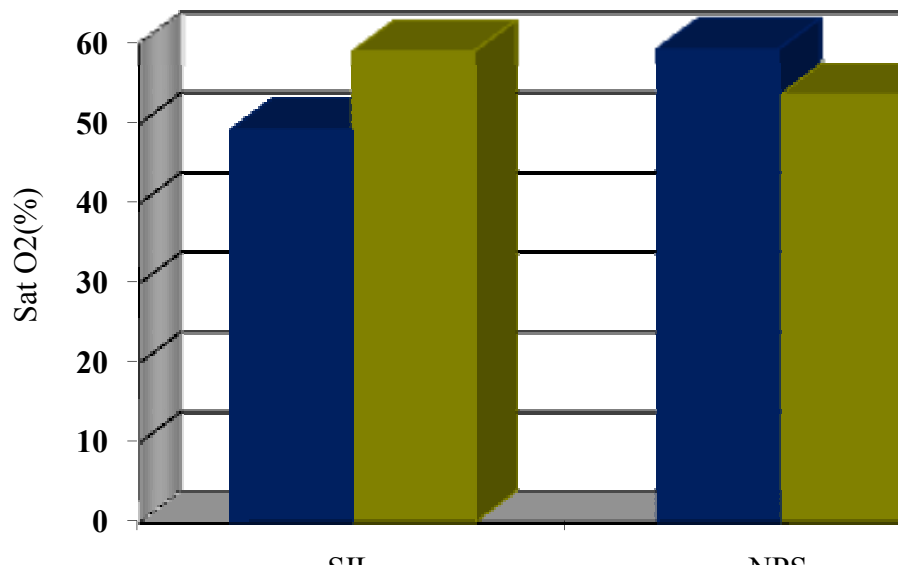


Figura 17 - Melhora da saturação venosa de oxigênio após administração aguda de sildenafil ($p < 0,001$) e piora, após uso endovenoso de nitroprussiato de sódio ($p < 0,001$)

5 DISCUSSÃO E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A hipertensão pulmonar 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.

Alguns estudos vêm demonstrando que o teste de reatividade pulmonar com o nitroprussiato de sódio está associado a elevados índices de hipertensão pulmonar irreversível e de hipotensão sistêmica, situações que desqualificam um candidato ao transplante cardíaco. Zakliczynski e colaboradores⁵¹ já haviam demonstrado que um grupo de pacientes não respondeu hemodinamicamente à infusão aguda de nitroprussiato e, aproximadamente, 20% dos pacientes apresentavam hipotensão arterial sistêmica (PAs < 85mmHg), apesar da redução apropriada da resistência vascular pulmonar. Este subgrupo, portanto, teve uma taxa de sobrevivência pequena (~29%) nos primeiros 30 dias após o transplante, quando comparado àqueles que não apresentaram hipotensão arterial (~67%). Em nosso serviço, na Unidade de Transplante Cardíaco do Instituto do Coração de São Paulo, também, evidenciamos dados semelhantes, com índices de hipertensão pulmonar resistente e hipotensão arterial sistêmica, secundários ao NPS, em torno de 22% e 19%, respectivamente.

Na verdade, como o candidato ao TC apresenta, em média, uma pressão sanguínea limítrofe, em virtude da otimização do tratamento clássico para IC crônica, não se sabe se o que ocorre é, de fato, uma hipertensão pulmonar resistente aos nitratos ou impossibilidade de atingir doses mais eficazes do vasodilatador pelo risco

de hipotensão sistêmica. Como a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico está prejudicada na IC e é, particularmente, atribuível à disfunção endotelial, estudos prévios da resposta vasodilatadora à administração de nitroglicerina e nitroprussiato de sódio, em pacientes com insuficiência cardíaca, apresentam dados ainda conflitantes. Embora alguns investigadores tenham relatado respostas vasodilatadoras normais⁵², a maioria demonstrou que a resposta aos nitratos está diminuída⁵³.

Portanto, a decisão de desqualificar um candidato ao TC com base apenas no teste negativo do nitroprussiato de sódio pode ser inapropriada, como tem sido demonstrado em alguns estudos que evidenciaram que a HP não responsiva ao nitrato não exclui a possibilidade de apresentarem uma redução significativa a outros vasodilatadores^{54,55}.

Neste contexto, o sildenafil surgiu como alternativa viável, uma vez que se trata de um inibidor seletivo da PDE-5 e que promove vasodilatação pulmonar significativa e sustentada, com mínimos efeitos sistêmicos adversos. Estes dados foram maciçamente demonstrados em vários estudos que utilizaram o sildenafil no tratamento agudo e crônico da hipertensão pulmonar idiopática e associada a outras doenças, como cardiopatias congênitas e doenças do tecido conjuntivo⁵⁶⁻⁵⁸.

Entretanto, a aplicação do sildenafil em pacientes cardiopatas é recente e são poucos os estudos que o utilizaram para tratar a HP associada à disfunção ventricular esquerda, o que torna nosso trabalho de grande importância para o manejo dos pacientes na fila para o transplante cardíaco. Além do mais, o teste de reatividade pulmonar com sildenafil é imprescindível para se determinar quais

pacientes apresentam resposta hemodinâmica positiva ao inibidor da PDE-5, uma vez que a incidência dos *não respondedores* pode atingir 12% do total.

Mas, a primeira limitação do estudo foi seu desenho aberto, uma vez que estaríamos comparando dois fármacos com vias de administração diferentes, perdendo, desta 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 sildenafil e nitroprussiato de sódio são eficazes ao reduzirem a hipertensão pulmonar de candidatos ao TC, mas com diferentes ações sobre a circulação sistêmica. O sildenafil esteve associado a reduções significativas da PSAP, RVP e GTP, paralelamente à redução da resistência vascular sistêmica e ao aumento do débito cardíaco, sem interferir na pressão sanguínea sistêmica e frequência cardíaca média basal ou provocar efeitos adversos maiores. Estes achados já haviam sido demonstrados em outros estudos. Freitas Jr³⁷ e Gómez-Sánchez³⁶ evidenciaram que a administração aguda de dose única de sildenafil foi eficaz ao reduzir as pressões sistólica e média da artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar e gradiente transpulmonar, com um aumento significativo do débito cardíaco medido pela termodiluição. Em outros dois estudos, Guazzi⁵⁹ e Behling³⁴ demonstraram que pacientes com insuficiência cardíaca estável e que foram submetidos ao tratamento com sildenafil por 90 dias apresentaram redução da hipertensão pulmonar e aumento dos índices de capacidade física, medidos pelo teste de caminhada de 6 minutos.

Por outro lado, o NPS também diminuiu a pressão pulmonar e as resistências vasculares pulmonar e sistêmica, mas esteve associado a reduções significativas e sintomáticas da pressão arterial média e aumento da frequência cardíaca basal, condições consideradas como limitantes para o transplante cardíaco. Neste grupo, diferente do sildenafil, não houve incremento do débito cardíaco, provavelmente pela interferência negativa na PAM, mas houve diminuição significativa da pressão média do capilar pulmonar, razão pela qual o NPS tem sido utilizado no tratamento das emergências hipertensivas associadas à congestão pulmonar⁶⁰.

Os efeitos dos dois vasodilatadores sobre as dimensões e funções cardíacas foram achados de extrema relevância. Observamos que a administração aguda de SIL e NPS foi associada a reduções significantes das áreas médias de átrio e ventrículo direitos, além de melhora da função cardíaca esquerda e direita, medidas por meio da FEVE e DTVD, respectivamente. Estes achados sustentam a hipótese de que sildenafil e nitroprussiato de sódio agem no processo de remodelamento cardíaco reverso, aqui definido como redução dos diâmetros ventriculares e melhora do desempenho cardíaco. A princípio não utilizaríamos o termo *remodelamento cardíaco*, uma vez que dados moleculares e histopatológicos não foram obtidos, porém diversos estudos têm aplicado a expressão *remodelamento reverso* para designar apenas alterações macroscópicas, da mesma forma que nosso projeto atual. Bacal e colaboradores estudaram a normalização da função ventricular direita e do remodelamento cardíaco pós-transplante utilizando apenas exame de ressonância cardíaca magnética⁶¹. Da mesma forma, Ferrazzi⁴⁶ e Yu⁴⁵ 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.

É provável que a redução dos diâmetros cavitários direitos e da intensidade da regurgitação tricúspide, paralelamente à melhora da função sistólica de VD, sejam, apenas, repercussões secundárias à seletiva redução da pós-carga cardíaca promovida pelo sildenafil. Nestes pacientes, a discreta ação sobre a circulação sistêmica foi compatível com alterações não significativas dos diâmetros e volumes esquerdos. Mas, sabemos, também, que o sildenafil pode exercer efeitos diretos sobre o miocárdio ventricular direito, aumentando sua contratilidade e contribuindo adicionalmente à melhora do desempenho cardíaco. Por outro lado, nos pacientes que utilizaram NPS, a vasodilatação arterial não seletiva e a intensa redução da RVS e PAM promoveram redução indireta do diâmetro médio ventricular esquerdo.

Até o momento, não havíamos encontrado na literatura nenhum estudo sobre os efeitos desses vasodilatadores sobre o remodelamento cardíaco reverso com base na análise ecocardiográfica, mas há evidências de que o uso prolongado de sildenafil pode estar associado a alterações da massa e diâmetros de ventrículo direito. Michelakis e colaboradores³⁰ demonstraram que o uso desse fármaco por 3 meses, em pacientes com HP idiopática, exerceu efeitos positivos sobre a redução da resistência vascular pulmonar, aumento da tolerância ao exercício físico e concomitante redução da massa e diâmetro ventricular direito, medidos pela ressonância cardíaca.

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 desta 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 pelas velocidades do anel tricúspide obtidas pelo Doppler tecidual, foi o método mais acurado e disponível, através do eco Doppler bidimensional, que encontramos para satisfazer os objetivos iniciais do estudo. Durante a sístole, o anel tricúspide normalmente desce em direção ao ápice em 1,5 a 2,0 cm, e uma excursão anular menor que 1,5 cm tem sido associada com pior prognóstico em uma variedade de doenças cardiovasculares.

Quando analisamos as variáveis bioquímicas, o intuito inicial foi correlacionar os efeitos centrais dos vasodilatadores sobre o remodelamento ventricular reverso com marcadores neuro-hormonais e de microcirculação, como BNP e gasometria venosa, respectivamente. Em nosso estudo, observamos que o sildenafil proporcionou melhora dos índices de oxigenação sanguínea, como pO_2 e $SatO_2$, mantendo estável o pH médio dos pacientes. A melhora no perfil de microcirculação deste grupo deve-se, provavelmente, aos efeitos positivos sobre o débito cardíaco e à redução equilibrada da resistência vascular sistêmica e pulmonar. Apesar de o sildenafil ter reduzido os diâmetros das câmaras cardíacas direitas, não houve alteração significativa dos níveis séricos de BNP. Na literatura, poucos estudos em pacientes com HP idiopática demonstraram melhora da saturação arterial de oxigênio, após o uso de sildenafil por tempo prolongado^{62,63}.

Entretanto, no grupo que recebeu NPS houve diminuição de pO_2 e $SatO_2$, provavelmente em decorrência da redução significativa da RVS e PAM, mesmo após o aumento do débito cardíaco. Por outro lado, diferente do sildenafil, houve

tendência de redução da concentração sanguínea de BNP. Neste caso, como o tempo de coleta das duas amostras do neuro-hormônio foi curto, não sabemos dizer se não houve tempo hábil para diminuições mais significantes de BNP ou se a influência adicional do NPS sobre a cavidade cardíaca esquerda foi essencial, quando comparada ao sildenafil.

Com base nos achados até aqui demonstrados, pode-se inferir que os efeitos agudos do sildenafil sobre a circulação pulmonar, associados às repercussões positivas sobre o remodelamento cardíaco reverso, abrem um leque de opções que justificariam sua utilização a médio e longo prazo durante o pós-operatório de transplante cardíaco, de maneira a manusear com maior eficiência a disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar. Estes dados, além de não terem sido demonstrados em outros estudos, serviram para determinar a eficiência do nitroprussiato de sódio sobre a HP desse grupo de pacientes, porém responsável por taxas elevadas de hipotensão sistêmica e de piora da perfusão sanguínea periférica.

6 CONCLUSÕES

1 - Sildenafil e nitroprussiato de sódio são dois vasodilatadores eficazes na redução da hipertensão pulmonar durante o teste de reatividade pulmonar pré-transplante cardíaco;

2 - A administração de sildenafil por via oral está associada à boa tolerabilidade e segurança no manejo agudo da hipertensão pulmonar de pacientes candidatos ao transplante cardíaco;

3 - A administração aguda de sildenafil e nitroprussiato de sódio está associada ao remodelamento cardíaco reverso, com redução das câmaras cardíacas direitas e melhora da função cardíaca biventricular, como demonstrado por parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos. Ambos não interferiram no nível sanguíneo de BNP, mas o nitroprussiato de sódio promoveu redução adicional do diâmetro ventricular esquerdo;

4 - A administração aguda de sildenafil, ao contrário do nitroprussiato de sódio, esteve associada à melhora dos índices de oxigenação sanguínea, medidos por intermédio da pO_2 e $SatO_2$ do exame de gasometria venosa.

Anexo 1. Dados clínicos dos pacientes que receberam sildenafil

Paciente	Identificação	Idade (anos)	Sexo	Etiologia	Classe Funcional (NYHA)	Comorbidades associadas					Dose média do tratamento clássico para IC							
						HAS	DM	DAC	IRC	DCV	Carvedilol	Losartan	Furosemida	HCTZ	Espironolactona	Nitrato	Hidralazina	Digoxina
1	JLB	55	M	Isquêmico	IV	X	X	X	X		12,5	25	160	50	0	120	0	0,125
2	CAGS	29	M	Idiopático	III						50	100	40	0	25	120	75	0,125
3	YRF	30	M	Idiopático	III	X				X	50	50	80	0	25	0	0	0,125
4	GMB	53	M	Chagas	III					X	12,5	50	160	25	0	80	75	0,25
5	JEM	59	F	Chagas	III						12,5	100	40	0	25	0	0	0
6	LCC	43	M	Hipertensiva	III	X					100	100	160	25	25	120	75	0,25
7	BFL	65	M	Chagas	IV	X				X	37,5	25	80	0	25	60	75	0,125
8	MERS	51	F	Isquêmico	III	X		X			50	100	40	50	25	40	200	0,125
9	MCRS	57	F	Chagas	III	X					50	100	80	25	25	0	300	0,125
10	LCC	42	M	Hipertensiva	III	X					100	100	120	0	25	80	75	0,25
11	MCAP	40	F	Hipertrofica	III					X	25	25	20	0	25	0	0	0,125
12	PJS	50	M	Isquêmico	III	X		X			25	100	80	0	25	120	300	0,25
13	MTA	51	M	Isquêmico	III	X		X		X	25	50	80	0	25	0	0	0,125
14	AS	54	M	Chagas	III						50	50	80	25	25	0	0	0,125
15	LRC	67	M	Isquêmico	III	X	X	X			25	100	80	0	25	120	300	0,25

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabete melito; DAC: doença arterial coronariana; IRC: insuficiência renal crônica; DCV: doença cerebrovascular; HCTZ: hidroclorotiazida; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

Anexo 2. Dados clínicos dos pacientes que receberam nitroprussiato de sódio

Paciente	Identificação	Idade (anos)	Sexo	Etiologia	Classe Funcional (NYHA)	Comorbidades associadas					Dose média do tratamento clássico para IC							
						HAS	DM	DAC	IRC	DCV	Carvedilol	Losartan	Furosemida	HCTZ	Espironolactona	Nitrato	Hidralazina	Digoxina
1	RMC	15	F	Restritiva	IV						6,25	50	80	0	25	0	0	0,125
2	EMF	31	F	Idiopático	III						50	100	80	0	25	0	0	0,125
3	JFM	65	M	Isquêmico	IV	X	X	X	X		50	100	40	0	25	120	300	0,125
4	EGS	53	F	Isquêmico	IV	X	X	X	X		50	100	80	25	25	120	75	0,125
5	JLB	54	M	Isquêmico	IV	X	X	X	X		12,5	25	160	50	0	120	0	0,125
6	MVC	60	F	Chagas	III	X					50	100	40	25	25	80	0	0
7	WPM	47	M	Isquêmico	IV	X		X		X	50	100	40	25	25	80	0	0
8	MIF	66	F	Idiopático	IV	X					6,25	100	120	0	25	0	0	0,125
9	RBF	34	M	Idiopático	III						12,5	25	40	0	25	0	0	0,125
10	BFL	66	M	Chagas	IV	X				X	37,5	25	80	0	25	60	75	0,125
11	EAH	54	F	Idiopático	IV						6,25	100	80	25	25	0	0	0,125
12	MAS	63	M	Isquêmico	III	X					25	100	40	9	25	0	0	0,125
13	AMPS	53	F	Chagas	III	X				X	50	100	60	25	25	0	0	0,125
14	RGC	17	M	Restritiva	III						12,5	25	80	0	25	0	0	0,125

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronariana; IRC: insuficiência renal crônica; DCV: doença cerebrovascular; HCTZ: hidroclorotiazida; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

Anexo 3. Dados hemodinâmicos dos pacientes que receberam sildenafil

Paciente	Identificação	PAM (mmHg)		PSAP (mmHg)		PMCP (mmHg)		PMAD (mmHg)		DC (l/min)		GTP (mmHg)		RVP (u Woods)		RVS (dyna.s.cm ⁵)	
		Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL
1	JLB	88	77	41	40	20	19	19	17	2,8	5,1	10	10	3,57	1,96	1971,43	941,18
2	CAGS	72	73	36	28	8	12	16	16	4,7	4,9	12	5	2,55	1,02	953,19	930,61
3	YRF	59	60	68	63	20	22	15	14	2,3	3,5	29	21	12,61	6,00	1530,43	1051,43
4	GMB	83	71	55	49	32	32	21	17	4,3	5,9	12	2	2,79	0,34	1153,49	732,20
5	JEM	72	68	63	49	21	18	11	9	3,2	3,6	15	11	4,69	3,06	1525,00	1311,11
6	LCC	97	83	80	78	30	33	18	13	5,2	5,2	20	13	3,85	2,50	1215,38	1076,92
7	BFL	70	68	62	52	22	19	9	8	2,7	3,8	14	5	5,19	1,32	1807,41	1263,16
8	MERS	76	75	48	42	17	17	12	11	3,9	3,4	13	8	3,33	2,35	1312,82	1505,88
9	MCRS	81	78	52	41	26	20	14	9	2,9	3,6	10	6	3,45	1,67	1848,28	1533,33
10	LCC	94	92	68	65	27	32	19	15	4	5,3	17	11	4,25	2,08	1500,00	1162,26
11	MCAP	76	75	65	46	31	27	11	9	3,5	3,9	2	3	0,57	0,77	1485,71	1353,85
12	PJS	82	83	86	57	27	37	14	8	4,1	4	26	7	6,34	1,75	1326,83	1500,00
13	MTA	80	76	70	51	30	16	12	3	3,9	4,7	13	13	3,33	2,77	1394,87	1242,55
14	AS	100	95	61	53	24	27	10	13	3	3,4	9	3	3,00	0,88	2400,00	1929,41
15	LRC	70	72	61	36	19	22	13	12	4,1	4,4	18	3	4,39	0,68	1112,20	1090,91

PAM: pressão arterial sistêmica média; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMCP: pressão média do capilar pulmonar; DC: débito cardíaco médio; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; RVS: resistência vascular sistêmica; SIL: sildenafil

Anexo 4. Dados hemodinâmicos dos pacientes que receberam nitroprussiato de sódio

Paciente	Identificação	PAM (mmHg)		PSAP (mmHg)		PMCP (mmHg)		PMAD (mmHg)		DC (l/min)		GTP (mmHg)		RVP (u Woods)		RVS (dyna.s.cm ⁵)	
		Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS
1	RMC	70	40	73	72	30	27	36	34	2,7	2,6	27	31	10,00	11,92	1007,41	184,62
2	EMF	79	60	58	46	25	14	9	6	3	3,9	19	18	6,33	4,62	1866,67	1107,69
3	JFM	92	77	81	75	28	27	20	17	3,5	4,3	27	22	7,71	5,12	1645,71	1116,28
4	EGS	80	69	81	85	25	22	24	23	2,5	2,7	25	26	10,00	9,63	1792,00	1362,96
5	JLB	87	70	60	61	35	27	7	20	5,5	6	2	11	0,36	1,83	1163,64	666,67
6	MVC	118	95	45	25	11	5	8	6	4,2	3	18	9	4,29	3,00	2095,24	2373,33
7	WPM	85	76	45	35	27	20	17	17	4,4	5	10	7	2,27	1,40	1236,36	944,00
8	MIF	74	64	45	29	19	13	8	5	3,6	3,5	16	11	4,44	3,14	1466,67	1348,57
9	RBF	100	89	73	63	31	31	13	14	3,7	4,3	16	16	4,32	3,72	1881,08	1395,35
10	BFL	77	69	71	70	36	39	14	13	3,3	2,5	1	2	0,30	0,80	1527,27	1792,00
11	EAH	70	62	56	43	29	27	15	13	5	5,2	10	9	2,00	1,73	880,00	753,85
12	MAS	97	80	90	89	43	37	26	25	4,3	4,4	9	14	2,09	3,18	1320,93	1000,00
13	AMPS	85	62	70	55	30	16	12	3	3,9	4,7	13	13	3,33	2,77	1497,44	1004,26
14	RGC	80	65	55	50	30	26	23	21	1,38	1,94	8	7	5,80	3,61	3304,35	1814,43

PAM: pressão arterial sistêmica média; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMCP: pressão média do capilar pulmonar; DC: débito cardíaco médio; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; RVS: resistência vascular sistêmica; NPS: nitroprussiato de sódio

Anexo 5. Dados ecocardiográficos dos pacientes que receberam sildenafil

Paciente	Identificação	DDVE (mm)		DSVE (mm)		FEVE (%)		Área AD (mm ²)		Área VD (mm ²)		Disfunção Diastólica de VD (Graus 1,2 e 3)		DTVD (cm/s)		Insuficiência tricúspide (leve, moderada e importante)	
		Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL
1	JLB	74	70	62	58	23	24	17	15	28	24	2	2	7,4	7,1	I	M
2	CAGS	51	50	35	36	35	36	35	36	30	31	1	1	8,1	10	I	I
3	YRF	72	74	67	68	13	15	24	23	28	24	2	2	8,1	7	I	M
4	GMB	88	91	76	82	23	26	25	22	31	27	2	2	6,8	7,1	I	M
5	JEM	68	65	54	51	38	41	25	21	16	12	2	2	7	8,8	L	L
6	LCC	100	109	92	91	14	17	28	21	36	24	2	2	5,2	9	L	L
7	BFL	76	73	66	61	22	27	32	24	29	23	2	2	5	7	I	M
8	MERS	64	66	53	54	25	26	22	22	26	18	4	4	6,4	6,9	L	L
9	MCRS	71	70	66	65	21	26	30	28	37	35	2	2	4,2	7,5	I	M
10	LCC	100	109	92	91	14	17	28	21	36	24	2	2	5,2	9	L	L
11	MCAP	66	65	54	54	30	30	15	15	22	18	2	2	11,8	13	L	L
12	PJS	66	66	54	55	35	35	17	14	35	25	1	1	4,9	5,2	L	L
13	MTA	70	70	51	54	26	25	14	18	26	21	2	2	9	9	L	L
14	AS	73	71	64	61	24	28	29	21	30	22	2	2	4,3	7,5	I	M
15	LRC	69	67	64	52	15	18	25	23	31	29	2	2	5,2	7,5	M	L

DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; DTVD: função sistólica ventricular direita; SIL: sildenafil; L: leve; M: moderada; I: importante.

Anexo 6. Dados ecocardiográficos dos pacientes que receberam nitroprussiato de sódio

Paciente	Identificação	DDVE (mm)		DSVE (mm)		FEVE (%)		Área AD (mm ²)		Área VD (mm ²)		Disfunção Diastólica de VD (Graus 1,2 e 3)		DTVD (cm/s)		Insuficiência tricúspide (leve, moderada e importante)	
		Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS
1	RMC	60	59	43	40	32	36	42	38	26	21	2	2	6,8	6,9	L	L
2	EMF	85	84	71	70	18	22	28	19	37	24	2	2	8,5	8	L	L
3	JFM	71	70	66	65	25	27	35	33	29	30	2	2	5,7	5,8	L	L
4	EGS	62	61	53	52	26	28	25	26	27	23	2	2	8,5	10,6	M	L
5	JLB	77	70	65	58	24	23	38	30	28	24	2	2	5	7,1	I	I
6	MVC	61	60	52	51	28	30	24	25	29	30	2	2	7,4	8,5	M	L
7	WPM	84	78	75	70	20	20	27	29	24	22	2	2	4,8	6,9	M	L
8	MIF	99	91	88	82	27	30	22	16	26	17	3	2	11,6	10,6	L	L
9	RBF	75	70	63	58	22	21	35	33	32	30	2	2	6,4	7,1	I	I
10	BFL	75	73	63	62	18	20	35	33	37	32	2	2	8,5	8	I	I
11	EAH	82	80	72	70	22	20	25	27	23	22	2	2	5,7	6,9	M	L
12	MAS	63	60	53	52	25	26	32	31	35	33	2	2	8,5	10,6	M	L
13	AMPS	67	68	60	63	15	15	20	20	21	23	3	3	6	7,2	L	L
14	RGC	45	44	39	35	28	30	28	30	35	30	2	2	4,5	6,8	L	L

DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; DTVD: função sistólica ventricular direita; NPS: nitroprussiato de sódio; L: leve; M: moderada; I: importante.

Anexo 7. Dados bioquímicos dos pacientes que receberam sildenafil

Paciente	Identificação	pH		pCO ₂ (mmHg)		pO ₂ (mmHg)		SatO ₂ (%)		Bicarbonato (mEq/L)		Base excess		BNP (pg/ml)	
		Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL	Pré - SIL	Pós - SIL
1	JLB	7,36	7,39	46	43	27,3	31	46,5	57,8	25,5	25,6	0,2	0,8	186	160
2	CAGS	7,43	7,42	32,3	31,2	35,4	38,7	63,3	69,8	20,8	20	-2,3	-2,7	100	120
3	YRF	7,41	7,42	50,3	43,7	29,9	31,2	46,6	51,6	31,6	28	6,1	3,6	2355	1380
4	GMB	7,42	7,45	45,2	43,1	28,1	32,5	44,7	56,9	29,1	29,5	4,5	5,3	1102	1668
5	JEM	7,4	7,44	38,6	32,7	34,8	36,6	63,8	68,5	23,1	22,1	-1	-0,9	278	279
6	LCC	7,4	7,41	50,2	47,8	26,1	33,1	40,4	57,4	30,4	30	4,8	4,6	634	531
7	BFL	7,42	7,45	45,2	43,1	28,1	32,5	44,7	56,9	29,1	29,5	4,5	5,3	453	399
8	MERS	7,42	7,42	32,2	31,8	34,5	39,6	62,6	68,9	20,8	20	-2,1	-2,5	149	96
9	MCRS	7,41	7,43	50,1	43,7	28,7	32,5	44,9	50,3	31,6	28	5,3	3,8	1235	1100
10	LCC	7,37	7,39	47,9	45,3	26,2	32,9	40,3	55,2	29,6	30,1	4,7	4,4	1011	382
11	MCAP	7,43	7,42	34,5	30,6	34,9	39,9	61,9	68,8	21,2	20,8	-2,2	-2,4	1380	1297
12	PJS	7,42	7,44	46,1	43,6	28,4	34,1	46,7	55,7	28,2	30	4,3	5,1	380	346
13	MTA	7,4	7,42	50,1	48,2	27,3	34,3	42,8	59,8	31,4	31,8	4,2	4,4	636	485
14	AS	7,39	7,4	45	43,5	28,3	34	44,6	55,9	29,1	30	4,2	5,2	580	435
15	LRC	7,41	7,43	50,1	43,7	28,7	32,5	44,9	50,3	31,6	28	5,3	3,8	789	656

BNP: peptídeo natriurético cerebral B

Anexo 8. Dados bioquímicos dos pacientes que receberam nitroprussiato de sódio

Paciente	Identificação	pH		pCO ₂ (mmHg)		pO ₂ (mmHg)		SatO ₂ (%)		Bicarbonato (mEq/L)		Base excess		BNP (pg/ml)	
		Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS	Pré - NPS	Pós - NPS
1	RMC	7,3	7,3	52,5	53,4	25,4	22,9	40,1	37,3	22,2	21,1	-2,6	-3,3	890	853
2	EMF	7,37	7,36	46,4	44,5	34,3	30,5	55,4	52,1	27,6	26,9	-1,1	-1,8	732	1042
3	JFM	7,35	7,34	44,5	45,4	39,9	33,6	66,3	62,7	24,6	23,5	-1,9	-2,3	1002	779
4	EGS	7,42	7,43	45	45,9	36,2	32,7	48,5	43,2	22	21,5	-2	-2,6	1955	988
5	JLB	7,35	7,34	45,5	44,8	37,1	33,2	68,9	62,6	23,7	23,5	-1,9	-2	990	695
6	MVC	7,34	7,34	45,5	44,8	38,2	34,3	69,8	63,5	23,7	23,5	-1,9	-2	26	26
7	WPM	7,41	7,4	45,8	45,2	37,3	33,4	67,9	62,3	23,7	23,5	-1,9	-2	1212	1100
8	MIF	7,38	7,39	44,9	45,1	36,1	32,1	56,4	51,8	24,6	23,1	-2,1	-1,8	907	608
9	RBF	7,35	7,34	45,5	44,8	37,1	33,2	68,9	62,6	23,7	23,5	2,3	2,1	469	510
10	BFL	7,45	7,42	43	45	36,1	30,7	55,9	50,1	26,4	23,1	2,3	2,9	1013	954
11	EAH	7,41	7,4	41	38,8	36	33,5	63,7	57,3	25,4	23,8	1,2	-0,2	1904	1623
12	MAS	7,4	7,4	42	39	35,3	33,5	65,7	56,9	24	22	2	1	756	568
13	AMPS	7,32	7,3	52,1	52,8	26,7	21,9	41,2	36,3	21,2	22,3	-2,9	-3,1	1212	1068
14	RGC	7,4	7,41	38,8	39,3	38,6	33,2	59,9	51,4	22,3	24,1	-1,2	-1,4	768	890

BNP: peptídeo natriurético cerebral B

Anexo 9. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

1. Nome do paciente.....

Documento de identidade nº : Sexo : M F

Data nascimento:/...../.....

Endereço.....Bairro:.....

Cidade:CEP:.....Telefone:

2. Responsável legal

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

Documento de identidade :Sexo: M F

Data nascimento.:/...../.....

Endereço: Cidade:

CEP Telefone:

II - Dados sobre a pesquisa científica

1 - Título do protocolo de pesquisa: **“Estudo comparativo dos efeitos agudos do sildenafil e nitroprussiato de sódio sobre a hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca avançada: análise de variáveis hemodinâmicas, neuro-hormonais e ecocardiográficas”**

2 - Pesquisador: Aginaldo Figueiredo de Freitas Júnior

Cargo/função: Médico

CRM-SP: 105989

Unidade do HCFMUSP: Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca e Transplante

3 - Avaliação do risco da pesquisa:

Sem risco **Risco mínimo** Risco baixo Risco médio Risco alto

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4 - Duração da pesquisa: 4 anos

III - Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa, consignando:

1 – Justificativa e objetivos do estudo:

Todo paciente que tem insuficiência cardíaca desenvolve algum grau de hipertensão pulmonar (pressão alta nos pulmões) e isto pode complicar o transplante cardíaco, até o ponto em que aqueles pacientes com elevadas pressões nos pulmões nem poderiam ser submetidos ao transplante. A nossa pesquisa, então, tem a intenção de melhorar a pressão alta nos pulmões. Atualmente existem algumas medicações que reduzem esta hipertensão pulmonar, mas que podem provocar alguns efeitos colaterais importantes além de mal estar. Portanto, este nosso projeto tem a intenção de estudar se outra medicação chamada sildenafil (que já mostrou ser útil na redução da pressão alta nos pulmões de outros pacientes) consegue ou não reduzir as pressões elevadas nos pulmões de pacientes com insuficiência cardíaca e em fila para transplante cardíaco.

2 - Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Todo paciente que está em fila para transplante cardíaco, participando ou não de um estudo como esse, deve ser submetido ao cateterismo cardíaco direito para medir as pressões nos pulmões. O cateterismo cardíaco direito é um exame no qual pega – se uma veia no pescoço e através dela um cateter vai até o coração para medir as pressões nos pulmões. Não se preocupe, pois é um exame simples e feito com anestesia local e por um médico muito experiente. Ao mesmo tempo, iremos fazer também um ecocardiograma (um ultra-som do coração) e exames de sangue, coletados do próprio cateter. Depois de realizados todos esses exames vamos lhe dar os medicamentos (que podem ser comprimidos ou pela veia mesmo) e, depois de algum tempo, refazer todos os exames iniciais.

3 – Desconfortos e riscos esperados:

O único risco do estudo é o de ocorrer efeito colateral do remédio testado, sendo que, o principal efeito colateral é dor de cabeça leve e ardor no rosto. Os

únicos desconfortos possíveis são a coleta do sangue (picada da agulha) e o fato de ficar um dia inteiro no hospital.

4 – Benefícios que poderão ser obtidos:

Os benefícios esperados são a melhora da pressão alta nos pulmões sem provocar efeitos colaterais importantes. Acontecendo isto teremos melhora também no período pós – transplante cardíaco, com menores chances de complicações e de mau funcionamento do coração transplantado.

5 - Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Hoje em dia temos dois modos de tratar a pressão alta nos pulmões de pacientes em fila para transplante cardíaco. Geralmente temos utilizado o nitroprussiato de sódio, uma medicação que reduz as pressões elevadas dos pulmões, mas que provoca vários efeitos colaterais, como intoxicação e queda da pressão sanguínea. O sildenafil é um remédio administrado pela via oral, através de comprimidos e que já é utilizado para tratar pacientes com pressão alta nos pulmões devido a outras doenças. Nos pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar não temos muitas experiências, mas alguns estudos anteriores já demonstraram muitos benefícios.

IV - Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1- Fernando Bacal – Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403 900 – São Paulo/SP/Brasil – Tel: 11 3069 5000

2- Aginaldo Freitas Junior – Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403 900 – São Paulo/SP/Brasil – Tel: 11 3069 5000

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO

(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

8 REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira MCV, Thierer J, Grancelli HO, Serrano J, Albuquerque D, Almeida D, Bacal F, Moreira LF, Mendonza A, Magana A, Tejada A, Chafes D, Gomez E, Bogantes E, Azeka E, Mesquita ET, Reis FJ, Mora H, Vilacorta H, Sanches J, Souza N, Vuksovic JL, Moreno JP, Moura LZ, Campos LA, Rohde LE, Javier MP, Garrido G, Tavares M, Castro G, Spinoza R, Castro , Rocha RM, Paganini R, Castano G, Rassi S, Lagudis S, Bordignon S, Navarette S, Fernandes W, Pereira B, Issa V, Guimaraes JI. I Latin American guidelines for the assessment and management of decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(Suppl III): 49-94.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology Web Site available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>.

3. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 76-84.
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrech D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(Suppl S): 5S-12S.
5. Wang C, Wang J, Zhao L, Wang Y, Liu J, Shi L, Xu M. Sildenafil inhibits human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation by decreasing capacitative Ca^{2+} entry. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108: 71-8.
6. Archer SL, Huang JM, Hampl V, Nelson DP, Shultz PJ, Weir EK. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91: 7583-7.
7. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1864-71.

8. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991; 114: 464-9.
9. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, Mohanty PK. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1418-24.
10. Zakliczynski M, Maruszewski M, Pyka L, Trybunia D, Nadziakiewicz P, Przybylski R, Zembala M. Effectiveness and safety of treatment with sildenafil for secondary pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Transplant Proc.* 2007; 39: 2856-8.
11. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. 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: 1024-42.
12. 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.

13. 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.
14. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, Welp H, Drees G, Schmid C, Scheld HH. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1770-3.
15. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O. Evidence for endothelin-1-mediated-vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995; 346: 732-6.
16. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, Gottlieb SS, Hare JM, Slawsky MT, Leier CV, Loh E, Nicklas JM, Lewis BE. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 101: 2922-7.
17. Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1994; 90: 2780-5.

18. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, Thompson BT, Zapol WM, Dec GW, Fifer MA. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 982-8.
19. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelöv B, Wennmalm A, Waagstein F, Lundin S. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant.* 1994; 13: 366-75.
20. Bocchi EA, Bacal F, Auler Jr JOC, Carmone MJ, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 70-2.
21. Goodman L, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. Cap. 33, p.584-5. Fármacos anti-hipertensivos e a terapia farmacológica da hipertensão.
22. Jorge SA. Planilha de estudo de drogas vasoativas em terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 1989; 1: 106-11.
23. Goodman L, Gilman A. Principles of prescription order writing and patients compliance. In: Buxton IL. The pharmacologic basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Interamerican; 2006. Cap. 11, p.1777-86:

-
24. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 515-22.
 25. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, Branzi A, Galiè N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2005; 100: 131-8.
 26. Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J.* 2003; 55: 55-9.
 27. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2148-57.
 28. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chesterb AH, Baynea S, Stephenc D, Khanb M, Gibbsd JRS, Evans TW, Mitchell A, Yacoubb MH, Gatzoulis MA. Clinical and hemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart J.* 2004; 25: 431-6.

-
29. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1149-53.
 30. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial pressure. *Circulation.* 2003; 108: 2066-9.
 31. 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: 845-51.
 32. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil augments and prolongs the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with chronic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 2398-403.
 33. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 127: 1647-53.

34. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Fail.* 2008; 14: 189-97.
35. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. *Circulation.* 2002; 106: 1097-103.
36. Gómez-Sánchez MA, Calzada CS, Subías PE, Jiménez JFD, Salvador ML, González AA, Calvo LC. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 615-17.
37. Freitas Jr AF, Bacal F, Oliveira Jr JL, Santos RHB, Moreira LFP, Silva CP, Mangini S, Carneiro RMD, Fiorelli AI, Bocchi EA. Impact of sublingual sildenafil on pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92: 122-6.
38. Brindis RG, Kloner RA. Sildenafil in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 26M-36M.
39. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T, Fitzgerald P, Kass DA. Sildenafil inhibits β -adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation.* 2005; 112: 2642-9.

40. Remme WJ. Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 349-60.
41. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 117-23.
42. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
43. Pieske B. Reverse remodeling in heart failure – fact or fiction? *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl D): D66-D78.
44. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569-82.
45. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MRS, Lau CP. 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: 438-45.

-
46. Ferrazzi P, Matteucci MLS, Merlo M. Surgical ventricular reverse remodeling in severe ischemic dilated cardiomyopathy: The relevance of the left ventricular equator as a prognostic factor. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2202-10.
 47. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart MJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 1440-63.
 48. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi W. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15: 167-84.
 49. Souza ACS. Novos métodos de avaliação da função diastólica. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2001; 14: 13-25.
 50. 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: 1143-52.

-
51. 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: 1346-8.
 52. Nakamura M, Yoshida H, Arakawa N, Mizunuma Y, Makita S, Hiramori K. Endothelium-dependent vasodilatation is not selectively impaired in patients with chronic heart failure secondary to valvular heart disease and congenital heart disease. *Eur Heart J.* 1996; 17: 1875-81.
 53. Maguire SM, Nugent AG, Mcgurk C, Johnston GD, Nicholls DP. Abnormal vascular response in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent. *Heart.* 1998; 80: 141-5.
 54. Weston MW, Isaac BF, Crain C. The use of inhaled prostacyclin in nitroprusside – desistant pulmonary artery hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 1340-5.
 55. Bhat G, Costea A. Reversibility of medically unresponsive pulmonary hypertension with neseritide in a cardiac transplant recipient. *ASIAO J.* 2003; 49: 608-10.
 56. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacoter.* 2005; 39: 869-84.

-
57. Watanabe H. Inhibition of type-5 phosphodiesterase: promising therapy for pulmonary hypertension. *Intern Med.* 2004; 43: 891-3.
58. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351:1425-36.
59. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2136-44.
60. Knobel E. *Condutas no paciente grave.* São Paulo: Atheneu; 1994. Cap 12, p.120-41.
61. Bacal F, Pires PH, Moreira LF, Silva CP, Parga Filho JR, Costa UM, Rosário-Neto MA, Ávila VM, Cruz FD, Guimarães GV, Issa VS, Ferreira AS, Stolf N, Ramires JAF, Bocchi EA. 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: 2031-36.
62. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, Westwood MA, Stefanidis A, Ng LL, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Nihoyannopoulos P, Gibbs JSR. Sildenafil versus endothelin receptor

antagonis for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1292-7.

63. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, Elangovan S, Jagannathan V, Subramaniam T, Ajagesan R, Dorairajan S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Intern J Cardiol.* 2005; 99: 91-5.