

## Sildenafil como Terapia Adequada de Transplante Cardíaco para Insuficiência Cardíaca Avançada Associada à Hipertensão Pulmonar Fixa

*Sildenafil as an Eligible Heart Transplantation Therapy for Advanced Heart Failure Associated with Fixed Pulmonary Hypertension*

Pedro Schwartzmann<sup>1,2</sup> 

Hospital Unimed Ribeirão Preto,<sup>1</sup> Ribeirão Preto, SP - Brasil

Centro de Pesquisa (CAPEP) - Centro Médico RBS,<sup>2</sup> Ribeirão Preto, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil

O transplante cardíaco (TC) tem sido associado a melhora significativa na sobrevida e na qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada. Apesar de um aumento considerável na indicação de dispositivos de assistência ventricular esquerda, o TC ainda permanece a abordagem padrão-ouro neste contexto clínico.<sup>1</sup> Embora seja considerado o tratamento padrão-para IC avançada, vários motivos têm prejudicado o uso disseminado do TC. A disponibilidade de doadores é limitada em comparação com o número crescente de receptores potenciais. Além disso, a maior expectativa de vida dos pacientes devido à melhor farmacoterapia da IC tem desafiado a contra-indicação relacionada à idade para o procedimento, bem como a presença de mais comorbidades ligadas ao envelhecimento.<sup>2</sup>

Outro ponto a ser observado relacionado à candidatura ao TC é a hipertensão pulmonar (HP), que está presente em mais de 60% dos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) e em mais de 54% dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e também pode ser responsável por até 50% das complicações pós-TC.<sup>1</sup> Uma resistência vascular pulmonar elevada (RVP) > 2,5 unidades Wood está associada a um aumento de quase 30% na mortalidade no primeiro mês após o transplante.<sup>2</sup> Essa HP associada à IC é considerada o resultado do efeito passivo do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, juntamente com a vasorreatividade secundária à vasoconstrição e remodelamento pulmonar arterial.<sup>3,4</sup> Quando não é reversível com o teste de reatividade (*challenge test*) ao vasodilatador, a HP tem sido fortemente associada à disfunção ventricular direita, hospitalizações por IC, piora na qualidade de vida e redução da sobrevida.<sup>5</sup> As diretrizes da *International Society for Heart and Lung Transplantation* consideram a presença de HP grave pré-transplante como uma contra-indicação relativa ao transplante cardíaco.<sup>6</sup> Da mesma forma, a desproporcionalidade entre a necessidade de transplante cardíaco e a reduzida disponibilidade de doadores

deve levar a uma seleção ainda mais criteriosa dos potenciais candidatos ao TC e novas tentativas de redução da hipertensão pulmonar pré-TC são necessárias.

Uma das abordagens possíveis para reduzir a HP fixa em pacientes com ICFEr, os inibidores da fosfodiesterase-5, principalmente a sildenafil, são terapias bem estabelecidas e eficazes para pacientes com HP do grupo 1, isoladamente ou em combinação com outras terapias vasodilatadoras.<sup>5</sup> Para a HP associada a ICFEr (grupo 2), estudos menores mostraram que a terapia com sildenafil melhorou a capacidade de exercício e a hemodinâmica pulmonar, mas estudos maiores sobre os resultados na ICFEr são escassos.<sup>7,8</sup> Um desses pequenos estudos randomizou 19 pacientes com ICFEr para uso de sildenafil 50 mg/3x/d versus placebo e também mostrou benefícios hemodinâmicos (diminuição dos níveis da pressão sistólica da artéria pulmonar em 4 semanas) no grupo tratado com sildenafil.<sup>9</sup> A redução da RVP também foi demonstrada em um estudo unicêntrico de Pons et al.<sup>10</sup> Quinze pacientes com uma RVP > 2,5 unidades Wood foram tratados com sildenafil pré-TC com uma alta dose-alvo (109 ± 42 mg/dia) por 163 ± 116 dias. Benefícios importantes nas pressões pulmonares e na mortalidade pós-TC foram comparáveis entre o grupo com HP tratado e o grupo não grave, não tratado.<sup>10</sup> Em contraste, um ensaio multicêntrico de sildenafil em pacientes com ICFEp não conseguiu determinar os benefícios em relação ao estado clínico ou capacidade de exercício.<sup>11</sup> Com base nesses achados preliminares positivos em pacientes com ICFEr, alguns centros de TC já adotaram o uso *off-label* de sildenafil como terapia de resgate em candidatos a transplante cardíaco selecionados, com HP fixa grave, com o objetivo de atingir um estado favorável ao transplante.<sup>7</sup>

O estudo<sup>12</sup> agrega conhecimentos importantes a esse campo. Mendes et al.,<sup>12</sup> compararam o efeito do tratamento com sildenafil pré-TC em 30 pacientes em relação a 205 pacientes com ICFEr não tratados com sildenafil. Esse foi um estudo observacional retrospectivo, unicêntrico, que comparou a hemodinâmica pulmonar e os desfechos clínicos em 1 semana e 1 ano após o TC em pacientes com HP fixa tratados por terapia com sildenafil 20 mg 3x/d a um grupo sem HP que não recebeu nenhum tratamento direcionado à HP. Apesar do desenho não randomizado, as características basais dos pacientes eram semelhantes, exceto pela gravidade da disfunção sistólica e a hemodinâmica da hipertensão pulmonar no grupo tratado com sildenafil. O estudo mostrou uma diminuição importante na pressão sistólica da artéria pulmonar e na resistência vascular pulmonar após uma prescrição de uso de sildenafil por 3 meses (58,9 a 52,8 mmHg e 5,4 a 3,3 unidades

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hipertensão Pulmonar; Sildenafil/uso terapêutico; Citrato de Sildenafil/uso terapêutico; Transplante Cardíaco.

**Correspondência:** Pedro Schwartzmann •

Universidade de São Paulo Campus de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina - Av. dos Bandeirantes, 3900. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP - Brasil  
E-mail: pedrovs.usp@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200631>

de Woods, respectivamente, com  $p < 0,001$  para ambas as análises). A melhora da hemodinâmica pulmonar levou a um benefício clínico significativo, o que possibilitou a elegibilidade da candidatura ao TC para aqueles 30 pacientes que foram, a princípio, considerados inelegíveis.

Apesar de haver pequenas diferenças na pressão sistólica da artéria pulmonar logo após o TC (7 dias), não houve diferenças significativas nas pressões pulmonares entre os grupos após 1 ano do transplante cardíaco, o que pode ter um impacto prático em relação a avaliações adicionais para outros pacientes com HP associada à IC na avaliação inicial para terapias avançadas. Resultados semelhantes foram demonstrados em uma pequena coorte de 18 pacientes que foram tratados com sildenafil para reduzir a HP associada à IC em uma tentativa de se tornarem elegíveis para o TC. Groote et al.<sup>13</sup> relataram melhora significativa na classe funcional, fração de ejeção ventricular esquerda e parâmetros de teste de exercício cardiopulmonar, bem como uma redução considerável na resistência vascular pulmonar (de  $5,3 \pm 1,9$  para  $3,3 \pm 1,8$  unidades Woods,  $p = 0,01$ ).<sup>13</sup> Outros estudos também demonstraram uma diminuição da pressão pulmonar em pacientes com HP persistente e dispositivos de assistência ventricular esquerda.<sup>14</sup> Além disso, a sildenafil parece ser útil na insuficiência ventricular direita aguda e HP nas primeiras 72 horas após o TC em uma pequena série de casos de 13 pacientes.<sup>15</sup>

Embora tenha havido benefícios substanciais em relação aos parâmetros hemodinâmicos pulmonares, a mortalidade numericamente maior evidenciada no primeiro ano estava ligada à gravidade inicial da HP e deve ser levada em consideração no processo de tomada de decisão em relação à candidatura ao transplante cardíaco durante a avaliação inicial.

As limitações deste estudo estão relacionadas ao desenho metodológico observacional, retrospectivo, unicêntrico e ao número limitado de pacientes com HP incluídos. Além disso, a função ventricular direita não foi medida durante o estudo, o que pode ter prejudicado a interpretação hemodinâmica antes e após o tratamento com sildenafil. Embora este estudo provavelmente não tenha poder suficiente para tirar conclusões definitivas e validade externa, ele representa a maior coorte de pacientes com ICFe grave tratados com sildenafil para iniciar um processo de TC.

Em conclusão, o tratamento com sildenafil em pacientes com ICFe com HP grave possibilitou um período pós-operatório bem-sucedido em pacientes inicialmente considerados inelegíveis para TC, com melhora na resistência vascular pulmonar, mas sobrevida ligeiramente inferior 1 ano após o TC. Este é um achado importante para a prática clínica, pois pode indicar terapias avançadas inicialmente contraindicadas para candidatos a TC com HP grave associada à ICFe, além de promover benefícios durante o período pré-TC.

## Referências

1. Gerges M, Gerges C, Pistrutto A, Lang MB, Trip P, Jakowitsch, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1234-46.
2. Vakil K, Duval S, Sharma A, Adabag S, Abidi KS, Taimeh, et al. Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: a UNOS registry analysis. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):595-9.
3. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119-26.
4. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):222-31.
5. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578-e622.
6. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Sep;25(9):1024-42.
7. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, Pirk J, Goncalvesova E, Kautzner J, et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):60-5.
8. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):82-90.
9. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N, et al. 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 Apr;14(3):189-97.
10. Pons J, Leblanc MH, Bernier M, Cantin B, Bourguault C, Bergeron S, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Dec;31(12):1281-7.
11. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1268-77.
12. Mendes SL, Moreira N, Batista M, Ferreira AR, Marinho AV, Prieto D, Baptista R, Costa S, et al. Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):219-226.
13. Groote P, Asri CE, Fertin M, Goéminne C, Vincentelli A, Robin E, et al. Sildenafil in heart transplant candidates with pulmonary hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. Jun-Jul 2015;108(6-7):375-84.
14. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail*. 2008 Nov;1(4):213-9.
15. Santo LS, Mastroianni C, Romano G, Amarelli C, Marra C, Maiello C, et al. Role of sildenafil in acute posttransplant right ventricular dysfunction: successful experience in 13 consecutive patients. *Transplant Proc*. Jul-Aug 2008;40(6):2015-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons