

# Seguimento de Dois Anos em Pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar sob Tratamento com Sildenafil

*Two-Year Follow-Up of Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated with Sildenafil*

Sonia Meiken Franchi, Alessandra Costa Barreto, Cristina Cícero, Claudia Regina Pinheiro Castro, Zilma Verçosa de Sá Ribeiro, Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Os efeitos de longo prazo das drogas desenvolvidas para o controle da hipertensão arterial pulmonar (HAP) são pouco conhecidos, já que os estudos multicêntricos em geral têm duração de 12 a 16 semanas.

**Objetivo:** Avaliar a evolução de dois anos, em pacientes com HAP submetidos à monoterapia com sildenafil (inibidor da fosfodiesterase-5), com respeito à capacidade funcional.

**Métodos:** Vinte e quatro pacientes (idade entre 8 e 54 anos) com HAP idiopática (HAPI, n = 9) ou associada a cardiopatias congênitas (HAP-CCg, n = 15) foram tratados com sildenafil por dois anos, com doses diárias que variaram de 60 a 225 mg (três tomadas), por via oral. A capacidade física foi avaliada pela distância caminhada no teste de 6 minutos (DC6M) e pelo grau de dispneia ao final da caminhada (escala de Borg), sendo também registrada a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>6M, oximetria de pulso).

**Resultados:** Nos 18 pacientes que completaram dois anos de seguimento, houve incremento progressivo e sustentado na DC6M, tanto no grupo HAPI (de 239 ± 160 m para 471 ± 66 m, p = 0,0076) como no grupo HAP-CCg (de 361 ± 144 m para 445 ± 96m, p = 0,0031), com melhora da dispneia ao final da caminhada (p < 0,05 em ambos). Não houve decréscimo na SpO<sub>2</sub>6M nos grupos considerados; em particular, pacientes com HAP-CCg evoluíram de 77 ± 20% para 79 ± 16% (p = 0,5248). Houve 5 óbitos (três no grupo HAPI) e uma perda de seguimento no período.

**Conclusão:** Em dois anos de seguimento, a sildenafil mostrou-se útil no controle da condição funcional de pacientes com HAP, com melhora significativa nas duas etiologias consideradas. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Inibidores de fosfodiesterase/análise, hipertensão, hipertensão pulmonar, capacidade vital, vasodilatadores.

## Abstract

**Background:** The long-term effects of drugs developed for the control of pulmonary arterial hypertension (PAH) are little known, since multicenter studies usually last 12 to 16 weeks.

**Objective:** To evaluate the two-year outcome of PAH patients receiving monotherapy with sildenafil (a phosphodiesterase-5 inhibitor), with regard to their functional capacity.

**Methods:** Twenty four patients (ages between 8 and 54 years) with idiopathic PAH (IPAH, n = 9) or congenital heart disease-associated PAH (CHD-PAH, n = 15) were treated with sildenafil for two years, with daily oral doses ranging from 60 to 225 mg (tid). Physical capacity was assessed by the distance walked in the 6-minute walk test (DW6M) and by the degree of dyspnea at the end of the walk (Borg scale); peripheral oxygen saturation was also recorded (SpO<sub>2</sub>6M, pulse oximetry).

**Results:** In the 18 patients who completed the two-year follow-up, there was a progressive and sustained increase in DW6M, both in the IPAH group (from 239 ± 160 m to 471 ± 66 m, p = 0.0076) and in the CHD-PAH group (from 361 ± 144 m to 445 ± 96m, p = 0.0031), with improvement of dyspnea at the end of the walk (p < 0.05 for both groups). No decrease in SpO<sub>2</sub>6M was observed in the groups; in patients with CHD-PAH, in particular, SpO<sub>2</sub>6M went from 77 ± 20% to 79 ± 16% (p = 0.5248). Five deaths occurred (three in the IPAH group) and one patient was lost to follow-up during the study period.

**Conclusion:** In a two-year follow-up, sildenafil proved useful in the control of the functional status of PAH patients, with significant improvement in both groups considered. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Key words:** Phosphodiesterase inhibitors/analysis; hypertension; hypertension, pulmonary; vital capacity; vasodilator agents.

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

**Correspondência:** Antonio Augusto Lopes •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: aablopes@usp.br

Artigo recebido em 14/04/09; revisado recebido em 03/09/09; aceito em 25/09/09.

## Introdução

O tratamento específico da hipertensão arterial pulmonar (HAP) se faz, atualmente, com a administração de prostanoides, antagonistas de receptores de endotelina e inibidores de fosfodiesterases, isoladamente ou em combinação<sup>1-10</sup>. Com exceção dos antagonistas de endotelina, desenvolvidos para uso oral<sup>5-7</sup>, essas drogas têm sido utilizadas por diferentes vias de administração. Em nosso meio, entretanto, apenas um antagonista de receptor de endotelina (a bosentana) e um inibidor de fosfodiesterase-5 (a sildenafil) estão disponíveis comercialmente (apresentação oral).

Os estudos clínicos realizados com o objetivo de testar a eficácia e a segurança das drogas no tratamento da HAP em geral têm sido de curta duração, não ultrapassando 12-16 semanas na maioria das vezes<sup>1-8</sup>. Assim, com exceção do epoprostenol (derivado da prostaciclina para uso por via intravenosa), utilizado já por mais de duas décadas, os efeitos de longo prazo das assim chamadas “novas drogas” apenas começam a ser conhecidos. Em nossa instituição, tivemos a oportunidade de verificar os efeitos da sildenafil em portadores de HAP idiopática ou associada a cardiopatias congênitas, em estudo aberto com duração de 12 meses<sup>11</sup>. Ressalte-se, entretanto, que à luz dos conhecimentos atuais, é pouco provável que um grupo de pacientes com HAP se mantenha estável por longo tempo sob monoterapia, em que pese o fato de isto ser possível em situações particulares. De modo geral, após períodos que variam entre 6-24 meses a partir do início do tratamento, a necessidade de combinação de drogas torna-se aparente, embora muito pouco se conheça sobre o real benefício deste tipo de estratégia<sup>12</sup>.

O presente estudo teve por objetivo mostrar a evolução de pacientes com HAP acompanhados em nossa instituição por dois anos sob monoterapia com sildenafil - alguns deles tendo iniciado o tratamento antes do estudo multicêntrico que validou o emprego do fármaco para esta finalidade. A meta primária foi verificar a possível melhora na capacidade física, avaliada a partir do teste de caminhada de 6 minutos, complementado pela observação do grau de dispneia e do comportamento da saturação periférica de oxigênio. Medidas não invasivas adicionais (ecocardiográficas) foram realizadas em segundo plano.

## Métodos

### Pacientes

Foram incluídos pacientes portadores de HAP idiopática (HAPI) ou associada a cardiopatias congênitas (HAP-CCg) em seguimento ambulatorial. Os pacientes foram incluídos consecutivamente, desde que apresentassem pressão média arterial pulmonar superior a 30 mmHg durante cateterismo cardíaco prévio, e desde que estivessem estáveis clinicamente (classe funcional II ou III, de acordo com *New York Heart Association*). Foram admitidos pacientes em classe funcional IV que não estivessem sob tratamento hospitalar (em geral, períodos de sintomas de classe IV). Não foram incluídos indivíduos com idade ou problemas de deambulação incompatíveis com a realização do teste de caminhada. Para a inclusão, o exame de retina com a constatação de ausência

de alterações significantes foi considerado imperativo. Foram admitidos pacientes sob anticoagulação oral crônica, mas nenhum outro tratamento específico para hipertensão pulmonar. Todos os pacientes ou responsáveis - no caso de crianças e adolescentes - assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (SDC n.º. 2072/02/079) e pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (CAPPesq n.º. 851/02).

### Desenho do estudo

O estudo foi prospectivo, longitudinal, com avaliações realizadas na fase pré-tratamento e nos períodos de 72 horas, 3, 6, 12 e 24 meses após o início do tratamento. Sendo a meta primária o ganho em termos de distância caminhada durante 6 minutos, para os pacientes que não completaram o estudo esta variável foi considerada em sua última medida.

### Administração da sildenafil

A sildenafil foi sempre administrada por via oral. Antes da publicação do estudo SUPER-1<sup>8</sup>, a dose inicial administrada em adultos foi de 225 mg diários em três tomadas (75 mg a cada 8 horas). Pacientes com peso inferior a 40 kg utilizaram doses de 2-3 mg/kg/dia em três tomadas, com controle da pressão arterial sistêmica para que não se admitissem reduções superiores a 10%. Após a publicação do estudo SUPER-1, a dose inicial para adultos foi de 60 mg diários em três tomadas (20 mg a cada 8 horas), ajustada para 120 ou 240 mg diários (dose máxima) no caso de ausência de resposta à dose inicial, mas com controle da pressão arterial sistêmica.

### Segurança

O início do tratamento sempre se deu em ambiente hospitalar, sendo os pacientes avaliados de maneira completa após 72 horas (sintomas, pressão arterial sistêmica, desempenho durante caminhada e exame ecocardiográfico). No decorrer do estudo, além dos retornos estabelecidos (consultas trimestrais), os pacientes foram aconselhados a procurar a instituição, disponível em tempo integral, no caso de ocorrência de quaisquer alterações que pudessem suscitar dúvida. A avaliação oftalmológica foi considerada obrigatória para todos os pacientes.

### Medidas de eficácia terapêutica

#### Distância caminhada em 6 minutos (DC6M) e grau de dispneia

A variável foi avaliada a partir de teste previamente padronizado<sup>13</sup>, realizado por observador alheio ao seguimento clínico e sem acesso à sequência de medidas dos pacientes. A frequência cardíaca e a saturação periférica de oxigênio (oximetria de pulso) foram avaliadas na condição de repouso e ao final do exercício. O observador não acompanhou o paciente lado a lado durante a caminhada. Ao final do exercício, o grau de dispneia foi avaliado subjetivamente pelo observador, sendo atribuído um escore de acordo com a escala proposta por Borg<sup>14</sup>, constituída de valores que variam de 0-10

e aplicados em relação direta com a intensidade da dispneia.

### Medidas ecocardiográficas

Através da ecocardiografia-Doppler, foram realizadas medidas de pressão arterial pulmonar sistólica (com base no fluxo de regurgitação tricúspideo), diastólica e média (com base no fluxo de regurgitação através da valva pulmonar). Com o Doppler posicionado na via de saída do ventrículo direito, foi registrado o fluxo pulmonar sistólico, sendo obtida a velocidade-tempo integral correspondente (VTI). Todas as medidas foram realizadas por observador único e independente.

### Análise estatística

As variáveis envolvidas no estudo foram inicialmente testadas quanto à sua aderência à distribuição normal (Gaussiana), sendo os resultados expressos em média e desvio-padrão, ou em mediana e limites. A comparação entre os dados obtidos ao final do período de seguimento e os respectivos valores pré-tratamento foi feita com uso do teste t de Student para observações emparelhadas (variáveis com distribuição normal), ou do teste de Wilcoxon (quando a aderência à normalidade não for satisfatória). Em ambas as situações, foram utilizados testes bicaudais. O nível de significância adotado em todos os procedimentos foi de 0,05.

### Resultados

Foram incluídos 24 pacientes portadores de HAP (20 do sexo feminino), com idade variando entre 8-54 anos (mediana 25 anos) e pressão média arterial pulmonar de  $65 \pm 19$  mmHg. Nove deles eram portadores de HAPI (esporádica ou familiar) e nos demais, cardiopatias congênicas estavam associadas (HAP-CCg). Conforme dados da Tabela 1, o número de indivíduos em classe funcional II, III e IV (*New York Heart Association*) foi 12, 7 e 5, respectivamente. A DC6M na condição pré-tratamento foi  $298 \pm 155$  metros (0-546 metros). No grupo HAP-CCg, a saturação periférica de oxigênio em repouso foi  $85 \pm 16\%$  (41%-97%). Os pacientes numerados de um a 12 na Tabela 1 iniciaram o tratamento antes da publicação do estudo SUPER-1<sup>8</sup>, portanto, com dose de sildenafil de 225 mg diários em três tomadas.

Durante o seguimento, houve 5 óbitos, aos 10, 14, 3, 11 e 12 meses de tratamento (respectivamente, pacientes de nº 4, 10, 21, 22 e 23, Tabela 1) e uma perda de contato (paciente de nº 24). Nesses pacientes, o ganho em termos de DC6M, na última avaliação em relação ao basal, foi de 389, 54, 77, 132, 96 e 168 metros, respectivamente. Entre os óbitos, estavam dois adolescentes (casos de nº 21 e 23), o primeiro experimentando curto período de melhora a partir de sintomas de classe IV. Entre os adultos, um fora encaminhado ao programa de transplante pulmonar (caso de nº 22); os dois outros experimentaram deterioração rápida (casos de nº 4 e 10), um deles após melhora expressiva na DC6M (nº 4).

Resumindo, apenas no seguimento dos 5 pacientes, inicialmente em classe funcional IV, houve dois óbitos (um adolescente), um encaminhamento para transplante e duas evoluções para melhora clínica (casos de nº 5 e 7).

Dezoito pacientes completaram dois anos de tratamento, incluindo dois indivíduos colocados em lista para transplante (casos de nº 11 e 19) que se mantiveram estáveis no período.

A Tabela 2 mostra os parâmetros de avaliação funcional correspondente aos pacientes que completaram o estudo. Aos dois anos, em relação à condição pré-tratamento, observou-se incremento significativo na DC6M e no grau de dispneia ao final da caminhada nos dois grupos de pacientes, porém sem diferença entre eles (Figura 1). O ganho em distância caminhada não foi acompanhado de redução na saturação periférica de oxigênio ao final do exercício, em particular no grupo HAP-CCg. Nesse grupo, o valor mais alto da saturação de oxigênio após a caminhada, observado aos 6 meses, foi coincidente com a única estimativa de fluxo pulmonar (variável VTI, ecocardiografia-Doppler) significativamente superior à condição basal (Figura 2).

As pressões pulmonares não se alteraram significativamente no curso do tratamento. Aos dois anos, a variável VTI (pulmonar) mostrou valor aumentado, comparativamente ao período pré-tratamento, apenas no grupo HAPI (Tabela 2).

### Efeitos adversos

Não houve efeitos adversos suficientemente significantes para justificar a suspensão do tratamento ou alteração na dose da sildenafil. Em particular, não houve alteração significativa na pressão arterial sistêmica. Sintomas como alterações visuais, cefaleia, náusea, *flush* e dores musculares, quando presentes, foram discretos, cedendo espontaneamente ou com medicação sintomática. Nenhum dos óbitos pode ser diretamente relacionado ao uso da sildenafil. Todos ocorreram em pacientes com sintomas de classe III ou IV (três portadores de HAP idiopática), após período de melhora funcional.

### Discussão

O presente estudo mostrou melhora funcional significativa em portadores de HAP, mediante monoterapia com sildenafil durante dois anos de tratamento. A melhora, caracterizada a partir do teste de caminhada de 6 minutos, foi acompanhada de redução significativa no grau de dispneia ao final do exercício, não havendo nenhum prejuízo em termos de saturação periférica de oxigênio nos dois grupos de pacientes considerados. Além disso, especificamente no grupo HAP idiopática, houve incremento progressivo no fluxo pulmonar (equivalente ao débito cardíaco) ao longo do tratamento.

Apesar dos grandes avanços, nas últimas décadas, em termos de medicamentos específicos para o controle de pacientes com HAP, dois aspectos precisam ser ressaltados. Em primeiro lugar, os ganhos em termos de distância caminhada (teste de 6 minutos) estão em torno de 40-50 metros na maioria dos estudos clínicos de 12-16 semanas de duração<sup>15</sup>. Em segundo, em termos de drogas de utilização por via oral, é pouco provável que pacientes sob monoterapia se mantenham estáveis por longo tempo<sup>9,10,16</sup>.

Por outro lado, a substituição e a adição de medicamentos, práticas que têm sido adotadas diante da falha da terapêutica inicial ou da piora clínica após período de melhora, conduzem

Tabela 1 - Dados diagnósticos e funcionais individuais

Paciente Nº	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	PMAP (mmHg)	SpO <sub>2</sub> (%)	CF	DC6M (m)	Dispneia (escala de Borg)*
1	F	42	CIA	61	80	II	420	5
3	F	36	CIA	63	96	II	540	4
9	F	29	CIA	50	97	II	462	3
10†	F	54	DSAV	43	96	III	366	5
12	F	25	CIA	65	95	II	462	4
13	M	11	PCA	83	96	II	546	3
14	F	17	DASV	90	62	III	84	6
15	F	9	PCA	60	96	II	388	3
16	F	17	CIV	98	92	II	367	3
17	F	9	CIV	53	88	II	327	4
18	F	8	CIA	103	85	II	286	3
19	F	34	CIAcorr	88	97	III	315	3
20	F	40	CIA	65	83	III	131,5	4
23†	F	13	DVSVD + CIV	90	41	III	366	5
24‡	F	19	DSAV	63	79	II	273	4
2	F	53	HAPI	51	96	III	200	5
4†	F	25	HAPI	54	98	IV	0	5
5	F	37	HAPI	80	94	IV	328,5	5
6	M	46	HAPI	39	96	II	379,5	4
7	M	15	HAPI	62	98	IV	0	4
8	F	18	HAPI	50	98	II	406	3
11	M	33	HAPI	43	91	IV	120	6
21†	F	10	HAPI	50	94	IV	217	5
22†	F	25	HAPI	48	83	III	162	5

\*Desconforto respiratório ao final da caminhada de 6 minutos (Referência n. 14). CF - classe funcional; CIA - comunicação interatrial; CIAcorr - comunicação interatrial corrigida; CIV - comunicação interventricular; DC6M - distância caminhada em 6 minutos; DSAV - defeito septal atrioventricular; DVSVD - dupla via de saída do ventrículo direito; HAPI - hipertensão arterial pulmonar idiopática; PCA - persistência do canal arterial; PMAP - pressão média arterial pulmonar ao cateterismo cardíaco; SpO<sub>2</sub> - saturação periférica de oxigênio. † Evolução para óbito durante o seguimento; ‡ Perda de seguimento.

a uma série de interrogações para as quais as respostas ainda não são claras<sup>12</sup>. As reais vantagens da substituição em relação à adição e vice-versa, as possíveis interações entre as drogas, a combinação de efeitos colaterais, o custo dos tratamentos mais complexos e o que se espera deles a longo prazo são apenas alguns dos problemas não resolvidos. Apesar disso, caso a disponibilização de medicamentos, em nosso meio, estivesse plenamente regularizada durante o período do estudo, é possível que alguns pacientes tivessem sido orientados para mudanças na estratégia terapêutica durante sua evolução. Entretanto, a mortalidade anual observada de 10,4% pode ser considerada não elevada comparativamente a outros relatos<sup>17</sup>, sobretudo se for levado em conta que 17 entre os 24 pacientes caminhavam menos de 380 metros (DC6M) antes do tratamento - três deles abaixo da marca crítica dos 112 metros. Ressalte-se que de acordo com metanálise recentemente publicada, o tratamento atualmente proposto para HAP tem se mostrado útil na recuperação funcional dos pacientes, não

em melhora substancial da sobrevida a médio e longo prazo<sup>15</sup>.

Alguns fatores podem ter contribuído para a relativa estabilidade clínica observada em 18 pacientes. Em primeiro lugar, a utilização de doses iniciais altas de sildenafil em 10 deles, e o aumento da dose em outros. A dose de 225 mg diários foi administrada em quatro pacientes classe funcional IV, três deles evoluindo para estabilização (um caso colocado em lista de espera para transplante). Os resultados do estudo SUPER-1<sup>8</sup> dão suporte à iniciativa de se aumentar, caso necessário, a dose diária da sildenafil, a partir dos 60 mg iniciais recomendados (três tomadas de 20 mg). Entretanto, não existem estudos controlados comprovando a superioridade da utilização inicial de doses mais elevadas. Hoje, decisões nesse sentido têm que ser tomadas em caráter individual. Em segundo lugar, há que se lembrar a possibilidade de ação da sildenafil em outros territórios que não a circulação pulmonar, contribuindo para a estabilização clínica. Nesse sentido, a inibição da fosfodiesterase-5 no

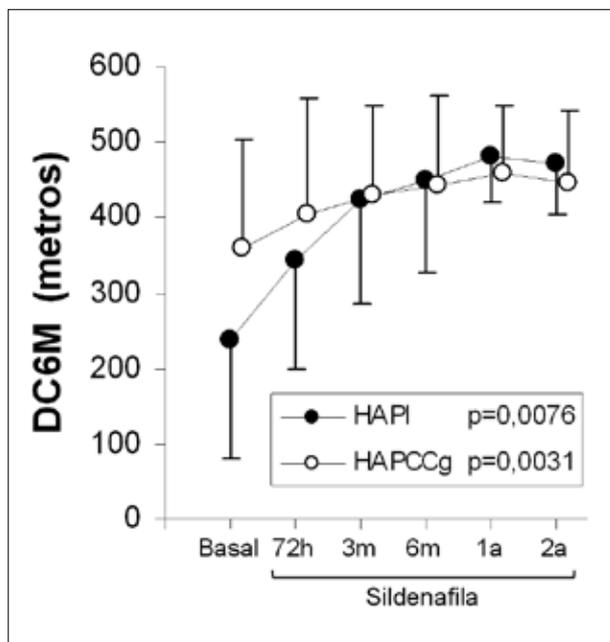


Fig. 1 - Evolução da distância caminhada durante o teste de 6 minutos (DC6M, média e desvio-padrão), ao longo de dois anos de tratamento com sildenafil, em portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática esporádica ou familiar (HAPI, n = 6) ou associada a cardiopatias congênitas (HAP-CCg, n = 12). Os valores de "p" apresentados correspondem ao final do seguimento comparativamente à condição basal.

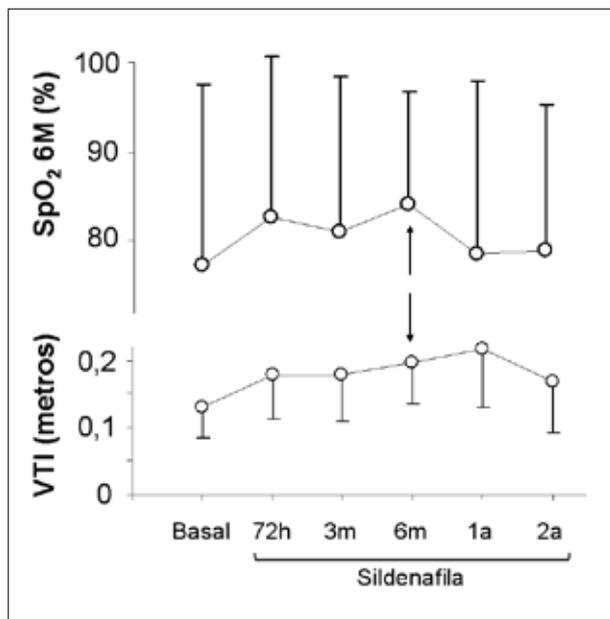


Fig. 2 - Evolução da saturação periférica de oxigênio ao final da caminhada de 6 minutos (SpO<sub>2,6M</sub>, média e desvio-padrão) comparativamente à magnitude do fluxo pulmonar estimada pela ecocardiografia-Doppler, através da integral velocidade-tempo na via de saída do ventrículo direito (VTI, média e desvio-padrão) em 12 pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas tratados com sildenafil. O maior valor de SpO<sub>2,6M</sub>, aos 6 meses de tratamento (p = 0,0271 versus basal), coincide com o único valor de VTI significativamente aumentado em relação à condição pré-tratamento (p = 0,0041).

miocárdio tem sido cogitada como possível efeito adicional benéfico da droga em pacientes com HAP<sup>18</sup>.

A análise da Figura 1 poderia conduzir à impressão de que os pacientes com HAPI, por terem iniciado em patamar funcional inferior em relação aos portadores de cardiopatias congênitas, apresentaram resposta ao tratamento mais expressiva que estes últimos. Uma análise mais cuidadosa, entretanto, não permite esta conclusão. Por um lado, 6 dos 9 portadores de HAPI iniciaram o tratamento com uso de 225 mg diários de sildenafil, o mesmo tendo ocorrido em somente quatro dos 15 indivíduos com HAP-CCg. Além disso, a Figura 1 mostra apenas a evolução dos pacientes que concluíram dois anos de seguimento. Ressalte-se que houve três óbitos no grupo de 9 pacientes com HAPI, mas apenas dois entre os 15 portadores de HAP-CCg. Assim sendo, o estudo não permite concluir a respeito de superioridade de resposta em um ou outro grupo.

O manejo de pacientes em classe funcional avançada ou IV constitui um problema relevante em países/áreas onde não se dispõe de todo o arsenal terapêutico para HAP. Quando o elenco de recursos terapêuticos é amplo, a recomendação recai sobre o uso de prostanoides por via intravenosa<sup>19</sup>, preferencialmente o epoprostenol (alternativamente a iloprosta ou o treprostnil), com eventual tentativa de transição para medicamentos orais, caso haja melhora clínica expressiva. Na ausência desses recursos para uso parenteral, a situação é dramática para os pacientes em classe IV que já se encontram em tratamento (por exemplo, com combinação de drogas de uso oral), não restando alternativas além da septostomia atrial por cateter balão<sup>20,21</sup> e/ou o transplante pulmonar<sup>22,23</sup>. A situação pode ser diferente com pacientes que se apresentam para cuidados médicos em classe III avançada ou classe IV, sem tratamento prévio (com a melhora da informação sobre a doença, esta situação torna-se cada vez mais rara). Eventualmente, alguns desses pacientes podem experimentar melhora clínica com combinação de drogas orais após um curto período (semanas) de administração de uma delas (não há evidência atual para se recomendar o início do tratamento com duas drogas) ou, em caráter mais excepcional, com monoterapia. Essa evolução foi observada em três dos 5 casos inicialmente em classe IV no presente estudo, e nos conduz ao conceito de que a possibilidade de sucesso temporário com drogas de administração oral não está fora de propósito em pacientes nesta categoria funcional, sobretudo aqueles sem tratamento prévio.

Em conclusão, nas condições em que o estudo foi conduzido, a monoterapia com sildenafil mostrou-se útil no controle de HAP, tanto em pacientes com a forma idiopática como naqueles com cardiopatias congênitas associadas acompanhados por dois anos, numa época de disponibilização de drogas ainda irregular em nosso meio. Os pacientes apresentaram melhora funcional significativa, com base no teste de caminhada de 6 minutos, e mortalidade considerada não elevada. O estudo não permite concluir se tais resultados seriam alcançados se todos os pacientes tivessem o tratamento iniciado com a dose de sildenafil recomendada a partir do estudo SUPER-1<sup>8</sup>. Entretanto, alguns dos dados observados permitem especular que certos pacientes, mesmo com limitação funcional importante, podem se beneficiar de tratamento oral iniciado com doses altas de sildenafil. Esse fato, todavia, só poderá ser comprovado mediante futuros estudos controlados.

Tabela 2 - Avaliação funcional antes e durante do tratamento com sildenafil

		Pré-tratamento	Sildenafil				Valor p*	
			72h	3m	6m	1ª		2ª
DC6M (m)	HAPI	239 ± 160	345 ± 145	422 ± 135	450 ± 122	482 ± 60	471 ± 66	0,0076
	HAP-CCg	361 ± 144	406 ± 153	429 ± 118	444 ± 117	458 ± 92	445 ± 96	0,0031
FC (bpm)	HAPI	75 ± 17	76 ± 10	77 ± 6	78 ± 10	74 ± 11	74 ± 7	0,9247
	HAP-CCg	89 ± 15	85 ± 13	83 ± 17	83 ± 13	81 ± 12	84 ± 15	0,0769
SpO <sub>2</sub> (%)	HAPI	96 ± 3	96 ± 1	97 ± 1	95 ± 2	96 ± 2	96 ± 2	0,0809
	HAP-CCg	89 ± 10	91 ± 9	91 ± 12	90 ± 11	92 ± 6	91 ± 5	0,1683
FC6M (bpm)	HAPI	96 ± 25	109 ± 22	101 ± 1	121 ± 25	101 ± 31	110 ± 23	0,374
	HAP-CCg	116 ± 21	114 ± 17	117 ± 20	120 ± 19	114 ± 22	115 ± 21	0,7678
SpO <sub>2</sub> 6M (%)	HAPI	90 ± 10	90 ± 10	92 ± 7	91 ± 7	90 ± 7	90 ± 7	0,9425
	HAP-CCg	77 ± 20	83 ± 18	81 ± 17	84 ± 12	78 ± 19	79 ± 16	0,5248
** Dispneia	HAPI	3-6 (4,5)	3-6 (4,5)	3-5 (3)	3-5 (3)	3-5 (3)	3-4 (3)	0,0431
	HAP-CCg	3-6 (3,5)	3-6 (3)	3-5 (3)	2-4 (3)	3-4 (3)	1-4 (3)	0,0357
PSAP (mmHg)	HAPI	120 ± 42	113 ± 30	117 ± 23	105 ± 30	100 ± 15	106 ± 24	0,4242
	HAP-CCg	116 ± 24	113 ± 27	125 ± 27	127 ± 22	116 ± 24	113 ± 13	0,7584
PDAP (mmHg)	HAPI	31 ± 10	29 ± 6	35 ± 8	36 ± 10	29 ± 10	24 ± 9	0,4657
	HAP-CCg	41 ± 8	38 ± 10	44 ± 9	49 ± 8	41 ± 13	42 ± 9	0,7848
PMAP (mmHg)	HAPI	51 ± 11	43 ± 11	50 ± 11	47 ± 15	48 ± 14	60 ± 11	0,1619
	HAP-CCg	71 ± 23	71 ± 35	66 ± 24	66 ± 20	64 ± 15	64 ± 18	0,448
FP-VTI (m)	HAPI	0,11 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,18 ± 0,04	0,19 ± 0,02	0,0008
	HAP-CCg	0,13 ± 0,05	0,18 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,20 ± 0,06	0,22 ± 0,09	0,17 ± 0,08	0,7454

\* Comparação entre valores obtidos em dois anos de tratamento e aqueles registrados na condição de pré-tratamento. \*\* Desconforto respiratório ao final da caminhada de 6 minutos, conforme a escala de Borg<sup>14</sup>. h - hora; m - mês; a - ano; DC6M - distância caminhada em 6 minutos; FC - frequência cardíaca registrada em repouso; FC6M - frequência cardíaca registrada ao final da caminhada de 6 minutos; FP-VTI - integral velocidade-tempo como estimativa ecocardiográfica do fluxo pulmonar; HAP-CCg - hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas; HAPI - hipertensão arterial pulmonar idiopática; PDAP - pressão diastólica em artéria pulmonar; PMAP - pressão média em artéria pulmonar; PSAP - pressão sistólica em artéria pulmonar; SpO<sub>2</sub> - saturação periférica de oxigênio em repouso; SpO<sub>2</sub>6M - saturação de oxigênio aos 6 minutos de caminhada. Com uma exceção (dispneia, valores mínimo, máximo e mediano), todos os resultados estão representados como média e desvio-padrão.

## Agradecimentos

À Sra. Roseli Polo, pela assistência técnica na preparação do manuscrito.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 296-302.
2. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
3. Galie N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1496-502.
4. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 800-4.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1258.
6. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sildenafil

- therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 441-7.
7. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 529-35.
  8. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2006; 354:2400-1.
  9. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 158-64.
  10. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 29: 469-75.
  11. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38: 185-95.
  12. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J.* 2004; 24: 339-40.
  13. ATS Committee on Proficiency Standards For Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-7.
  14. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14: 377-81.
  15. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007; 153: 1037-47.
  16. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 1257-63.
  17. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 25: 942.
  18. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 2007; 116: 238-48.
  19. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131: 1917-28.
  20. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachieri JL, Darteville P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S):73S-80S.
  21. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007; 153: 779-84.
  22. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsi PJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 950-70.
  23. Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Deng MC, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports-2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 610-5.