

# Sildenafil Melhora a Função Ventricular Direita no Receptor de Transplante Cardíaco

## *Sildenafil Improves Right Ventricular Function in a Cardiac Transplant Recipient*

Rodrigo Pereira Paez, Wesley Ferreira Araujo, Nelson Americo Hossne Jr, Ana Lucia Neves, Guilherme Flora Vargas, Luciano de Figueiredo Aguiar, João Nelson Rodrigues Branco, Roberto Catani, Enio Buffolo  
São Paulo, SP

Relatamos caso de um paciente submetido a transplante cardíaco ortotópico, onde se utilizou um doador marginal pela piora clínica do receptor, que apresentava choque cardiogênico por disfunção de ventrículo direito secundária a hipertensão pulmonar associado à vasoplegia. Obtivemos recuperação hemodinâmica do paciente, com redução da resistência vascular pulmonar, retirada de drogas vasoativas e recuperação da função do ventrículo direito após a introdução de sildenafil.

*We report the case of a male patient who underwent orthotopic cardiac transplantation. A marginal donor was used, because the recipient's clinical condition was critical. He experienced cardiogenic shock due to right ventricular dysfunction secondary to pulmonary hypertension associated with vasoplegia. After the introduction of sildenafil, the patient recovered hemodynamically, his pulmonary vascular resistance decreased, the vasoactive drugs were withdrawn, and his right ventricular function improved.*

O uso de óxido nítrico inalatório reduz a pressão de artéria pulmonar, aumentando a produção de guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) nas células musculares lisas do pulmão<sup>1</sup>. Inibidores específicos da GMPc fosfodiesterase (PDE5), que hidrolisam o GMPc no músculo liso vascular, promovem vasodilatação pulmonar<sup>2-4</sup>.

Sildenafil é um inibidor específico da PDE5 e aumenta o efeito vasodilatador pulmonar do óxido nítrico inalatório<sup>5-8</sup>, previne as crises de hipertensão pulmonar após a retirada do óxido nítrico em doentes com hipertensão pulmonar grave<sup>5,9</sup> e tem efeito vasodilatador pulmonar próprio<sup>10,11</sup> aumentando os níveis de GMPc<sup>12</sup>.

Molina e cols.<sup>11</sup> relataram redução de 20% da PAPS de um paciente com hipertensão pulmonar por lupus eritematoso sistêmico, que apresentava pressões pulmonares em níveis supra-sistêmicos com doses elevadas de sildenafil (1600mg ao dia), referindo boa tolerabilidade da medicação.

Em um estudo experimental, Weimann e cols.<sup>10</sup> mostraram que o efeito vasodilatador pulmonar do sildenafil é dose-dependente e inicia-se 5min após sua administração, atingindo efeito máximo em 10min.

Michelakis e cols.<sup>12</sup> mostraram que pacientes candidatos a transplante cardíaco com hipertensão pulmonar apresentaram diminuição da resistência vascular pulmonar mais proeminente com sildenafil isolado na dose de 75mg, do que com óxido nítrico

inalatório em 80 ppm, associado a um aumento expressivo nos níveis de GMPc.

O uso de doador feminino em receptor masculino sabidamente tem mortalidade precoce maior (OR=1.11, p=0,3), assim como receptor aguardando em UTI com uso de drogas vasoativas (OR=2.51, p<0.0001)<sup>13-15</sup>.

Relatamos caso de um paciente submetido a transplante cardíaco ortotópico, onde se utilizou um doador marginal pela piora clínica do receptor, que apresentava um choque cardiogênico por disfunção de ventrículo direito secundária a hipertensão pulmonar associado à vasoplegia.

Não encontramos na literatura nacional o emprego de sildenafil para hipertensão pulmonar em pós-operatório. O objetivo deste relato é propor uma nova e segura maneira de tratar falência ventricular direita secundária à hipertensão pulmonar no pós-operatório de transplante cardíaco.

## Relato do Caso

Paciente masculino de 33 anos, com miocardiopatia dilatada idiopática, apresentando-se em tipo funcional IV (NYHA) há dois anos e internado em baixo débito cardíaco em uso de catecolaminas (dobutamina 6,6 mcg/kg/min e dopamina 8mcg/kg/min). Nessa condição, o paciente se apresentava hipotenso (pressão arterial de 70x40mmHg), com hepatomegalia, congestão pulmonar (esteriores bibasais) e com dispnéia leve em repouso.

Foi submetido a transplante cardíaco ortotópico em 02/08/2003. Devido à rápida piora clínica foi utilizado um doador marginal: mulher, 60kg, parada cardíaca de 15min 3 dias antes, uso de dopamina 12mcg/kg/min, hipocinesia difusa leve ao ecocardiograma com função global preservada.

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo  
Endereço para correspondência: Rodrigo Pereira Paez  
Rua Napoleão de Barros, 715 - 3º - Cirurgia Cardíaca  
Cep 04082-006 - São Paulo - SP - E-mail: rppaez@yahoo.com.br  
Recebido em 08/11/2003 - Aceito em 17/03/2004



O transplante foi realizado pela técnica bicaval em 165min de circulação extracorpórea e 117min de anóxia, sob hipotermia leve (32°C) e uso de cardioplegia anterógrada intermitente sanguínea. O paciente foi retirado de circulação extracorpórea após a terceira tentativa e levado à UTI com isoproterenol 0,11 mcg/kg/min, milrinona 0,75 mcg/kg/min e dobutamina 20mcg/kg/min, com pressão arterial média de 40mmHg, pressão arterial pulmonar média de 45mmHg, com péssima contratilidade do ventrículo direito e recebendo doses em bolus de adrenalina durante o transporte e nas primeiras horas de UTI. Após 12h de pós-operatório, o paciente apresentava pressão arterial média de 63mmHg com uso de dobutamina 10mcg/kg/min, adrenalina 0,96 mcg/kg/min, isoproterenol 0,13 mcg/kg/min e noradrenalina 0,41mcg/kg/min, em franca piora clínica com um quadro de hipertensão pulmonar associado à vasoplegia. O uso de vasoconstritores para a vasoplegia (resistência vascular sistêmica = 238 D.s/cm<sup>5</sup>) era difícil pela hipertensão pulmonar.

Evoluindo com piora hemodinâmica e oligúria foi administrado sildenafil 150mg via sonda nasogástrica (16:30 de 03/08/03). A resistência vascular pulmonar diminuiu significativamente (tab. I) e permitiu o uso de maiores doses de vasoconstritores (noradrenalina) para tratamento da vasoplegia, obtendo-se uma resistência vascular sistêmica de 86 D.s/cm<sup>5</sup> (1.08 Wood) com uma resistência vascular sistêmica de 762 D.s/cm<sup>5</sup>. O sildenafil foi mantido em 50mg a cada 8 h e permitiu, no dia seguinte, uma queda importante da pressão arterial pulmonar e na PVC, sem hipertensão pulmonar mesmo com o uso de noradrenalina.

Os ecocardiogramas do pós-operatório imediato e do 3º dia pós-operatório mostraram déficit importante de ventrículo direito. Entretanto, medidas hemodinâmicas mostravam melhora no desempenho do ventrículo direito e queda sustentada de resistência vascular pulmonar. A retirada de drogas vasoativas foi progressiva e o ecocardiograma do 6º pós-operatório mostrou déficit leve de ventrículo direito. O paciente teve alta da UTI no 8º pós-operatório, sendo mantido o uso de sildenafil até o 15º pós-operatório. O ecocardiograma do 17º pós-operatório mostrou função biventricular preservada, insuficiência tricúspide leve e pressão arteiral pulmonar de 45mmHg. O esquema imunossupressor utilizado foi prednisona, micofenolato mofetil e ciclosporina e as biópsias endomiocárdicas até o momento não apresentam sinais de rejeição.

## Discussão

O paciente estudado apresentava hipertensão pulmonar no pré-operatório (PAPS=52mmHg) mesmo em uso de dobutamina. Apesar do curto tempo de isquemia (117min), houve uma disfunção de ventrículo direito severa, atribuída à hipertensão pulmonar. A sobreposição de vasoplegia, seja secundária à circulação extracorpórea ou ao uso de vasodilatadores (dobutamina, isoproterenol, milrinona), tornou difícil o manejo do paciente, uma vez que o aumento da dose de vasoconstritores piorava a hipertensão pulmonar.

O uso de sildenafil promoveu vasodilatação pulmonar importante sem causar vasodilatação sistêmica. Pelo seu efeito vasodilatador pulmonar específico, tornou-se possível o uso de vasoconstritores em altas doses (noradrenalina e adrenalina) para tratamento da vasoplegia sem causar vasoconstrição pulmonar. Houve retirada das catecolaminas e recuperação funcional do ventrículo direito, demonstrada por ecocardiograma seriado.

Pacientes candidatos a transplante cardíaco em que não se obtém uma resistência vascular pulmonar menor que 2,5 unidades Wood com vasodilatador sem hipotensão sistêmica ou com pressão de artéria pulmonar (PAP) elevada (>50mmHg) têm importante aumento na mortalidade precoce por falência de enxerto no período pós-transplante<sup>14,15</sup>. A falência de enxerto é causa de 38,7% dos óbitos nos primeiros 30 dias pós-transplante<sup>13</sup>.

Mychaskiw e cols.<sup>9</sup> obtiveram melhora hemodinâmica surpreendente em um paciente com dispositivo de assistência ventricular esquerda e direita em espera de transplante cardíaco, que apresentava franca piora hemodinâmica, por uma crise de hipertensão pulmonar, 20min após o uso de 50mg de sildenafil. Conseguiu interrupção do tratamento com óxido nítrico e catecolaminas, e extubação do paciente que parecia ter uma piora clínica irreversível.

O sildenafil é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mesmo de pacientes criticamente enfermos<sup>6</sup>. Altas doses (400mg, quatro vezes ao dia) de sildenafil são bem toleradas com poucos efeitos colaterais importantes (hipotensão, cefaléia importante)<sup>11</sup>.

Desta forma, acreditamos que o sildenafil possa ser adequado em pacientes em pós-operatório de transplante cardíaco que apresentem disfunção ventricular direita importante e mesmo em paciente em condições críticas, uma vez que a droga é absorvida adequadamente, mesmo em más condições clínicas.

Tabela I - Medidas hemodinâmicas por termodiluição com cateter de Swan-Ganz e catecolaminas utilizadas no pós-operatório

	03/08/03 11:20	Sildenafil			
		03/08/03 16:35	03/08/03 20:30	04/08/03 01:15	04/08/03 15:00
PAM (mmHg)	65	62	92	93	66
PAP (mmHg)	38	35	33	31	27
PVC (mmHg)	36	34	30	26	23
PCP (mmHg)	22	21	26	21	21
RVS (D.s/cm <sup>5</sup> )	368	238	762	939	603
RVP (D.s/cm <sup>5</sup> )	203	155	86	140	84
Dobutamina (mcg/kg/min)	9,6	16,0	16	16	16
Adrenalina (mcg/kg/min)	0,87	0,39	0,39	0,39	0,29
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,41	1,23	2,0	2,0	1,34

PAM - pressão arterial média; PAP - pressão arterial pulmonar; PVC - pressão venosa central; PCP - pressão de capilar pulmonar; RVS - resistência vascular sistêmica; RVP - resistência vascular pulmonar.

## Referências

1. Schmidt HH, Lohmann SM, Walter U. The nitric oxide and cGMP signal transduction system: Regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta* 1993; 7:328-38.
2. Ichinose F, Adrif C, Hurford WE, et al. Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by Zaprinas in awake lambs. *J Appl Physiol* 1995; 78:1288-95.
3. Kinsella JP, Torielli F, Ziegler JW, et al. Dipyridamol augmentation of response to nitric oxide. *Lancet* 1995; 346:647-8.
4. Ziegler JW, Ivy DD, Wiggins JW, et al. Effects of dipyridamol and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1388-1395.
5. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91 (1):307-310.
6. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000; 92:1827-1829.
7. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary crises. *J Thorac Cardiovas Surg* 2002; 124:628-9.
8. Lepore JL, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90:677-680.
9. Mychaskiw G, Sachdev V, Heath BJ. Sildenafil (Viagra) facilitates weaning of inhaled nitric oxide following placement of a biventricular-assist device. *J Clin Anesth* 2001; 13:218-220.
10. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000; 92:1702-12.
11. Molina J, Luluaga S, Bellomio V, et al. Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: good outcome following sildenafil therapy. *Lupus* 2003; 12:321-323.
12. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002; 105:2398-2403.
13. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twentieth official adult heart transplant report – 2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:610-672.
14. Costcard-Jackle A, Schroeder JS, Folwer MB. The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (suppl 3): III-329-III-337.
15. Chen JM, Michler RE. The problem of pulmonary hypertension in the potential cardiac transplant recipient. In Cooper D, Miller L, Patterson G (eds): *The transplantation and replacement of thoracic organs*. Lancaster: Kluwer Academic Publisher, 1996, pp177-183.