

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
TESE DE DOUTORADO

**Efeitos do sildenafil na capacidade funcional, hipertensão pulmonar e
função endotelial em pacientes com insuficiência cardíaca**

Aluna: ALICE BEHLING

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, como requisito à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Nadine Clausell

Co-orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde

Porto Alegre

2006

Agradecimentos

Ao longo deste trabalho contei com o auxílio de várias pessoas, a quem desejo agradecer.

Agradeço, especialmente, à minha orientadora Dra. Nadine Clausell, exemplo de cardiologista e pesquisadora, que sempre me incentivou nesta trajetória, pelo apoio incondicional e solícito em todos os momentos em que precisei.

Ao Dr. Luís Eduardo Rohde, grande exemplo pela sua seriedade e competência, agradeço pela co-orientação e apoio especialmente na conclusão final do trabalho, como também pela orientação inicial na realização dos exames de ecografia vascular.

À Dra. Fernanda Consolim-Colombo pela sua colaboração e orientação para a realização da pletismografia, sobretudo grande pessoa humana a quem tenho muita admiração.

Ao Dr. Ricardo Stein, excelente cardiologista e pesquisador, pela realização das ergoespirometrias, e muito me ensinou com seus conhecimentos e experiência nesta área, pelo apoio, pela orientação informal que sempre me prestou.

À fisioterapeuta Carine Callegaro, pelo apoio, pela ajuda na coleta de dados, pela sua amizade e disponibilidade em colaborar na execução deste projeto.

À Dra Livia Goldraich que colaborou na análise estatística e por todo o apoio e colaboração na finalização deste trabalho.

Ao fisioterapeuta Gaspar pelo apoio, pela disponibilidade em me ajudar, sendo solícito nos momentos em que precisei.

À enfermeira Graziella Aliti pela amizade e especialmente pela realização da randomização dos pacientes.

À enfermeira e professora Eneida Rabelo pela amizade e pela orientação na realização de ecografia vascular.

Ao acadêmico Anibal Borges, pela formatação deste trabalho, pessoa admirável, sempre disponível para ajudar.

Às funcionárias da Unidade de Métodos Não-Invasivos, pela colaboração e compreensão para realização deste trabalho.

À Dra. Martha Silveiro pela colaboração, pela amizade e pelo apoio incondicional.

A todos os colegas do ambulatório de insuficiência cardíaca.

Aos meus colegas de trabalho da unidade de terapia intensiva central da Santa Casa e do Hospital Independência, e aos meus colegas ecocardiografistas pela compreensão e amizade, por terem permitido me ausentar do trabalho para a finalização da tese.

Aos meus pais, por tudo que fizeram, durante toda a minha vida.

Ao meu esposo, Edson, por ter, nestes últimos anos, adicionado amor e sentido a tudo, como também pela compreensão e estímulo.

Acima de tudo agradeço a Deus por conceder vida, sabedoria.

SUMÁRIO

Base Teórica	1
Introdução	2
Insuficiência cardíaca e capacidade funcional	2
Hipertensão arterial pulmonar na insuficiência cardíaca: mecanismos e repercussões	15
Insuficiência cardíaca e disfunção endotelial.....	19
Intolerância ao exercício e disfunção endotelial	20
Citrato de Sildenafil	22
Referências.....	28
Artigo Original em Inglês	40
Abstract	41
Introduction.....	43
Patients and Methods	45
Results.....	51
Discussion	60
References	66
Artigo Original em Português	71
Resumo.....	72
Introdução	74
Pacientes e Métodos.....	76
Resultados	82
Discussão	91

Referências.....	97
Anexos	102
Anexo 1 – Termos de Consentimento.....	103
Anexo 2 – Ficha de Avaliação Clínica.....	105
Anexo 3 – Ficha de Pletismografia	107
Anexo 4 – Ficha de Ecografia Vascular.....	110
Anexo 5 – Ficha da Estimativa da Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP).....	113
Anexo 6 – Ficha de Ergoespirometria.....	114

Base Teórica

Introdução

Insuficiência cardíaca é a única entidade cardiovascular cuja incidência continua aumentando nos últimos anos. Isso se deve, principalmente, ao melhor desempenho no tratamento da fase aguda do infarto agudo do miocárdio, após o qual significativa parcela dos sobreviventes irá desenvolver insuficiência cardíaca, e também ao aumento da expectativa de vida em geral (1,2). Uma vez estabelecida, a insuficiência cardíaca costuma apresentar um comportamento progressivo, com altas taxas de re-internações hospitalares (3). Apesar da terapêutica contemporânea para o manejo da insuficiência cardíaca, a mortalidade ainda permanece elevada, como foi observado no estudo MERIT-HF, no qual pacientes em classes funcionais II, III, IV, pela New York Heart Association (NYHA) com tratamento convencional para insuficiência cardíaca (inibidores da enzima conversora de angiotensina, digital e diurético), associado a metoprolol, apresentaram mortalidade anual de 5,3%, 8,1% e 16,7% respectivamente. Portanto, novas terapias para insuficiência cardíaca são necessárias na tentativa de reduzir morbi-mortalidade (4).

Insuficiência cardíaca e capacidade funcional

A *performance* ao exercício depende da interação cardiopulmonar, ou seja, reflete a capacidade do coração em aumentar o seu débito cardíaco, a eficiência da oxigenação pulmonar e a capacidade de utilização do oxigênio pelos músculos em atividade. Na figura 1 encontra-se um esquema representativo do metabolismo aeróbico ilustrando a unidade cardiopulmonar e as interações entre o pulmão, coração e músculo esquelético (5).

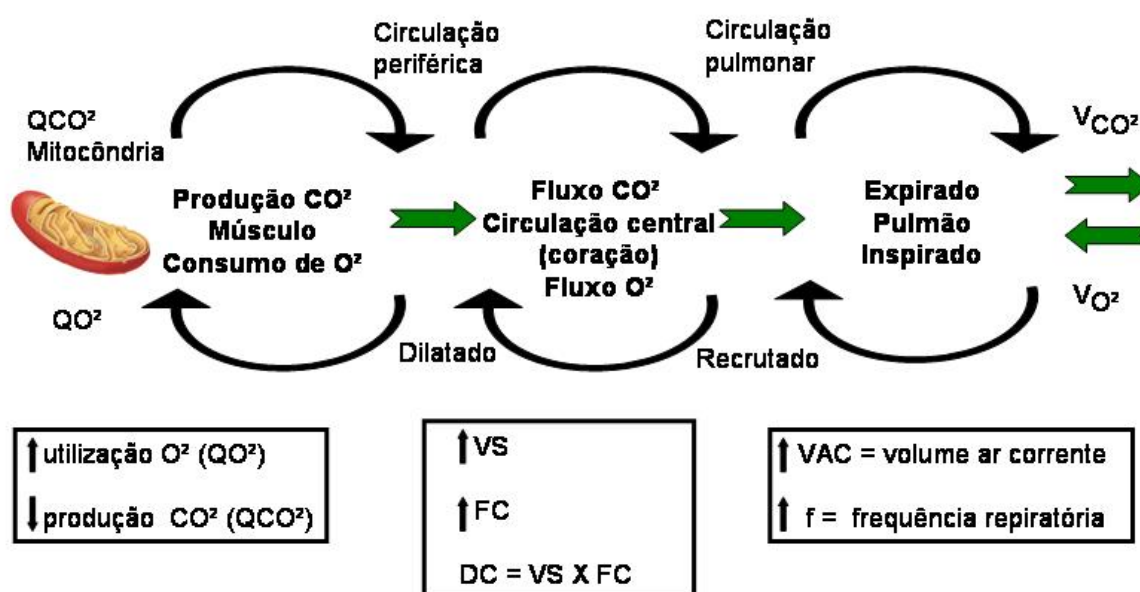


Figura 1. Esquema representativo demonstrando a interação cardiopulmonar durante o exercício físico.

VS - volume sistólico; FC - frequência cardíaca; DC - débito cardíaco; VAC - volume de ar corrente; FR - frequência respiratória; VO_2 - consumo de oxigênio; VCO_2 - eliminação de dióxido de carbono (Adaptado de Wasserman K. Chest 1997;112:1091-1101)

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa que pode resultar de várias anormalidades estruturais e funcionais do coração, o que diminui a sua capacidade de enchimento ou de ejeção ventricular. As principais manifestações clínicas da insuficiência cardíaca são a fadiga e dispnéia. Aproximadamente 50% dos pacientes com disfunção ventricular esquerda, apresentam doença sintomática sendo a incapacidade em executar atividades desejadas relacionada diretamente com sensação de dispnéia e/ou fadiga. Tal queixa inicial freqüente pode ser traduzida pelo conceito de intolerância ao exercício, a qual tende a evoluir com prejuízo progressivo na capacidade funcional. Em uma época não muito distante, a intolerância à atividade física tão bem demonstrada em pacientes com insuficiência cardíaca era creditada apenas às conseqüências hemodinâmicas decorrentes de um quadro de disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo. A dispnéia aos esforços era relacionada especificamente com aumento da pressão capilar pulmonar (insuficiência cardíaca retrógrada) e acreditava-se que a fadiga era exclusivamente decorrente de um estado de baixo débito cardíaco (insuficiência cardíaca anterógrada) (6).

Nos últimos 25 anos, houve um grande avanço no conhecimento da fisiopatologia do exercício na insuficiência cardíaca (7), permitindo demonstrar que alterações estruturais, funcionais e metabólicas dos sistemas músculo esquelético, respiratório e nervoso, juntamente com aquelas do sistema cardiovascular, estão envolvidas na intolerância ao exercício, o que contribui para a redução da capacidade funcional. Este conhecimento propiciou também que o teste de esforço, particularmente o teste cardiopulmonar de exercício (ergoespirometria), fosse incorporado como método fundamental de avaliação prognóstica (8). Além disso, o condicionamento físico, a partir da prescrição de atividade baseada nos achados da ergoespirometria tornou-se uma recomendação desejável na insuficiência cardíaca (9).

Mecanismos envolvidos na redução da capacidade funcional em insuficiência cardíaca

Limitação central ao exercício na insuficiência cardíaca: resposta da frequência cardíaca e da fração de ejeção

Quando comparada a indivíduos normais, a resposta cronotrópica positiva geralmente está diminuída durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca, devido a desensibilização dos receptores beta-adrenérgicos (10,11). A fração de ejeção apresenta-se reduzida mesmo durante o repouso em muitos pacientes com insuficiência cardíaca e o seu aumento durante o exercício é menor do que em indivíduos normais (12). Além disto, em pacientes com insuficiência cardíaca pode haver até uma redução da fração de ejeção durante a sobrecarga imposta pela atividade física. Em relação ao volume sistólico final, pode ocorrer um aumento durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca, contrariamente ao que acontece em indivíduos normais, nos quais há diminuição deste. Na insuficiência cardíaca, a incapacidade de aumentar a contratilidade em decorrência das alterações estruturais e funcionais do miocárdio pode estar associada ao desenvolvimento de isquemia durante a atividade física. Estes fatores estão associados com redução do débito cardíaco e da capacidade em aumentar a pressão arterial sistólica e pressão arterial média durante o exercício (11-15).

Limitação periférica ao exercício na insuficiência cardíaca: anormalidades vasculares e musculares

Estudos recentes demonstraram que a *performance* ao exercício não está inteiramente relacionada com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pois o consumo de oxigênio independe da fração de ejeção (16,17). Neste sentido, a participação das anormalidades periféricas tem assumido um papel de extrema importância na fisiopatologia da intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca, sejam elas vasculares ou musculares.

A redução na resposta vasodilatadora dependente do fluxo durante o exercício que está presente na insuficiência cardíaca pode ser um componente associado a este aspecto (18). Da mesma forma, a disfunção endotelial caracterizada pela menor liberação e/ou ação do óxido nítrico contribui para o aumento na resistência periférica total na insuficiência cardíaca (19,20). Além disso, a presença de estresse oxidativo pode acelerar a degradação do óxido nítrico, tendo assim um impacto em reduzir a sua disponibilidade nestes pacientes (21). Portanto, estas anormalidades contribuem de maneira significativa para a redução da resposta vasodilatadora durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. Outro aspecto que se observou nestes pacientes foi uma deficiência na redução da resistência vascular de extremidades durante o exercício, alteração que normalmente acontece (22). Esta piora na capacidade vasodilatadora tem sido atribuída à excessiva estimulação simpática, ocasionando vasoconstrição, à ativação do sistema renina-angiotensina, a níveis aumentados de endotelina ou a uma combinação destes fatores (23). Adicionalmente, o enrijecimento vascular resultante da elevação do conteúdo de sal e água na parede vascular, é responsável por grande parcela da perda da capacidade vasodilatadora, tal alteração está relacionada à demonstração de espessamento da membrana basal capilar no contexto da insuficiência cardíaca (24).

As anormalidades estruturais e funcionais que acometem a musculatura periférica nesta situação constituem outro aspecto de extrema relevância. A perda de massa muscular que ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca apresenta uma correlação significativa com consumo de oxigênio de pico (25). De modo semelhante, a ação de mediadores inflamatórios ativados na insuficiência cardíaca, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α e as interleucinas, contribuem para a “caquexia cardíaca” (26). O aumento dos níveis de TNF- α causa diminuição na síntese de proteínas e aumento no catabolismo, constituindo um estado inflamatório crônico (27).

Além disso, modificações na composição das fibras musculares também são observadas. Comparada a indivíduos controles normais, a microscopia de músculos esqueléticos de indivíduos com insuficiência cardíaca revelaram menor densidade capilar, atrofia, remodelamento com predomínio de fibras musculares do tipo II em detrimento às do tipo I (com alto poder oxidativo); e menor quantidade de mitocôndrias por unidade celular. O exame morfométrico ultra-estrutural revelou redução do volume, massa das mitocôndrias e de cristais na superfície mitocondrial. Diminuição da atividade da citocromo C-oxidase, creatinoquinase e de outras enzimas oxidativas desta organela tem sido detectada por análise histoquímica (28,29). Portanto, a capacidade oxidativa do músculo esquelético está reduzida na insuficiência cardíaca. Esses fatores induzem ao metabolismo anaeróbico durante as fases iniciais do exercício, reduzindo rapidamente o pH intracelular podendo assim limitar a manutenção da atividade física nestes pacientes, especialmente quando comparados a indivíduos normais (30). Estas evidências contribuem para a afirmação de que a intolerância ao exercício possa ser ao menos em parte, determinada por alterações que afetam o metabolismo muscular. Tais alterações parecem estar associadas a anormalidades intrínsecas do metabolismo e da perfusão muscular que ocorrem na insuficiência cardíaca.

Uma cascata de mecanismos (específicos ou não) da insuficiência cardíaca pode ser responsável pelas alterações no músculo esquelético, em pacientes com insuficiência cardíaca conforme ilustrado na figura 2. Pacientes com disfunção sistólica ou diastólica tem resposta reduzida do débito cardíaco ao exercício e marcada elevação da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Esta resposta hemodinâmica reduzida leva à fadiga ou dispnéia de esforço o que faz com que o paciente diminua sua atividade, resultando no descondicionamento físico que é uma parte integral da síndrome de insuficiência cardíaca. No entanto, o descondicionamento físico também acompanha outras doenças crônicas, não sendo uma via específica para as alterações do músculo esquelético na insuficiência cardíaca.

O efeito benéfico do exercício físico indica que esta via é largamente reversível. No entanto, a existência de uma via específica, levando a alterações no músculo esquelético na insuficiência cardíaca ainda precisa ser mais estudada. Vários mecanismos e alterações que ocorrem na insuficiência cardíaca como a ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema simpático, a disfunção endotelial com redução do fluxo microvascular, a hipóxia tecidual e o estresse oxidativo, levam à inflamação local, apoptose e necrose de miócitos e remodelamento vascular, podendo provocar alterações irreversíveis no músculo esquelético (31).

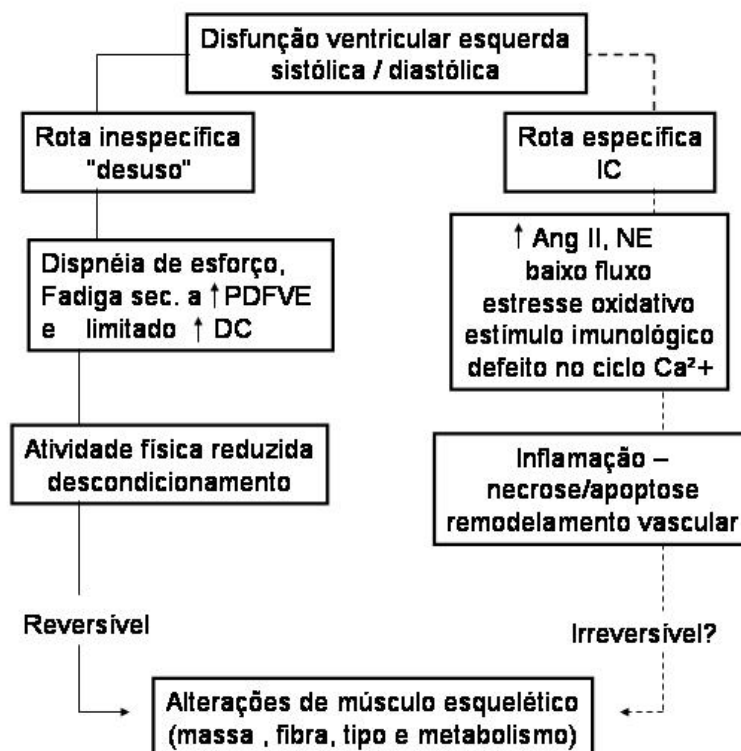


Figura 2. Mecanismos envolvidos levando a alterações na musculatura esquelética em pacientes com insuficiência cardíaca.

DC - débito cardíaco; Ang II - angiotensina II; NE - norepinefrina; IC - insuficiência cardíaca; PDFVE - pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (Adaptado de Jemtel THL, Farr M, Moskowitz RM. Alterations in the skeletal muscle in heart failure .In Mann DL Heart Failure a companion to Braunwald's Heart Disease – 1st ed. Philadelphia, Saunders, 2004:291-292)

Limitação ventilatória ao exercício na insuficiência cardíaca

A resposta ventilatória ao exercício está alterada na insuficiência cardíaca. Pode-se observar hiperventilação em todos os níveis de atividade física. A sensação de dispnéia é um dos sintomas mais comuns relatados pelos pacientes com comprometimento da função cardíaca, o qual geralmente está associado à limitação funcional e também à progressão da doença. Nos casos mais graves, a dispnéia em repouso limita ainda mais as atividades da vida diária, tornando o paciente completamente dependente. O padrão ventilatório também se encontra alterado, com aumento da frequência respiratória e redução do volume de ar corrente. A origem desta resposta hiperventilatória provavelmente esteja relacionada à hiperestimulação dos quimiorreceptores periféricos. Cabe salientar que a relação ventilação/produção de gás carbônico (VE/VCO_2), marcador de eficiência ventilatória, e também de risco, apresenta-se elevada na insuficiência cardíaca durante o exercício (32).

A fraqueza da musculatura ventilatória, achado este freqüentemente encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca, também pode estar implicada na sensação de dispnéia (33-35). Sendo assim, a redução da força muscular ventilatória pode se refletir em aumento do trabalho do diafragma em pacientes com insuficiência cardíaca e desencadear a sensação de dispnéia. Além disso, em volumes pulmonares elevados durante o exercício, o trabalho elástico na inspiração aumenta consideravelmente, o que pode ser particularmente prejudicial para o paciente com insuficiência cardíaca, devido à redução da complacência, aumentando, assim, o trabalho da ventilação (36).

A fraqueza da musculatura inspiratória está associada com a progressão da insuficiência cardíaca, sobretudo com diminuição da capacidade do exercício. Pacientes com pressões inspiratórias máximas (PI máx) inferiores a -70 cmH₂O, apresentam maior taxa de mortalidade em um ano de vida quando comparado a pacientes com PI máx superior a -90

cmH₂O. Assim, a disfunção dos músculos ventilatórios passou a ser considerado como um fator preditor independente de mau prognóstico (37).

Várias alterações histológicas no diafragma de pacientes submetidos a transplante cardíaco têm sido descritas, como alterações nas bandas de cadeia de miosina, aumento da capacidade oxidativa e redução da capacidade glicolítica. Estas alterações são consistentes com aquelas que acontecem com treinamento de resistência. As alterações de resistência que ocorrem no diafragma provavelmente são decorrentes do aumento do trabalho ventilatório que acontece nestes pacientes (38).

Também é digno de nota que um padrão ventilatório irregular (oscilação ventilatória ou ventilação periódica), possa ser observado na insuficiência cardíaca grave (39). Provavelmente este comportamento esteja relacionado com uma resposta circulatória deficiente durante o exercício, fato este que causa limitação e dispnéia. Desta forma, o aumento da ventilação, a sobrecarga dos músculos ventilatórios e a sensação de dispnéia são fatores importantes que limitam a capacidade do exercício na insuficiência cardíaca.

Ativação ergoreflexa na insuficiência cardíaca:

Um paradigma recente sugere que um sinal ventilatório específico procedente do músculo em exercício, possivelmente músculo respiratório, está anormalmente aumentado na insuficiência cardíaca (40). O ergoreflexo é mediado por aferentes intramusculares sensíveis às alterações metabólicas dentro do músculo esquelético, como a acidose que ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca. A hiperatividade ergoreflexa pode ter um benefício compensatório inicial, pois com o aumento da estimulação simpática, a hiperventilação e a vasoconstrição para músculos não exercitados, mantém assim um fluxo sanguíneo para leitos circulatórios essenciais. No entanto, esses mecanismos compensatórios podem levar à hiperestimulação deletéria de nervos simpáticos, à excessiva vasoconstrição e à resposta

vagal reduzida que são características de pacientes com insuficiência cardíaca (41). Ponikowski e colaboradores demonstraram uma correlação inversa entre ativação ergoreflexa e *performance* ao exercício (consumo de oxigênio de pico), assim como a hiperatividade ergoreflexa prediz alterações autonômicas tais como a atenuação baroreflexa. A ventilação periódica, em que o quimiorreflexo é importante, foi particularmente prevalente em pacientes com aumento da ativação ergoreflexa (42).

Terapias com impacto na capacidade funcional

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina além de promoverem redução na mortalidade, também melhoram a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica, presumivelmente pelo seu efeito hemodinâmico sustentado. No entanto, a melhora na capacidade funcional notada com os inibidores da enzima conversora de angiotensina é muitas vezes modesta em ensaios clínicos. No entanto os pacientes tratados com dinitrato de isossorbida e hidralazina apresentaram melhora mais pronunciada na capacidade funcional quando avaliada pelo consumo de oxigênio de pico (43). Os bloqueadores dos receptores da angiotensina trazem benefícios similares aos inibidores da enzima conversora de angiotensina em relação à melhora na capacidade ao exercício e qualidade de vida conforme demonstrado no estudo RESOLVD (44). Hamroff e colaboradores demonstraram uma melhora na capacidade funcional e nos sintomas com uso de losartan 50mg/d comparado a placebo em pacientes com insuficiência cardíaca grave já com dose plena de inibidores da enzima conversora de angiotensina (45).

Beta-bloqueadores

Vários estudos com uso de beta-bloqueadores têm demonstrado uma redução significativa na mortalidade total, mortalidade cardiovascular e morte súbita, nos pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional II-IV de etiologia isquêmica e cardiomiopatia dilatada nos estudos CIBIS II e MERIT-HF (46,4). Embora tenha sido demonstrada melhora no quadro clínico, fato este evidenciado pela redução nas hospitalizações, melhora da classe funcional pela NYHA e menor deterioração em pacientes randomizados para beta-bloqueadores, alguns estudos não se observou uma melhora na tolerância ao exercício avaliada através de teste de exercício (47). No entanto, no estudo MIC com uso de metoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, observou-se uma melhora na função ventricular e na capacidade de exercício avaliado através de teste de caminhada de 6 minutos e teste cardiopulmonar (48).

Exercício físico

Os efeitos benéficos do exercício físico estão bem demonstrados em vários ensaios clínicos que envolvem pacientes com insuficiência cardíaca (49,50). O aumento médio do consumo de oxigênio em ensaios clínicos randomizados que envolveram mais de 400 pacientes foi de 20 %. Cabe salientar que a duração, intensidade e a frequência foram variadas nestes estudos, no entanto, todos mostraram um aumento entre 12 % e 31 % (51). Além disso, o condicionamento físico aumenta o débito cardíaco em cargas máximas de exercício (52).

O treinamento aeróbico para pacientes com insuficiência cardíaca produz resultados favoráveis no metabolismo dos músculos esqueléticos (53), na função autonômica (54) e na hemodinâmica periférica (55). Particularmente é possível observar melhora da função mitocondrial com aumento no tamanho e no número de mitocôndrias (56), aumento na

expressão das enzimas oxidativas (57), e diminuição das catecolaminas circulantes (58). A atividade física crônica parece reduzir os níveis de angiotensina II, de aldosterona, de vasopressina e dos peptídeos natriuréticos (59), assim como também restaurar a capacidade vasodilatadora em pacientes com insuficiência cardíaca, elevando a síntese endotelial de óxido nítrico. Este efeito vasodilatador não é limitado ao membro treinado e seus benefícios perduram sistemicamente, em média, por até seis semanas após cessar o treinamento (60).

A atividade física regular, com inclusão de exercícios respiratórios, auxilia na adequação dos parâmetros ventilatórios, com melhora no grau de dispnéia, influenciando favoravelmente na tolerância ao esforço. Recentemente Dall'Ago e colaboradores demonstraram em pacientes com insuficiência cardíaca e fraqueza muscular inspiratória, uma melhora na capacidade funcional, na resposta ventilatória ao exercício, na cinética de recuperação do oxigênio e na qualidade de vida, após um programa de treinamento da musculatura inspiratória por 12 semanas (61).

Belardinelli e colaboradores publicaram o primeiro ensaio clínico prospectivo de longa duração, randomizado e controlado de treinamento físico de intensidade moderada na insuficiência cardíaca crônica. O objetivo primário deste estudo foi o de determinar se tal programa poderia melhorar a capacidade funcional destes pacientes e se esta melhora poderia ser traduzida em termos de desfechos clínicos relevantes. Os objetivos secundários consistiam em avaliar o efeito do exercício na qualidade de vida, e em identificar aqueles pacientes que, quando expostos ao exercício, teriam o maior benefício e selecionar fatores prognósticos independentes (62). Foram randomizados 99 pacientes em dois grupos homogêneos. Os critérios de seleção incluíram presença de insuficiência cardíaca estável há 3 meses em pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 40% e ritmo sinusal. Os desfechos principais avaliados foram mortalidade por todas as causas e morbidade cardiovascular (hospitalização por insuficiência cardíaca, angina instável, infarto ou para

necessidade de ajuste medicamentoso). Os pacientes que participaram do programa de condicionamento físico mostraram melhoramento na capacidade funcional e no escore de qualidade de vida. Houve uma menor taxa de internações por insuficiência cardíaca e significativa diminuição nos índices de mortalidade nos pacientes que se exercitaram, quando comparados com o grupo controle (62). Os resultados deste pequeno estudo de eficácia causaram grande impacto em meta-análises recentes que sugerem que programas de condicionamento físico podem diminuir a morbi-mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca (49,63).

Hipertensão arterial pulmonar na insuficiência cardíaca: mecanismos e repercussões

Em contraste com a circulação sistêmica, a circulação pulmonar é um sistema de baixa pressão e resistência. Como consequência, artérias e veias pulmonares são vasos de paredes finas. Hipertensão arterial pulmonar de qualquer causa pode resultar em alterações histopatológicas na circulação venosa e arterial pulmonar. Tanto a íntima quanto a média dos vasos são afetados.

A hipertensão pulmonar secundária pode levar a um remodelamento da parede do vaso arterial com anormalidades das fibras elásticas, fibrose intimal e hipertrofia medial resultando num endurecimento vascular e redução da resposta vasodilatadora. Embora possivelmente reversível com o tempo (isto é meses), a hipertensão pulmonar atribuída ao remodelamento vascular geralmente é referida como “fixa” porque não é rapidamente responsiva (isto é, minutos a dias) à terapia farmacológica (64).

Tanto na circulação sistêmica como na pulmonar, o endotélio exerce um papel central no controle local do tônus vascular através da liberação regulada de óxido nítrico e endotelina. Existe evidência crescente que a desregulação do tônus vascular neste estágio de

doença, incluindo a insuficiência cardíaca, envolve alterações importantes no balanço destes sistemas (Figura 3). A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo levando a eventos secundários como o aumento de citocinas, aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo, ativação neuro-hormonal tanto local quanto sistêmica contribuem para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. O aumento de endotelina e a redução do óxido nítrico derivado do endotélio podem causar alterações fisiopatológicas na função e na estrutura do vaso levando a hipertensão pulmonar secundária e conseqüentemente a disfunção ventricular direita aumentando assim a morbimortalidade em longo prazo (64). A interação fisiológica entre as células endoteliais e as células da musculatura vascular lisa envolve um balanço na síntese de endotelina-1 e óxido nítrico e na insuficiência cardíaca ocorre um relativo aumento de endotelina-1 e ou redução de óxido nítrico levando a vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas conforme ilustrado na figura 4. (64).

Em pacientes com insuficiência cardíaca existe uma resposta anormal do endotélio da artéria pulmonar à acetilcolina comprovando assim, que a disfunção endotelial também acomete a vasculatura pulmonar (65).

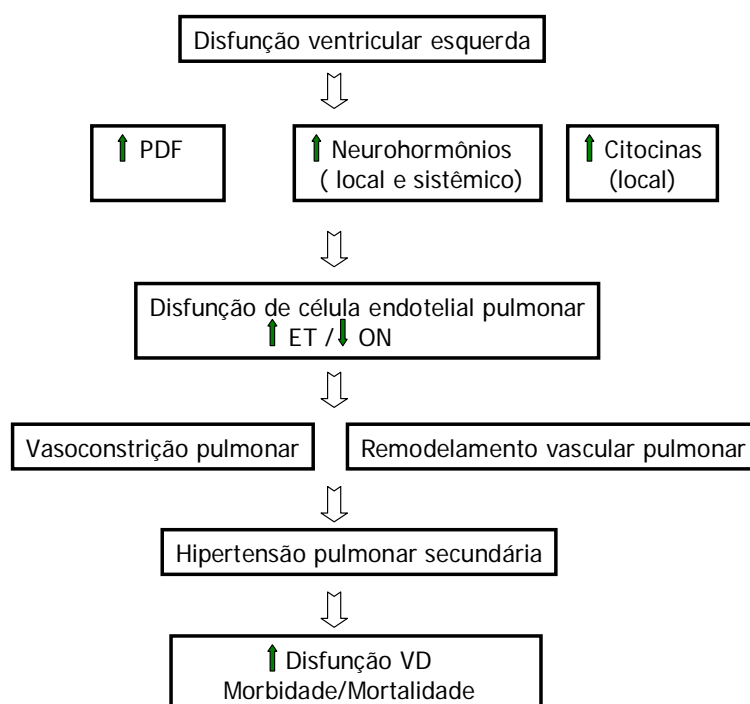


Figura 3. Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão pulmonar secundária à disfunção ventricular esquerda.

ET - endotelina; ON - óxido nítrico PDF - pressão diastólica final; VD - ventrículo direito

(Adaptado de Moraes DL *et al.* Circulation. 2000;102:1718-1723)

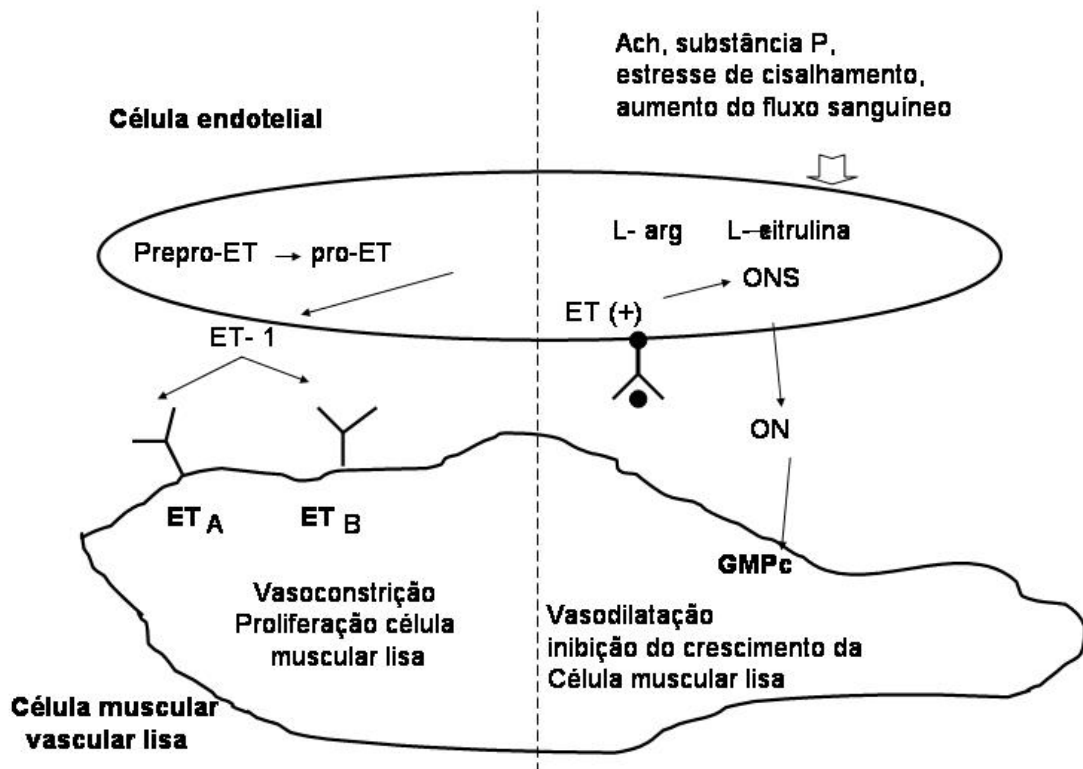


Figura 4. Interação fisiológica entre a célula endotelial pulmonar e a célula muscular lisa vascular pulmonar envolvendo um balanço entre ET-1 e a produção de ON.

Ach - acetilcolina; ON - óxido nítrico; ET-1 – endotelina-1; ONS - óxido nítrico sintetase; pro-ET – proendotelina; GMPc - GMP cíclico (Adaptado de Moraes DL *et al.* Circulation. 2000;102:1718-1723)

Insuficiência cardíaca e disfunção endotelial

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam caracteristicamente aumento da resposta vasoconstritora e redução da resposta vasodilatadora ao exercício (66). Estas anormalidades são secundárias a vários mecanismos neuro-humorais compensatórios, e existe evidência que o endotélio também exerce um papel importante nesta resposta vasodilatadora anormal. Esta evidência vem de estudos que investigaram a resposta da microcirculação regional com a administração intra-arterial de acetilcolina (vasodilatador endotélio-dependente) e observou-se uma resposta vasodilatadora reduzida na microcirculação da perna, antebraço e do miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca (67,68). Os mecanismos responsáveis por esta resposta anormal não estão inteiramente esclarecidos, porém, podem refletir uma anormalidade dos receptores muscarínicos. Por outro lado, a vasodilatação arterial durante a hiperemia reativa parece estar prejudicada e, esta resposta não é dependente da ativação de receptores muscarínicos. Além disto, a piora da responsividade à estimulação do óxido nítrico, a piora na utilização da L-arginina, o aumento da degradação e a redução da atividade óxido nítrico sintetase parecem estar envolvidos nesta resposta endotelial anormal na insuficiência cardíaca (69).

A vasodilatação mediada pelo óxido nítrico prejudicada na insuficiência cardíaca é particularmente atribuível à hiporresponsividade dos mecanismos de vasorelaxamento na musculatura vascular lisa. Estudos prévios da resposta vasodilatadora à administração intra-arterial de ativadores da guanilato-ciclase solúvel, nitroglicerina e nitroprussiato em pacientes com insuficiência cardíaca apresentam ainda dados conflitantes. Embora alguns investigadores tenham relatado respostas vasodilatadoras normais (70), a maioria dos estudos demonstrou que a resposta vasodilatadora aos nitrovasodilatadores está diminuída em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados com indivíduos normais (71). A

resposta vasodilatadora à administração intra-arterial de peptídeo natriurético atrial e cerebral, onde a vasodilatação é mediada através da ativação da guanilato ciclase na musculatura vascular lisa, também está atenuada em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparada com indivíduos normais. (72). Em contraste, a resposta vasodilatadora à administração de vasodilatadores dependentes do monofosfato adenosina cíclico, isoproterenol e fentolamina, não diferem em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados com indivíduos normais. (73,74). Estas observações sugerem um defeito específico na vasodilatação mediada pelo monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) na musculatura vascular lisa de pacientes com insuficiência cardíaca.

A disfunção endotelial em pacientes com insuficiência cardíaca, avaliada pela vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial e pela produção de óxido nítrico exalado durante o exercício sub-máximo, está associado com um aumento de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica e não isquêmica (75). Mesmo com tratamento contemporâneo para insuficiência cardíaca, a alteração da vasodilatação tanto endotélio dependente e como independente persiste em pacientes idosos com insuficiência cardíaca (76).

Intolerância ao exercício e disfunção endotelial

Vários fatores periféricos, tais como redução do fluxo de sangue ao músculo esquelético durante o exercício e anormalidades intrínsecas do músculo têm sido sugeridas como fatores importantes na redução da capacidade ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. A vasoconstrição periférica anormal que pode limitar o fluxo de sangue ao músculo esquelético pode ocorrer através de diversos mecanismos (aumento do conteúdo de água e sódio intravascular, aumento da ativação neuro-humoral e alterações na

função e estruturas da parede vascular). Adicionado a esses mecanismos, a vasodilatação endotélio-dependente traz uma contribuição importante na circulação periférica através da vasodilatação fluxo-dependente mediada pelo endotélio (77,78). Esse mecanismo está atenuado no leito vascular periférico de pacientes com insuficiência cardíaca (79-82), o que pode também limitar o fluxo de sangue dependente do endotélio (83,84).

O fluxo de sangue da hiperemia reativa após isquemia do membro superior ou inferior é um indicador da capacidade de reserva vasodilatadora máxima e é importante para proteção tecidual contra isquemia e hipoperfusão após a redução de fluxo de sangue em extremidades. Esta capacidade vasodilatadora tanto em membros superiores quanto em membros inferiores está reduzida assim como a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca (85,86). O mecanismo da hiperemia reativa envolve uma “resposta miogênica” manifesta por uma contração após um aumento na pressão intravascular e um acúmulo de fatores metabólitos, tais como óxido nítrico derivado do endotélio, prostaglandinas e adenosina (87-90). A função endotelial pode, portanto desempenhar um importante papel na produção da resposta hiperêmica e esse tipo de disfunção vasodilatadora pode estar relacionado com a redução do fluxo de sangue para o músculo esquelético induzida pelo exercício e com a intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.

Florea e colaboradores demonstraram uma correlação do pico de consumo de oxigênio de pico (VO_2) com índices hemodinâmicos centrais invasivos (por cateter de Swan-Ganz) e periféricos através de pletismografia por oclusão venosa de braço em repouso e durante vasodilatação máxima na hiperemia reativa, em pacientes com insuficiência cardíaca leve à moderada. Estes autores observaram uma correlação melhor do VO_2 de pico com componentes centrais (índice cardíaco) neste substrato de pacientes; no entanto em pacientes com insuficiência cardíaca grave os fatores periféricos (fluxo de sangue no braço, resistência vascular e tônus venoso) tiveram uma melhor correlação com VO_2 de pico. Portanto, em

quadros de insuficiência cardíaca mais avançada os fatores periféricos assumem uma importância maior na determinação da capacidade ao exercício (91). Alguns estudos apontam para uma diferença quantitativa na resposta hiperêmica entre membros superiores e inferiores, sendo que o fluxo da hiperemia reativa de pico de membro inferior apresenta uma correlação linear com VO_2 de pico em pacientes com insuficiência cardíaca (85).

Citrato de Sildenafil

Sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 específica para o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). O seu mecanismo de ação é via óxido nítrico liberado pelas células endoteliais que estimula a enzima guanilato-ciclase, presente no citosol, a produzir um segundo mensageiro, o monofosfato de guanosina cíclico. A fosfodiesterase tipo 5 hidrolisa o GMPc para a sua forma inativa, de monofosfato de guanosina. Com a inibição da fosfodiesterase tipo 5 pelo sildenafil aumenta a concentração de GMPc no citosol da célula levando a um relaxamento da musculatura lisa (92).

O sildenafil é rapidamente absorvido após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas de 30 a 120 minutos (em média 60 minutos) após dose oral, em jejum. A meia vida de eliminação ($T_{1/2}$) é de $2,4 \pm 1$ (horas). Os efeitos colaterais mais frequentes são cefaléia e rubor em torno de 10%, os menos frequentes são tontura, alterações visuais (visão turva, sensibilidade aumentada à luz), cromatopsia (distorção de cores), palpitação, congestão nasal e dispepsia. As alterações visuais são decorrentes do efeito inibitor leve do sildenafil na fosfodiesterase tipo 6 que controla o nível de GMP cíclico na retina (92).

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 são contra-indicados para pacientes em uso de nitratos orgânicos e antagonistas de receptores α adrenérgicos. Os inibidores da

fosfodiesterase tipo 5 e os nitratos orgânicos ou doadores de óxido nítrico atuam na via óxido nítrico-GMP cíclico, porém em locais diferentes. Os doadores de óxido nítrico, tais como a nitroglicerina, resultam em um aumento na produção de GMP cíclico, e os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 previnem a degradação de GMP cíclico. O uso associado desses dois agentes resulta em um acúmulo marcado de GMP cíclico levando a hipotensão severa (93).

O efeito do sildenafil na pressão arterial foi avaliado em indivíduos saudáveis com diferentes doses (50, 100, 200mg), demonstrou-se em 1-2 horas após a dose, uma redução máxima de 10,2mmHg na pressão sistólica e 6,8mmHg na pressão diastólica em relação ao placebo, sem diferença significativa entre as diferentes doses. Sildenafil tem efeitos leves em variáveis hemodinâmicas quando associado a outros anti-hipertensivos sem aumento de efeitos adversos ou episódios de hipotensão (93).

Uso clínico de sildenafil (hipertensão arterial pulmonar)

Hipertensão arterial pulmonar é definida de acordo com a classificação de Venice (94), como um grupo de doenças caracterizado por aumento progressivo da resistência vascular pulmonar levando à falência ventricular direita e morte prematura (95,96). Hipertensão arterial pulmonar inclui hipertensão pulmonar idiopática (96) e hipertensão pulmonar associada com várias condições tais como doenças vasculares do colágeno, shunt sistêmico-pulmonar congênito, hipertensão portal e síndrome da imunodeficiência do adulto (95). Todas essas doenças apresentam alterações patológicas obstrutivas idênticas da microcirculação pulmonar, as quais são caracterizadas pela proliferação difusa de elementos celulares múltiplos na íntima, média e adventícia da parede vascular (97). Um aspecto importante do remodelamento vascular é a hiperplasia de células musculares lisas da artéria pulmonar levando à hipertrofia medial e estreitamento do lúmen de vasos pulmonares distais (98,96,99).

O mecanismo de ação do sildenafil na hipertensão arterial pulmonar é em parte pelo seu efeito vasodilatador na vasculatura pulmonar (100), inibindo a fosfodiesterase tipo 5, a qual exerce seu efeito farmacológico por aumentar a concentração de GMPc. Além desse efeito vasodilatador, o sildenafil pode exercer um potencial efeito anti-proliferativo nas células musculares lisas da artéria pulmonar (101).

O sildenafil tem sido usado para hipertensão arterial pulmonar, com redução significativa dos valores de pressão arterial pulmonar, melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida (102,103). Estudos iniciais eram pequenos, muitos não eram controlados. Recentemente um estudo duplo-cego placebo-controlado com 278 pacientes randomizados para placebo ou sildenafil (20, 40 ou 80mg) três vezes ao dia por 12 semanas, demonstrou uma redução significativa da pressão arterial pulmonar com todas as doses de sildenafil, assim como melhora funcional significativa. Este estudo não teve poder para avaliar mortalidade (104).

Sildenafil e insuficiência cardíaca

Efeito endotelial, funcional e hemodinâmico

Em pacientes com insuficiência cardíaca foi demonstrado com uso agudo do sildenafil aumento na vasodilatação endotélio-dependente mediada por fluxo como também melhora na capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos modificado (105). Também foram observadas melhora no desempenho cardíaco através da redução da frequência cardíaca e aumento do índice cardíaco, e redução da pós-carga do ventrículo esquerdo através da redução da resistência vascular sistêmica (106). Lepore e colaboradores, em pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão arterial pulmonar, demonstraram que o sildenafil associado com óxido nítrico inalatório, aumentou esses índices hemodinâmicos (107,108). Já Bocchi e colaboradores demonstraram, no exercício, melhora na capacidade funcional, atenuação no aumento da frequência cardíaca e redução da mesma no período de

recuperação (109). Portanto o uso agudo do sildenafil na insuficiência cardíaca sugere uma melhora hemodinâmica e funcional.

Efeito na modulação beta-adrenérgica

Redução da responsividade beta-adrenérgica é uma marca em insuficiência cardíaca. As alterações incluem uma baixa regulação do número de receptores beta-adrenérgicos, da afinidade agonista, aumento da atividade cinética β -receptor e uma redução na atividade adenilciclase. Outro mecanismo que está merecendo atenção seria aumento da síntese de GMPc. O GMPc é regulado pelas enzimas catabólicas, entre elas a fosfodiesterase tipo 5.

Senzaki e colaboradores demonstraram em cães com coração normal, que a inibição da fosfodiesterase tipo 5 potencialmente diminui a resposta cronotrópica e inotrópica da dobutamina, enquanto em corações com insuficiência cardíaca (induzida por taquiarritmia) este efeito é menor. Este fato se deve a uma redução de 50% na expressão miocárdica da proteína fosfodiesterase tipo 5 em corações com insuficiência cardíaca, embora a expressão no miócito seja semelhante, sugerindo alteração na localização intracelular da enzima. Portanto a regulação do GMPc pela fosfodiesterase tipo 5 no coração pode potencialmente modular a estimulação β -adrenérgica, e alterações na localização e síntese reduzida dessa enzima podem bloquear esta via na insuficiência cardíaca, contribuindo para a atenuação da resposta β -adrenérgica (110).

Efeito do sildenafil na hipertrofia miocárdica

Hipertrofia cardíaca é dos maiores fatores de risco para morbimortalidade em inúmeras doenças cardiovasculares. Conseqüentemente, as vias que inibem a hipertrofia cardíaca são de grande interesse. O óxido nítrico, via GMP cíclico, tem sido reconhecido como um regulador negativo de hipertrofia cardíaca. Hassan e colaboradores investigaram o efeito do sildenafil na resposta hipertrófica cardíaca ao isoproterenol, e a relação do seu efeito com o nível de GMPc em modelo experimental de rato. A administração subcutânea de isoproterenol por 10 dias causou

hipertrofia miocárdica significativa, injúria celular e redução na sobrevida. Com uso do sildenafil intraperitoneal diário (uma hora antes do isoproterenol) demonstrou-se uma melhora na sobrevida, sem evidência de hipertrofia miocárdica significativa ou injúria celular e um aumento no nível de GMP cíclico. O aumento do GMP cíclico tem uma correlação negativa com hipertrofia miocárdica (111).

Efeito na contratilidade cardíaca

Como já exposto, o sildenafil inibe a fosfodiesterase tipo 5 aumentando o nível de GMPc intracelular levando à vasodilatação. Embora seu efeito na função cardíaca em repouso pareça mínimo, estudos em animais têm demonstrado que apesar da baixa expressão miocárdica, a fosfodiesterase pode exercer potente regulação localizada sobre a estimulação adrenérgica (110) e sua inibição crônica marcadamente limita e reverte hipertrofia cardíaca e o remodelamento desencadeado por sobrecarga de pressão (112). Se estes efeitos forem reprodutíveis em humanos, uma nova aplicação terapêutica pode surgir com o uso do sildenafil.

Borlaug e colaboradores avaliaram o efeito do sildenafil na contratilidade cardíaca em humanos com teste de estresse com dobutamina. Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 35 indivíduos saudáveis, a avaliação da função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo foi realizada através de ecocardiografia. Observou-se com uso de 100mg de sildenafil uma redução da pressão arterial diastólica e da resistência vascular sistêmica, e um aumento da fração de ejeção; nos índices da função diastólica observou-se apenas um aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico. Com uso de sildenafil a resposta nos índices de função sistólica à dobutamina foram significativamente bloqueados. Não se observou alterações na função diastólica com teste de dobutamina, após uso de sildenafil. Portanto, a inibição da fosfodiesterase tipo 5 com o sildenafil bloqueia a resposta sistólica à estimulação β -adrenérgica. Este achado sustenta a idéia da presença da enzima fosfodiesterase tipo 5 no coração humano e seu papel é alterado com a estimulação β -adrenérgica (113).

No presente estudo, procuramos avaliar potenciais efeitos da inibição da fosfodiesterase tipo 5 com uso de sildenafil, mediando ações vasculares, de função endotelial com conseqüente repercussão na capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al: The epidemiology of heart failure: The Framingham study J Am Coll Cardiol 1993;22:6A-13A.
2. Levy D, Vasan RS, Benjamin EJ, et al: Temporal trends in heart failure risk factors from 1950-1998 [abstract]. Circulation 2000;102:II-780.
3. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:83-9.
4. MERIT-HF Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
5. Wasserman K: Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. Chest 1997;112:1091-101.
6. Schlant RC, Alexander RW. Pathophysiology of heart failure. In: Hurst's The Heart. 8th edition. New York. McGraw-Hill, 1994;515-55.
7. Joyner MJ. Congestive heart failure: More bad news from exercising muscle? Circulation 2004;110:2978-79.
8. Ribeiro JP. Limiares metabólicos e ventilatórios durante o exercício. Arq Brasil Cardiol 1995;64:171-81.
9. Ribeiro JP, Araújo CGS. Ergoespirometria no diagnóstico diferencial da dispnéia. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul 1998;7:85-90.
10. Ribeiro JP, Ibañez JM, Stein R. Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. Eur J Appl Physiol 1991;62:140-4.

11. Colucci W, Ribeiro J, Rocco M, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1989, 80:314-23.
12. Clausell N, Ludwig E, Narro F, Ribeiro JP. Response of left ventricular diastolic filling to graded exercise relative to the lactate threshold. *Eur J Appl Physiol* 1993;67:222-5.
13. Clausell N, Ribeiro JP. Em busca de novos paradigmas para o manejo da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:563-74.
14. Moraes RS, Ribeiro JP. Heart diseases. In Frontera W *Exercise in rehabilitation* 2th edition Champaign, Human Kinetics, 2005;117-29.
15. Cohen-Solal A, Beauvais F, Tabe JY. Physiology of the Abnormal Response of Heart Failure Patients to Exercise. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:176-81.
16. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1998;77:607-12.
17. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indices of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981;47:33-9.
18. Arnold M, Ribeiro JP, Colucci WS. Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1990;82:465-72.
19. Drexler H, Hayoz D, Münzel T, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:1596-601.
20. Katz S, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19:918-25.
21. Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, et al. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and

- soluble guanylate cyclase expression: Role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation* 1999;100:292-98.
22. Lejemtel TH, Maskin CS, Lucido D, et al. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one leg versus two leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986;80:769-781.
23. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000;72:175-86.
24. Longhurst J, Capone RJ, Zelis R. Evaluation of skeletal muscle capillary basement membrane thickness in congestive heart failure. *Chest* 1975;67:195-98.
25. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2080-85.
26. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-98.
27. Argiles JM, Lopez-Soriano J. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr Opin Metab Care* 1998;1:241-244.
28. Tracey KJ, Morgello S, Koplin B, et al. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production: cachectin/tumor necrosis factor-secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest* 1990;86:2014-20.
29. Krankel N, Adams V, Gielen S, et al. Differential gene expression in skeletal muscle after induction of heart failure: Impact of cytokines on protein phosphatase 2A expression. *Mol Gen Metabol* 2003;80:262-71.

30. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1998;78:320-26.
31. Jemtel THL, Farr M, Moskowitz RM. Alterations in the skeletal muscle in heart failure. In: Mann DL. *Heart Failure a companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st edition. Philadelphia, Saunders, 2004:291-92.
32. Clark A, Poole Wilson P, Coats A: Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1326-32.
33. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, et al. Respiratory muscle performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:503-8.
34. Hughes PD, Polkey MI, Harris ML, et al. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Crit Care Med* 1999; 160:529-34.
35. Feinstein AR, Fisher MB, Pigeon JG. Changes in dyspnea-fatigue ratings as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:50-55.
36. Tzelepis G, McCool FD, Leith DE, et al. Increased lung volume limits endurance of inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1988;64:1796-802.
37. Meyer FJ, Mathias M, Zugck C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001;103:2153-8.
38. Tikunov B, Levine B, Mancini DM: Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation* 1997;95:910-16.
39. Ribeiro JP, Knutzen A, Rocco MB, et al. Periodic Breathing during exercise in severe heart failure. *Chest* 1987;92:555-6.

40. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M. Contribution of muscle afferent to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation* 1996;93:940-52.
41. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: An ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:544-49.
42. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:2324-30.
43. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI56-64.
44. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056-64.
45. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive failure. *Circulation* 1999;99:990-2.
46. CIBIS II Investigators and Committees: A Randomized trial of beta-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
47. Gullestad L, Manhenke C, Kjekshus J, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure – substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Failure* 2001;3:463-68.

48. Genth-Zotz S, Zotz RJ, Sigmund M, et al. MIC trial: metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Failure* 2000;2:175-81.
49. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328:189-92.
50. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2004;116:682–97.
51. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.
52. Cheetham C, Green D, Collis J, et al. Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2002;93:175–80.
53. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;6:1239-49.
54. Roveda F, Middlekauff M, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854-60.
55. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-31.
56. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1067-73.

57. Gielen S, Erbs S, Schuler G, et al. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure: from molecular biology to clinical benefits. *Minerva Cardioangiol* 2002;50:95–106.
58. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:3095–101.
59. Stratton JR, Dunn JF, et al. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1994;76:1575-82.
60. Linke A, Schoene N, Gielen S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb training. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:392-97.
61. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:757-63.
62. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
63. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693-706. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure - The role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
65. Porter TR, Taylor DO, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1418-24.

66. Zelis R, Mason DT, Braunwald E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1968;47:960-70.
67. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81:772-9.
68. Kiowski W, Sütsch G, Schalcher C, et al. Endothelial control of vascular tone in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Supl 3):567-73.
69. Bauersachs J, Schafer A. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:115-24.
70. Nakamura M, Yoshida H, Arakawa N, et al. 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.
71. Maguire SM, Nugent AG, Mcgurk C, et al. Abnormal vascular response in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent. *Heart* 1998;80:141-45
72. Nakamura M, Yoshida H, Arakawa N, et al. Vasodilatory effects of B-type natriuretic peptide are impaired in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1998;135:414-20.
73. Creager MA, Quigg RJ, Ren CJ, et al. Limb vascular responsiveness to beta-adrenergic receptor stimulation in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;83:1873-9.
74. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, et al. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993;88:55-61.
75. Katz SD, Yasskiy A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310-14.

76. Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG, et al Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in elderly patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:901-8.
77. Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, et al. Contribution of endothelium derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 1994;90:2853-8.
78. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-19.
79. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991;84:1589-96.
80. Drexler H, Hoyaz D, Munzel T, et al. Endothelial function in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:1596-601.
81. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:918-25.
82. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, et al Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994;128:1164-9.
83. Hayoz D, Drexler H, Munzel T, et al. Flow-mediated arterial dilatation is abnormal in congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:VII92-6.
84. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210-14.
85. Jondeau G, Katz SD, Toussaint JF, et al. Regional specificity of peak hyperemic response in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1399-402.

86. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:641-8.
87. Kilbom A, Wennmalm A. Endogenous prostaglandins as local regulators of blood flow in man: effect of indomethacin on reactive and functional hyperaemia. *J Physiol* 1976;257:109-21.
88. Carlsson I, Sollevi A, Wennmalm A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia. *J Physiol* 1987;389:147-61.
89. Koller A, Kaley G. Role of endothelium in reactive dilation of skeletal muscle arterioles. *Am J Physiol* 1990; 59:H1313-16.
90. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, et al. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994;90:2285-90.
91. Florea VG, Mareyev VY, Achilov AA, et al. Central and peripheral components of chronic heart failure: determinants of exercise tolerance. *Internat J of Cardiol* 1999;70:51-56.
92. Buxton IL. Principles of prescription order writing and patients compliance. In: Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. 11th edition. McGraw-Hill. New York, 2006:1777-86.
93. Brindis RG, Kloner RA. Sildenafil in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:26M-36M.
94. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Epidemiology and Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
95. Galie N, Manes A, Uguccioni L, et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest*. 1998;114:184S–94S.
96. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111–17.

97. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonaryhypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vesselsfrom 58 patients in the NIH, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989;80:1198–206.
98. Rabinovitch M. Elastase and pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998;.Chest 114;213S-24S..
99. Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol* 1997;59:89–144:213S–24S.
100. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonaryhypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
101. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-38.
102. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
103. Mikhail G, Prasad SK, Li W, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart Journal* 2004;25:431-36.
104. Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension (for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension “SUPER” Study Group). *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
105. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. 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.

106. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, et al. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1436-40.
107. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:1647-53.
108. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. 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.
109. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. *Circulation* 2002;106:1097-103.
110. Senzaki H, Smith CJ, Juang GJ, et al. Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates β -adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *Faseb J* 2001;15:1718-26.
111. Hassan MA, Ketat A. Sildenafil citrate increases myocardial cGMP content in rat heart, decreases its hypertrophic response to isoproterenol and decreases myocardial leak of creatine kinase and troponin T. *BMC Pharmacol* 2005;5:1-7.
112. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11:214-22.
113. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T, et al. Sildenafil inhibits β -adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation* 2005;112:2642-49.

Artigo Original em Inglês

Effects of 5'phosphodiesterase inhibition with sildenafil on exercise capacity and reactive pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure: a double-blinded placebo-controlled clinical trial

Short running title - Sildenafil in chronic heart failure

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Post-graduate Program of Cardiovascular Sciences: Cardiology
Federal University of Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Introduction - Sildenafil has been recognized for its beneficial acute hemodynamic effects in primary pulmonary arterial hypertension and on endothelial function parameters in chronic heart failure (CHF). It is still unknown whether chronic administration of sildenafil could improve functional capacity and reactive pulmonary hypertension associated with CHF.

Methods - Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial to assess acute (1 hour after 50 mg PO) and chronic effects (four weeks after 50mg TID PO) of sildenafil in CHF outpatients. Study outcomes were 1) cardiopulmonary exercise testing (CPET) - VO_2 peak (chronic effect), 2) pulmonary artery systolic pressure (PASP) levels on echocardiographic estimation (acute and chronic effects) and 3) endothelial function parameters assessed through plethysmography and brachial artery ultrasound (acute and chronic effects).

Results: Twenty-five patients, with a mean age of 50 ± 13 years and left ventricular ejection fraction of $29 \pm 6\%$ were studied. Patients who received sildenafil demonstrated a mean 13% increase in VO_2 peak after four weeks (from 16.4 ± 3 to 18.5 ± 3 mL/Kg/min), compared to a mean 4% decrease in the placebo group (from 17.2 ± 2 to 16.5 ± 3 mL/Kg/min; $P=0.004$ for group and time interaction). Furthermore, sildenafil administration significantly decreased PASP levels at 60 min (mean difference of 10 mmHg from baseline) and at four weeks (mean difference of 18 mmHg from baseline) compared to no meaningful changes after placebo use ($P=0.004$ for group and time interaction). Finally, acute and chronic sildenafil use was associated with trends of improvement in endothelial function parameters on plethysmography.

Conclusions – Chronic sildenafil administration significantly increased functional capacity and decrease PASP levels in stable outpatients with CHF.

Key words: sildenafil, heart failure, pulmonary hypertension, exercise capacity

INTRODUCTION

Despite multiple pharmacological and non-pharmacological strategies for the management of chronic heart failure (CHF), patients remain almost inexorably limited at some level in their exercise capacity (1). In fact, exercise intolerance dominates clinical presentation of moderate to severe CHF. Multiple mechanisms appear to interfere with exercise capacity in CHF, including central (cardiopulmonary) and peripheral vascular components (2,3). In particular, pulmonary hypertension is accepted as an important marker/predictor of functional disability (4). Moreover, patients with CHF often present high values of pulmonary systolic arterial pressure (PSAP) which reflects both left ventricular dysfunction and congestion (5).

Endothelial dysfunction is also a well recognized CHF feature (6) that has been implicated in both its clinical presentation and prognosis (7,8). Underlying mechanisms integrating vascular endothelium changes of CHF include increased systemic vascular resistance contributing to reduced cardiac performance and altered pulmonary hemodynamics contributing to pulmonary hypertension (5). Irrespective of which vascular tree is affected, endothelial dysfunction in CHF is associated with reduced vascular nitric oxide release (9,10). Inhibition of 5'phosphodiesterase by sildenafil has been proven beneficial in different scenarios where endothelial function and vascular tone can be positively influenced (11). In fact, inhibition of 5'phosphodiesterase levels increases nitric oxide availability to the vascular bed (12). Moreover, a growing body of evidence shows that sildenafil consistently improves pulmonary hypertension related to different conditions other than CHF (13). Similarly, acute administration of sildenafil has been shown to improve endothelial function parameters in CHF patients (14,15). Whether sildenafil can improve functional capacity and reduce

pulmonary hypertension following chronic oral administration in the setting of CHF remains unexplored.

In the present study we sought to investigate whether sildenafil could improve oxygen consumption assessed by cardiopulmonary exercise testing (CPET) as well PASP assessed by echocardiography following four weeks of chronic use of 50 mg three times a day in patients with stable CHF. In addition, we studied both acute (at 60 min) and four-week effects of sildenafil on parameters of endothelial dysfunction assessed by reactive hyperemia maneuver associated with forearm occlusion plethysmography and brachial artery vascular ultrasound.

PATIENTS AND METHODS

Studied patients

Patients from the Heart Failure Outpatient Clinic from Hospital de Clínicas de Porto Alegre were eligible for inclusion in the protocol if they had chronic left ventricular systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) and were on standard medical therapy for CHF, independently of complaint of erectile dysfunction. Every effort was made to maintain medication schedule stable during study period. All included patients were older than 20 years old and clinically stable for at least two months previous to study entry, though classified as functional classes I to III from the New York Heart Association (NYHA). Exclusion criteria were: systolic arterial pressure lower than 90 mmHg, heart rate lower than 50 bpm, use of nitrates, oral anticoagulation, chronic atrial fibrillation, history of intolerance to sildenafil and acute coronary syndrome, cardiac surgery or stroke in the previous 12-month period. Written informed consent was obtained from all patients prior to enrollment. The research protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of our institution and was in conformity with principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Study design and logistics

Patients were enrolled in the study protocol from October 2003 to March 2006. We conducted a randomized, double-blinded, parallel, placebo-controlled clinical trial in which included patients were allocated to receive sildenafil 50mg orally three times a day or placebo for four weeks. Randomization was carried out using blocks of two patients each turn. Patients' eligibility was not based on previous use of sildenafil. Study outcomes were: 1) functional capacity (maximum oxygen consumption – VO₂ peak, assessed by CPET); 2)

PASP levels, assessed by Doppler echocardiography; and 3) endothelial function parameters, assessed by plethysmography and brachial artery ultrasound.

Included patients were submitted to a baseline evaluation including clinical exam, arterial endothelial function tests (plethysmography and vascular ultrasound), echocardiography and CPET. Next, they were randomly assigned to receive sildenafil 50mg or placebo. Endothelial functional assessment and echocardiography were repeated one hour after the first medication dose (acute effect). Immediately after this second evaluation, patients entered chronic treatment period, in which they were oriented to take the study drug (sildenafil or placebo) every 8 hours for four weeks. Similarly to baseline, follow-up assessment after four weeks included: clinical, endothelial, echocardiographic and cardiopulmonary evaluations (chronic effect).

Clinical evaluation

Patients were submitted to complete physical exam and functional class assessment both at baseline and final study periods. All included subjects were regularly followed-up at the Heart Failure Outpatient Clinic from our institution.

Cardiopulmonary exercise testing

Maximal functional capacity was obtained with an ergospirometric exam performed on a treadmill (INBRAMED 10200, Porto Alegre, Brazil) through an incremental exercise test and expired gas analysis, as previously described (16). A ramp staged protocol was used, starting at 2.4km/h with an inclination of 1 to 2%, followed by progressive speed increments of 0.1 to 0.12km/h every 20 seconds, and 0.5 to 1.0% in slope every 60 seconds, until volitional fatigue was reached. Heart rate was monitored during the whole test with a 12-lead electrocardiograph (Nikon Kohden Corporation, Tokyo, Japan). Arterial pressure was measured each 2-minute period using a calibrated sphygmomanometer. Gas exchange and

ventilatory variables were analyzed by using a calibrated computer-based exercise system (Cortex Biophysik Metalyzer 3B Stationary CPX system, M13B2.1, Leipzig, Germany). Data were obtained breath-by-breath and expressed as 15-second averages. In this system, a breath is defined as the interval between onset and end of CO₂ washout and O₂ wash-in: respirations with a total volume equal or less than 150 mL are automatically discarded. The CO₂ and O₂ analyzers were calibrated before each test using a two-point measure: a calibration gas (CO₂ 5%, O₂ 12%, N₂ balance) and a reference gas (room air after ATPS - ambient temperature and pressure, saturated - to STPD – standard temperature and pressure, dry - correction). During exercise tests, room temperature and humidity were controlled by air conditioning. All tests were performed in the same laboratory at ambient temperature between 18-22°C. VO₂ peak was defined as the highest value of oxygen consumption in the last 15-second period of exercise.

Assessment of PASP by echocardiography

Doppler two-dimensional echocardiography was performed using a commercially available ultrasound machine equipped with a 2.5 MHz transducer (ATL HDI 5000, Bothel, WA, USA), using harmonic imaging. Estimation of the PASP was performed by summing the pressure gradient between the right atrium and right ventricle (in the presence of tricuspid regurgitation) and the estimated right atrial pressure. Right atrial pressure was calculated according to inferior vena cava diameter and collapsibility index as previously reported (17). All echocardiographic evaluations were performed by the same operator (AB), who was blinded for treatment allocation, following current recommendations of the American Society of Echocardiography (18).

Endothelial function assessments

Endothelial function evaluation, throughout brachial artery ultrasound and plethysmography, was performed at the Noninvasive Cardiac Unit of the Cardiology Division of our institution. Before each assessment, patients remained resting in a quiet, temperature-controlled room for 20 minutes (19). They were oriented to avoid tobacco and caffeine products in the 24-hour period previous to examination, as well as regularly take their CHF medications. All evaluations were performed with the patient in supine position by an experienced investigator.

Plethysmography - With the forearm placed at the same level of the right atrium, mercury-filled Silastic wires with stretching sensors were placed around the patient's forearm and connected to the strain-gauge plethysmograph (Hockanson TL, Bellevue, Washington, USA). A wrist cuff was placed to isolate hand circulation throughout the procedure and was inflated to 220 mmHg. After 30 seconds, baseline flow measurements were performed, and an upper arm cuff was inflated up to supra-systolic pressure (approximately 50mmHg above) to keep the forearm ischemic. Next, an arm cuff, which was intermittently inflated and deflated every 10 seconds with a rapid cuff inflator, prevented forearm venous outflow, leading to an increase in forearm's volume and subsequent stretching of the sensor. Plethysmograph deflection was measured in mV and recorded on standard electrocardiographic paper during three minutes. Subsequently, the upper arm cuff, that remained inflated for five minutes, was deflated, and the forearm, which was ischemic, became hyperemic (reactive hyperemia). Forearm blood flow (FBF) was registered on paper until returning to baseline. FBF estimation is based on the assumption that the forearm is cylindrical, according to the following equation: $FBF \text{ (mL/100mL forearm tissue/min)} = K \times \Delta V / \Delta T$; where K is a constant; V is the voltage; and T is the time. Study variable was absolute change from

baseline FBF and to peak FBF following reactive hyperemia, expressed as delta (Δ). Normal individual values for peak FBF following reactive hyperemia range from 15 to 30mL/100mL tissue/min (19). The investigator that performed measurement analyses was blinded for treatment allocation (sildenafil or placebo). FBF value was calculated based upon recording on paper and later re-calculated by two other investigators unaware of group allocation.

Brachial artery vascular ultrasound - An ultrasound equipment (ATL HDI 5000, Bothel, USA) with a high-frequency (7.5 to 10 MHz) vascular transducer was used to obtain electrocardiographic-synchronized longitudinal images of brachial artery walls, which were recorded on VHS videotape. In order to minimize operational errors, both the transducer and the patient's arm were kept steady throughout the procedure. After baseline images were recorded, a sphygmomanometer cuff was placed on the forearm and inflated up to 50 mmHg above systolic arterial pressure for five minutes. Endothelial-dependent flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery occurs approximately one minute after cuff deflation. Analyses were performed "off-line", and brachial artery diameter was measured at end diastole (R wave peak on electrocardiogram). Diameter measurement was performed on several points across the vessel length, using specific computer software for ultrasound imaging edge-detection. Studied variable was brachial artery diameter percent change from baseline to post-stimulus moments (FMD %); expected values range from 10% to 20% in healthy individuals. In addition, expected variation coefficient among measurements is 1.8 to 5% (20). Final values, comparing both study moments, were defined by an investigator blinded for allocated treatment group (placebo or sildenafil).

Statistical analysis

All continuous variables demonstrated normal distribution, and therefore expressed as mean \pm standard-deviation. Categorical data were described as number and percentages. For baseline comparisons between study groups, chi-squared test or Fisher's exact test (when appropriate) were used for categorical variables and unpaired Student *t* test, for continuous variables. Outcome analyses were performed and significant interaction between study groups was reported using ANOVA for repeated measures. ANCOVA was also used prior to outcome analysis to exclude potential covariate differences that could have influenced outcomes. In addition, Bonferroni correction was used to identify differences when three-period interaction was significant. A two-sided P less than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS 12.0 software program for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Overall population and treatment groups

Twenty-five CHF outpatients, with a mean age of 50 years-old, were included and randomized to receive either placebo or sildenafil. Due to technical problems with the equipment, only ten patients in each group performed baseline FBF measurements.

About half of patients were male and 3/4th were on functional NYHA classes I and II. Systolic dysfunction severity and physical exam abnormalities were similar between groups, as well as ischemic etiology prevalence. Standard medical therapy for CHF was the same for both groups, except for a higher percentage of patients taking spironolactone and digoxin in the sildenafil group. Baseline endothelial function assessment demonstrated similar FBF measures, but there was a trend towards larger brachial artery diameter among patients in the sildenafil group. Nonetheless, by using FMD % variable for analysis, which adjusts for baseline vessel diameter, this feature possibly did not influence final results (Table 1). All included patients were over 95% compliant with study medications. Significant differences observed on functional capacity, PASP and endothelial function parameters between study groups were independent from baseline differences regarding gender or spironolactone and digoxin use.

Table 1. Baseline characteristics of studied patients.

	<i>All</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P value</i>
N	25	12	13	
Age, years	50 ± 13	52 ± 11	48 ± 14	0.4
Gender, male	14 (56)	4 (33)	10 (77)	0.05
Etiology, ischemic	7 (28)	3 (25)	4 (31)	0.7
Functional class, NYHA				
I-II	19 (76)	9 (75)	10 (77)	
III	6 (24)	3 (25)	3 (23)	0.3
LVEF, %	29 ± 6	31 ± 6	28 ± 5	0.2
Physical examination				
Elevated jugular venous pressure	6 (24)	4 (33)	2 (15)	0.4
Peripheral edema	5 (20)	4 (33)	1 (7)	0.2
Third heart sound	2 (8)	1 (8)	1 (7)	0.9
Medications in use				
Diuretics	20 (80)	10 (83)	10 (77)	0.7
ACE inhibitors	23 (92)	11 (92)	12 (92)	0.2
target-dose	12 (52)	5 (45)	7 (58)	0.1
Beta-blockers	20 (80)	10 (83)	10 (77)	0.1
target-dose	11 (52)	5 (45)	6 (54)	0.7
Spironolactone	12 (48)	3 (25)	9 (70)	0.05
Digoxin	21 (84)	8 (66)	13 (100)	0.04
Follow-up, days	29 ± 3	29 ± 4	29 ± 3	1.0
Baseline endothelial function assessment				
	<i>All</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P value</i>
FBF, mL/min/100mL				
n	20	10	10	
Baseline	2.72 ± 0.96	2.45 ± 0.93	2.99 ± 0.97	0.2
Peak reactive hyperemia	20.32 ± 8.83	19.96 ± 11.23	20.64 ± 6.61	0.8
Δ	17.56 ± 8.43	17.47 ± 10.58	17.54 ± 6.52	0.9
Brachial artery diameter,				
n	25	12	13	
Baseline, mm	3.68 ± 0.68	3.42 ± 0.48	3.91 ± 0.77	0.07
FMD, mm	3.81 ± 0.69	3.52 ± 0.48	4.07 ± 0.76	0.04
FMD %	3.65 ± 3.88	3.01 ± 3.41	4.23 ± 4.33	0.4

Data are expressed as number (%) or mean ± standard-deviation.

NYHA - New York Heart Association; LVEF - left ventricular ejection fraction; ACE - angiotensin-converting enzyme; FBF - forearm blood flow; Δ - absolute change from baseline FBF to peak FBF following reactive hyperemia; FMD - flow-mediated vasodilation; FMD % - percent change of FMD.

Peak oxygen consumption through cardiopulmonary testing

Eleven patients in the sildenafil group and eight in the placebo group were able to perform both baseline and final CPET. Patients that received sildenafil demonstrated an increase in maximum oxygen consumption after four weeks of treatment (from 16.4 ± 3 to 18.5 ± 3 mL/Kg/min), which represented a 13%-increase from baseline. However, in the placebo group, VO_2 peak values remained similar at the final evaluation (from 17.2 ± 2 to 16.5 ± 3 mL/Kg/min), and there was a significant interaction between the intervention and time effect ($P= 0.004$) (Figure 1). Peak respiratory exchange rate (R) values were similar in both groups (above 1.0) at baseline and in four weeks ($P=0.4$ for interaction).

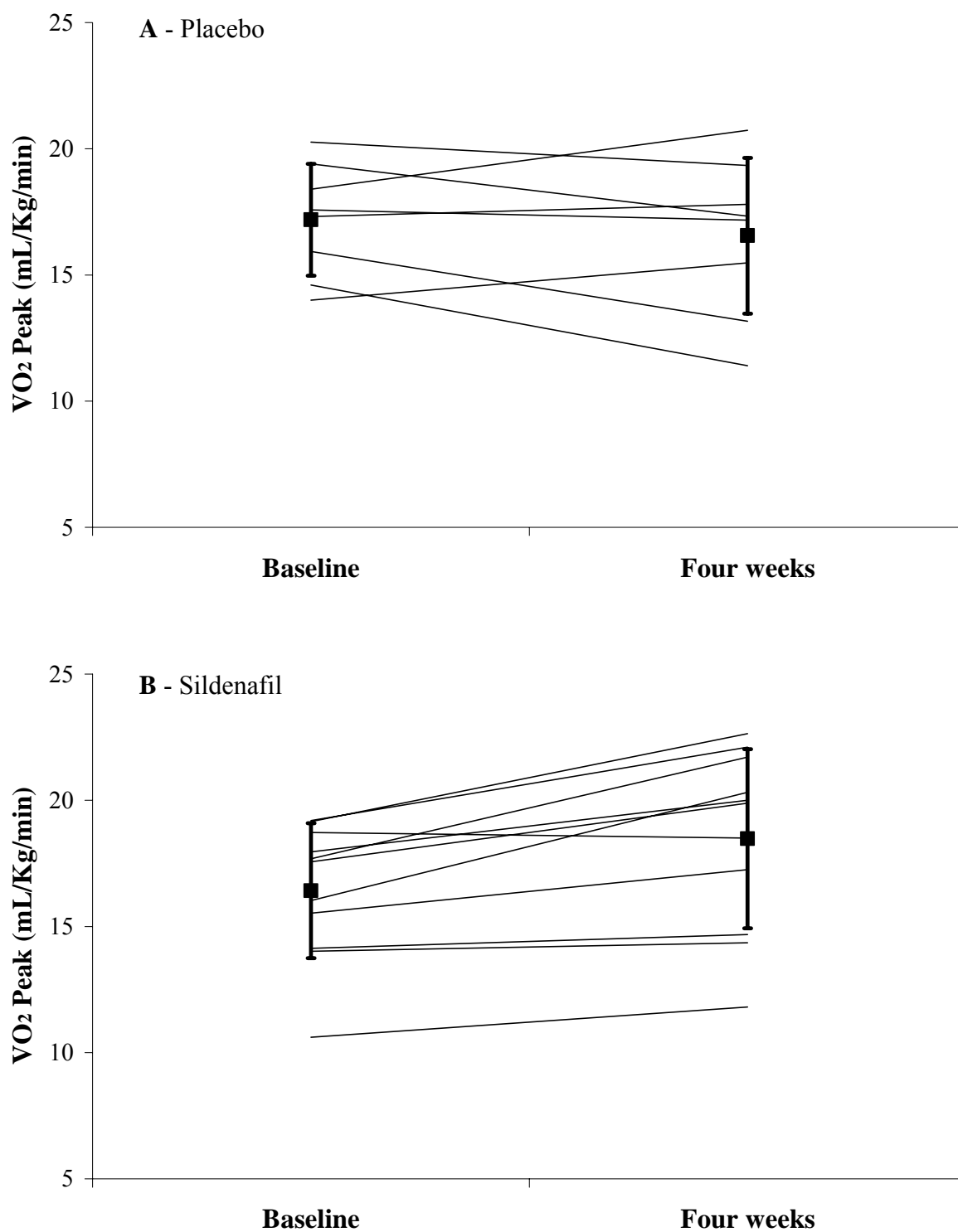


Figure 1. Line graph illustrating individual values of VO₂ peak comparing baseline to four-week period in patients receiving (A) placebo or (B) sildenafil 50 mg three times daily.

Pulmonary artery systolic pressure values

Eight patients in each group had evidence of tricuspid regurgitation allowing for PASP to be estimated by echocardiography. In the sildenafil group, there was a significant and progressive decrease on PASP levels along the three studied moments (56 ± 13 mmHg at baseline; 46 ± 11 mmHg at 60 minutes; 38 ± 10 mmHg at four weeks). Differently, patients that received placebo maintained similar PASP levels (65 ± 20 mmHg at baseline; 66 ± 17 mmHg at 60 minutes; 65 ± 20 mmHg at four weeks) ($P= 0.004$ for interaction between placebo and sildenafil) (Figure 2). A *post-hoc* Bonferroni correction demonstrated that baseline values were statistically different from both 60-min and four-week values in patients who received sildenafil ($P= 0.003$).

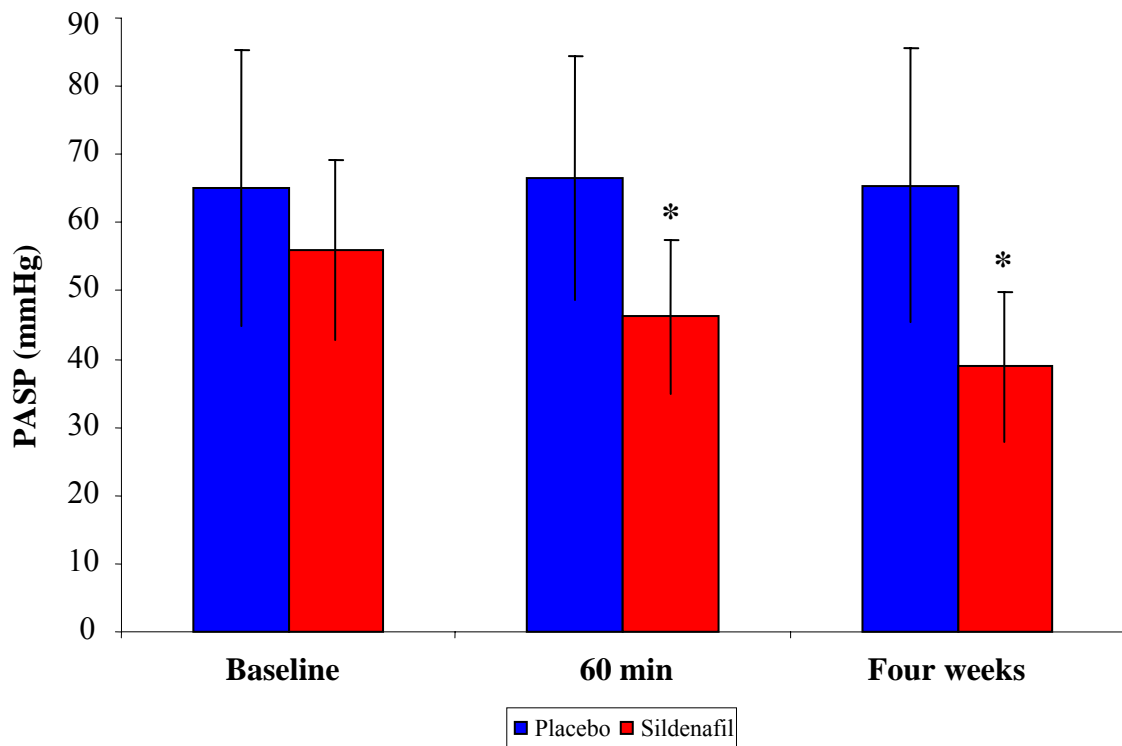


Figure 2. Pulmonary artery systolic pressure (PASP). Graph illustrating values of PASP at baseline, following 60min of use of sildenafil 50 mg PO and following four-week period of use of sildenafil 50 mg three times a day (n= 8) or placebo (n=8). (ANOVA for repeated measurements: P for time effect = 0.01, P for group effect = 0.02 and P for time and group interaction = 0.004). Bonferroni post-hoc test showed significant differences comparing baseline values to 60 min and to four-week period with the use of sildenafil comparing to placebo.

Plethysmographic endothelial function assessment

Although during acute 60-min assessment all ten patients in each group had FBF evaluated, only nine patients in each group completed the four-week evaluation (one death in the sildenafil group and one equipment failure in the placebo group). Analyzing absolute change of FBF after reactive hyperemia induced-vasodilation, we observed a trend towards higher delta values in patients allocated to sildenafil both in acute (60 minutes) and chronic (four weeks) effects than in the placebo group (P= 0.06 and 0.09 for the interaction term, respectively) (Table 2), which accounted for an approximate 10% increase FBF absolute change in 60 minutes.

Table 2. Endothelial function assessment by plethysmography.

<i>FBF, mL/min/100mL</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P value *</i>
N	10	10	
Baseline Δ	17.47 \pm 10.48	17.54 \pm 6.52	
60-min Δ	15.77 \pm 8.16	19.28 \pm 7.38	0.06
N	9	9	
Baseline Δ	17.47 \pm 10.58	18.72 \pm 5.89	
Four-weeks Δ	12.48 \pm 4.42	19.39 \pm 10.07	0.09

FBF - forearm blood flow; Δ - absolute change from baseline FBF to peak FBF following reactive hyperemia. * P value for the group and time interaction effect on ANOVA for repeated measurements.

Ultrasound endothelial function assessment

All 13 and 12 patients in the sildenafil and placebo groups, respectively, had the acute 60-min assessment performed, but one patient in the sildenafil group died before the four-week evaluation. Percent FMD did not demonstrate statistical difference between placebo or sildenafil groups in neither studied moments (60 minutes and four weeks). However, although not significant, patients randomized to sildenafil presented a mean absolute increase of 2.0% and 1.3% in FMD % at 60-min and four-week assessments respectively, while in the placebo group, values decreased 0.7% and 1.0% in both periods, respectively (Table 3).

Table 3. Brachial artery ultrasound endothelial function assessment.

<i>Brachial artery diameter, mm</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P value *</i>
N	12	13	
Baseline FMD %	3.01 ± 3.41	4.23 ± 4.33	
60-min FMD %	2.26 ± 4.07	6.25 ± 4.71	0.2
N	12	12	
Baseline FMD %	3.01 ± 3.41	4.29 ± 4.52	
Four-week FMD %	1.93 ± 1.80	5.55 ± 4.43	0.9

FMD % - percent change of flow-mediated vasodilation. * P value for group and time interaction effect on ANOVA for repeated measurements

Adverse events and erectile dysfunction

Overall, both placebo and sildenafil were well-tolerated and no severe adverse event was reported. Although the incidence of side effects, such as headache or facial redness, was 40% in the sildenafil group, it was not statistically different from the patients that received placebo (Table 4). Erectile dysfunction was a complaint of 9 patients (three in placebo and six in sildenafil groups') at baseline and 77% of them reported improvement with treatment (two in placebo and five in sildenafil groups').

Table 4. Adverse effects and erectile dysfunction.

	<i>All</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P value</i>
N	25	12	13	
Adverse effects	7 (28)	2 (16)	5 (40)	0.2
Dizziness	1 (4)	1 (8)	0 (0)	0.3
Facial redness	3 (12)	0 (0)	3 (23)	0.2
Headache	3 (12)	1 (8)	2 (15)	0.6
Erectile dysfunction				
Baseline yes*	9 (64)	3 (75)	6 (60)	0.4
Improvement with treatment**	7 (77)	2 (66)	5 (83)	0.5

* % relative to baseline male patients.

** % relative to patients with baseline erectile dysfunction.

DISCUSSION

Our study shows novel data suggesting that chronic use of sildenafil was associated with improvement in VO_2 peak and concomitant sustained reduction in PASP in patients with CHF, as already shown in primary pulmonary hypertension. In addition, we also showed decrease in PASP levels acutely (60 min following sildenafil administration) as well as trends towards improvement in endothelial function parameters.

Determinants of limited exercise tolerance in patients with CHF include both cardiopulmonary and peripheral vascular components. In particular, pulmonary hypertension is often present in patients with CHF, contributing to limited exercise capacity. Various mechanisms are thought to be involved in the pathogenesis of “reactive” pulmonary hypertension in CHF, but an initial step possibly involves passive increase of pulmonary venous pressure secondary to left ventricular dysfunction. Secondary structural changes occur at the vascular bed including functional changes at the pulmonary endothelial cell level, leading to reduced release of nitric oxide and increased production of endothelin-1 (5,21). Inhibition of 5’ phosphodiesterase by sildenafil, thus causing increased nitric oxide availability, has been proven beneficial markedly reducing levels of systolic arterial pressure in primary pulmonary hypertension, improving quality of life and exercise tolerance accordingly (13,22,23).

Previous studies using sildenafil in CHF patients are scarce, especially those focusing on its effects on exercise capacity. Bocchi and co-workers assessed whether this drug could improve functional capacity using the 6 min walk test and CPET in CHF patients. In this double-blinded, crossover design, patients were assessed one hour after drug administration and a significant increase in VO_2 peak was observed following sildenafil. This study was not designed to evaluate the chronic effect of sildenafil on exercise capacity, but indicated that

perhaps some degree of improvement could be expected acutely in CHF patients (24). More recently, Hirata and co-workers further explored potential hemodynamic effects of sildenafil in patients with CHF in a yet acute study design. These authors demonstrated that several echocardiographic-derived parameters improved 60 min after 50 mg of sildenafil. Overall, it seemed that cardiac output improved largely due to reduction in left ventricular afterload determined by peripheral resistance, aortic and large artery stiffness and in wave reflection from peripheral sites – this favorable profile could be accounted as responsible for improved exercise capacity with sildenafil (25). Taken together, these two studies point to beneficial effects of sildenafil on exercise capacity and on cardiac performance in patients with CHF, at least in acute experiments.

Our study added novel information regarding the use of sildenafil in CHF setting by exploring its effects after use of 50 mg three times daily during four weeks in a double-blinded placebo-controlled design. We observed a 13%-increase in VO_2 peak in the sildenafil group, which was significantly different from the placebo group. The magnitude of this finding is comparable to traditional interventions in CHF such as use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, which typically provides around 10 to 20% increase in VO_2 peak (26,27). It is also known that an exercise-based eight to twelve weeks cardiac rehabilitation program is able to improve VO_2 in similar dimension (28). It is important to mention that over the years, the prognostic value of VO_2 peak has been confirmed by several heart failure cohorts, including those representative of contemporary clinical practice (29). Also, current guidelines recommend measurement of this parameter for the selection of candidates for heart transplantation (30). Interestingly, in the present study the observed increment in exercise capacity was seen even in the presence of optimized medical therapy. Considering our four- week VO_2 peak results, one can speculate that a strategy combining

sildenafil and an aerobic exercise program could increase the magnitude of the effect over functional capacity and, as a consequence, theoretically, improve patient prognosis.

By increasing nitric oxide availability, known to be reduced in CHF (9), sildenafil, *via* 5'-phosphodiesterase inhibition, may favor cardiac myocyte function directly (31) and/or mediate improved vascular function (14). In fact, these are two pivotal components determining cardiac exercise capacity; combinations of impairment in both these components co-exist at variable degrees in patients with CHF (3). In addition, weakness of inspiratory muscles has recently been shown to contribute to impaired exercise capacity in CHF (16). Salutary effects of sildenafil on exercise capacity may derive from enhancement of nitric oxide content, which in our case appeared to have been powerful enough to elicit positive effects even in a highly well-treated group of patients. These patients were followed at a specialized multidisciplinary heart failure clinic and over 80% of them were receiving both ACE inhibitors and beta-blockers. Therefore, sildenafil might be helpful in addition to gold-standard therapy for CHF, at least with regards to improvement in exercise capacity following chronic use.

Sildenafil has been increasingly used to treat pulmonary hypertension because of its well-described effects in consistently reducing pulmonary artery pressure and associated sustained benefit in functional capacity (13,32). Solid evidences indicate that in pulmonary hypertension there is very limited amount of vascular nitric oxide at pulmonary endothelium, thus impairing endothelial-derived vascular relaxation (33). Nitric oxide pathway is in fact altered in pulmonary hypertension, as there is up-regulation of the enzyme 5'-phosphodiesterase, which degrades nitric oxide second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP), thus reducing nitric oxide favorable effects on vascular tone (33). Sildenafil promotes cGMP accumulation by inhibiting 5'-phosphodiesterase activity (34).

Similar nitric oxide unbalanced scenario is likely present in reactive pulmonary hypertension in CHF (5).

In the setting of CHF, with severe left ventricular dysfunction, there is progressive increase in pulmonary pressure and subsequent development of right ventricular dysfunction. This scenario is closely associated with important exercise capacity limitation and poor prognosis (5). While repeated studies reinforce the use of sildenafil to manage primary pulmonary hypertension, its use in pulmonary hypertension secondary to CHF remains essentially unexplored.

Few available studies have addressed its acute effects and/or its combination with inhaled nitric oxide. In a hemodynamically invasive acute study, Lepore and co-workers showed that sildenafil alone, inhaled nitric oxide and a combination of both produced positive and synergic effects in terms of reducing PASP and increasing cardiac output in patients with CHF-dependent pulmonary hypertension (35). In this pharmacohemodynamic open study, the authors describe a 12%-decrease in mean pulmonary artery systolic pressure 60 min after 50mg of sildenafil. In a similar study, Guazzi and collaborators showed an even more impressive reduction in PASP values (around 20%), but no change in cardiac output was observed (15). Differently from the few existent studies in the field, our design allowed to explore this response both after 60 min of administration of sildenafil 50 mg and after continuous usage three times a day during four weeks. First, we in fact showed a consistent 18% reduction in PASP acutely. This is concordant with both CHF and non-CHF related pulmonary hypertension studies. The novelty lies on the sustained and further reduction observed at the later time-point.

Several mechanisms may be implicated in this observed response on functional capacity and pulmonary hypertension in CHF. A direct effect of sildenafil on cardiac function, improving cardiac performance and hence reducing pulmonary pressure cannot be

excluded (31). Anti-apoptotic, anti-proliferative and anti-hypertrophy effects have all been described with regards to sildenafil and the myocardium, at least experimentally (36-39). Our clinical study was not meant to answer mechanistic questions at this level; however, we explored whether sildenafil expected beneficial effects at the vascular endothelium level could be at least partially associated with potential improvement on functional capacity and on pulmonary hypertension values.

Previous studies exploring different clinical settings have shown that sildenafil improves vascular endothelium function (14,15), almost exclusively in acute experiments. In particular, endothelium dysfunction is recognized as a common feature in CHF, carrying prognostic implications (7,8). Conceivably, means of improving vascular function would be associated with improved hemodynamics, including vascular resistance reduction, hence positively affecting exercise capacity and pulmonary arterial pressure in CHF.

With regards to endothelium functional assessments, our data pointed out to an improved profile, although no statistical significance was reached. However, one must consider biological plausibility of data while drawing conclusions or speculations. Both plethysmography and vascular ultrasound-derived data, elicited between 10 to 2% increase in endothelium-dependent vascular dilatation, respectively. Compared to previous studies, at least in the acute phase, the response observed in the present study was in general less exuberant, although positive. A main difference between ours and study by others lies on the fact that we did not withhold CHF medications 12h or at any time prior to the vascular studies. This may be of importance because ACE inhibitors, which almost the totality of patients was taking have important and well-described endothelium-stabilization properties (40). In particular, Katz and colleagues have recently shown in acute experiments, that both sildenafil and ramipril not only improved FMD alone in CHF patients (in whom ACE inhibitors had been withheld for 72 hours), but had additive effects after four hours,

indicating that beneficial endothelial effects of these agents could occur by different, complementary mechanisms (41).

Study limitations - Our data is derived from a small sample, involving patients with mild to moderate functional disability, despite moderate to severe left ventricular dysfunction. Sildenafil was extremely well tolerated in these patients. It is unknown whether patients with more advanced functional limitation would benefit from sildenafil use or even if it could be at all tolerated. Also, we decided not to withdraw other medications prior to experiments. This may have blunted potential vascular effects of sildenafil, but our intent was to test its mid-term effect in addition to optimal heart failure therapy.

Conclusions - In conclusion, this study adds novel information on the role of sildenafil, an inhibitor of 5'phosphodiesterase, in causing improvement in exercise capacity and concomitant sustained reduction in pulmonary hypertension levels secondary to CHF following a four-week designed protocol. Our findings set the stage for the design of further clinical trials involving larger number of patients to better define the clinical role of inhibition of 5'phosphodiesterase on hard outcomes in CHF.

REFERENCES

1. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure – substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Failure* 2001;3:463-8.
2. Piña IL, Ortiz J. Exercise in heart failure. In: Man DL. *Heart Failure: a companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2004;753-63.
3. Florea VG, Mareyev VY, Achilov AA, et al. Central and peripheral components of chronic heart failure: determinants of exercise tolerance. *Int J Cardiol* 1999;70:51-6.
4. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802-6.
5. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure – The role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
6. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:918-25.
7. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310-4.
8. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, et al. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994;128:1164-9.
9. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, et al. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993;88:55-61.

10. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, et al. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994;90:2285-90.
11. Halcox JPJ, Nour KRA, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
12. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol* 2005;96:29M-31M.
13. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension (for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension “SUPER” Study Group). *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
14. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. 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.
15. Guazzi M, Tumminello G, Marco FD, et al. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339-48.
16. Dall’ago P, Chiappa G, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:757-63.
17. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, Clausell N. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2004;20:697-702.

18. Abramson SV, Burke JB, Pauletto FJ, et al. Use of multiple views in the echocardiographic assessment of pulmonary artery systolic pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:55-60.
19. Playford DA, Watts GF. Non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988;25:640-3.
20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
21. Mancini DM, Lang CC. Alterations in pulmonary and diaphragmatic function in heart failure. In: Man DL. *Heart failure: a companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Philadelphia; Saunders, 2004;304-5.
22. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
23. Mikhail G, Prasad SK, Li W, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart Journal* 2004;25:431-6.
24. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. *Circulation* 2002;106:1097-1103.
25. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, et al. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1436-40.
26. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.

27. Guazzi M, Palermo P, Pontone G, et al. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1038-43.
28. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ* 2004;328:189–92.
29. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Hear J*. 2000;139:78-84.
30. Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy BJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40: 1531-1540.
31. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T, et al. Sildenafil inhibits β -adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation* 2005;112:2642-9.
32. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-9.
33. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
34. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S-72S.
35. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:1647-53.

36. Hassan MAH, Ketat A. Sildenafil citrate increases myocardial cGMP content in rat heart, decreases its hypertrophic response to isoproterenol and decreases myocardial leak of creatine kinase and troponin T. *BMC Pharmacology* 2005;5:1-7.
37. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11:214-22.
38. Fisher PW, Salloum F, Das A, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation* 2005;111:1601-10.
39. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-8.
40. Savoia C, Schiffrin EL. Inhibition of the renin angiotensin system: implications for the endothelium. *Curr Diab Res* 2006;6:274-8.
41. Hryniewicz K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure. *Clinical Science* 2005;108:331–338.

Artigo Original em Português

**Efeitos da inibição da fosfodiesterase tipo 5 com sildenafil na capacidade funcional e na hipertensão pulmonar reativa em pacientes com insuficiência cardíaca:
ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo**

Título abreviado - Sildenafil em insuficiência cardíaca

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

RESUMO

Introdução - O sildenafil tem sido reconhecido pelos seus efeitos benéficos em hipertensão arterial pulmonar primária e, em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), pela melhora de parâmetros de função endotelial agudamente. Ainda é desconhecido se o sildenafil pode melhorar a capacidade funcional com concomitante redução da hipertensão pulmonar reativa associada à IC, especialmente com o uso continuado.

Métodos - Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, analisando o efeito agudo do sildenafil (1h após administração de 50 mg VO) e crônico (quatro semanas após uso de 50 mg 3x/dia) em pacientes ambulatoriais com IC, de qualquer etiologia, em classes funcionais I a III da *New York Heart Association*. Foram considerados desfechos: 1) consumo de oxigênio de pico aferido por teste cardiopulmonar de exercício (efeito crônico); 2) valores de pressão arterial sistólica de artéria pulmonar aferidos por ecocardiograma (efeitos agudo e crônico); e 3) parâmetros de função endotelial aferidos por ultra-som de artéria braquial e por pletismografia (efeitos agudo e crônico).

Resultados - Foram estudados 25 pacientes com idade média de 50 ± 13 anos, fração de ejeção de $29 \pm 6\%$. Os pacientes que receberam sildenafil apresentaram um aumento de 13% no VO_2 de pico após quatro semanas (de 16 ± 3 para 18 ± 3 mL/Kg/min comparado com uma redução média de 4% no grupo placebo de 17 ± 2 para 16 ± 3 mL/Kg/min, $P = 0,004$ para interação grupo e tempo). Além disto, o grupo randomizado para sildenafil apresentou redução significativa da PSAP em 60 minutos (diferença média de 10 mmHg em relação ao basal) e em quatro semanas (diferença média de 18 mmHg em relação ao basal) sem alteração significativa no grupo placebo ($P=0,004$ para interação grupo e tempo). Finalmente, o uso agudo e crônico do sildenafil associou-se com tendências na melhora da resposta endotelial avaliada por pletismografia.

Conclusões - A administração crônica de sildenafil aumentou significativamente a capacidade funcional e reduziu a pressão sistólica da artéria pulmonar em pacientes estáveis com IC.

Palavras-chaves: sildenafil, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, capacidade funcional

INTRODUÇÃO

Apesar de múltiplas estratégias farmacológicas e não-farmacológicas para o manejo da insuficiência cardíaca (IC), os pacientes permanecem quase que sempre inexoravelmente limitados funcionalmente (1). De fato, a incapacidade funcional domina a apresentação clínica da insuficiência cardíaca. Múltiplos mecanismos parecem interferir na capacidade funcional na IC, incluindo componentes centrais (cárdio-pulmonar) e vascular periférico (2,3). Em particular, a hipertensão pulmonar é conhecida como uma limitação importante na capacidade funcional (4). Pacientes com IC muitas vezes apresentam altos níveis de pressão sistólica pulmonar, que refletem disfunção ventricular esquerda e congestão (5).

A disfunção endotelial é uma característica bem conhecida na IC (6), determinando implicações clínicas e prognósticas (7,8). Os mecanismos envolvidos integram alterações do endotélio vascular da IC, como, por exemplo, o aumento da resistência vascular sistêmica, contribuindo para redução da *performance* cardíaca, e as alterações hemodinâmicas pulmonares, contribuindo assim para a hipertensão pulmonar.(5). Independente de qual leito vascular afetado, a disfunção endotelial na IC está associada à redução da liberação de óxido nítrico vascular (9,10). A inibição da fosfodiesterase tipo 5 com o sildenafil tem demonstrado benefícios em diferentes cenários nos quais a disfunção endotelial e o tônus vascular podem ser influenciados positivamente (11). De fato, a inibição da fosfodiesterase leva a um aumento na disponibilidade de óxido nítrico para o leito vascular (12). Além disso, evidências crescentes demonstram que o sildenafil consistentemente melhora a hipertensão pulmonar relacionada a outras condições que não àquela secundária à IC (13). Do mesmo modo, tem-se demonstrado melhora nos parâmetros de função endotelial após a administração aguda de sildenafil em pacientes com IC (14,15). No entanto, ainda permanece

inexplorado se o sildenafil pode melhorar a capacidade funcional e reduzir a hipertensão pulmonar após o uso continuado por quatro semanas em IC.

No presente estudo, nós procuramos investigar se o sildenafil poderia melhorar o consumo de oxigênio avaliado por teste de exercício cardio-pulmonar (TECP), assim como reduzir a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) avaliada por ecocardiografia com uso crônico de 50 mg três vezes ao dia por quatro semanas em pacientes estáveis com IC. Adicionalmente, estudamos os efeitos agudos (em 60 minutos) e após quatro semanas do sildenafil em parâmetros de função endotelial avaliados por pletismografia do antebraço com oclusão venosa e ultra-som vascular da artéria braquial.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes estudados

Foram selecionados pacientes do Ambulatório de IC do HCPA que apresentavam disfunção sistólica crônica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção do ventrículo esquerdo \leq 40%) e que estavam em uso do tratamento padrão para IC, independente da presença ou não de disfunção erétil. Foi feito todo esforço para manter a medicação estável durante o período do estudo. Todos os pacientes incluídos tinham mais de 20 anos e estavam clinicamente estáveis nos últimos dois meses, em classes funcionais I a III da New York Heart Association (NYHA). Foram considerados critérios de exclusão: pressão arterial sistólica $<$ 90 mmHg, frequência cardíaca $<$ 50bpm, uso de nitrato, uso de anticoagulação oral, fibrilação atrial crônica, história de intolerância ao sildenafil, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico e cirurgia cardíaca nos últimos 12 meses. Os pacientes foram incluídos no estudo após assinatura de termo de consentimento pós-informação. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e cumpre com as normas de pesquisa conforme a Declaração de Helsinque.

Delineamento e logística do estudo

Os pacientes foram arrolados para o protocolo de estudo entre o período de outubro de 2003 e março de 2006. Realizamos um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, no qual os pacientes elegíveis foram randomizados para receberem sildenafil 50 mg via oral três vezes ao dia ou placebo, por quatro semanas. A randomização foi realizada em blocos de dois pacientes por vez. A seleção dos pacientes não foi baseada no uso prévio do sildenafil. Foram considerados desfechos do estudo: 1) capacidade funcional (consumo máximo de oxigênio - VO_2 de pico, avaliado por TECP; 2) níveis de pressão sistólica da

artéria pulmonar (PSAP) avaliados por ecocardiografia com efeito Doppler; e 3) parâmetros de função endotelial, avaliados por pletismografia e ecografia vascular da artéria braquial.

Os pacientes elegíveis foram submetidos à avaliação basal incluindo exame clínico, testes de função endotelial arterial (pletismografia e ecografia vascular), TECP e ecocardiografia com Doppler. Após a avaliação basal, foi realizada randomização para sildenafil 50 mg uma hora da primeira dose (efeito agudo). Imediatamente após a segunda avaliação, os pacientes entraram para o período de tratamento crônico, no qual foram orientados a usar a medicação do estudo (sildenafil ou placebo) a cada 8 horas por quatro semanas. No final desse período, foram repetidas avaliações clínica, de função endotelial, ecocardiográfica e funcional através da ergoespirometria (efeito crônico).

Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos a exame físico completo e avaliação da classe funcional, tanto na avaliação basal quanto ao final de quatro semanas. Todos os pacientes incluídos foram regularmente acompanhados no Ambulatório de IC do HCPA.

Teste de exercício cardiopulmonar

A capacidade funcional máxima foi obtida através de um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) realizado em uma esteira (INBRAMED 10200, Porto Alegre, Brasil) sendo utilizado um protocolo incremental acompanhado pela análise de gases expirados conforme previamente descrito (16) Utilizou-se um protocolo em rampa, iniciando a uma velocidade de 2,4 Km/h e com uma inclinação de 1 a 2 %, com incrementos da velocidade (0,1 a 0,12 Km/h) a cada 20 segundos e da inclinação a cada 60 segundos (0,5 a 1,0%). O teste era interrompido quando o paciente evidenciava sinais de fadiga voluntária (ou se houvesse alguma indicação clínica ou eletrocardiográfica para tal, fatos esse que não

ocorreram ao longo de todo experimento). A frequência cardíaca foi monitorizada continuamente e registrada a cada minuto através do eletrocardiograma de 12 derivações (Nikon Kohden Corporation, Tokyo, Japan). A pressão arterial foi mensurada a cada 2 minutos através de esfigmomanômetro devidamente calibrado. A análise dos gases expirados foi realizada através de um sistema computadorizado (Cortex Biophysik Metalyzer 3B - Stationary CPX system, MI3B2.1, Leipzig, Germany). Os dados foram obtidos respiração-a-respiração e expressos a cada 15 segundos. Nesse sistema, a respiração é definida como o intervalo entre o início e o final da retirada do CO₂ e a entrada do O₂; respirações com um volume total igual ou menor que 150 mL foram automaticamente descartados. O sistema foi calibrado utilizando amostras conhecidas de CO₂ e O₂ (CO₂ 5%, O₂ 12%, e N₂ para balanço), antes de cada teste. Durante o exercício, temperatura e umidade foram controladas. Todos os testes foram executados no mesmo laboratório, sempre pelo mesmo executor e a temperatura ambiente variou entre 18-22°C. O consumo de oxigênio no pico do exercício foi definido como o valor mais alto de consumo de oxigênio nos últimos 15-segundos do período de exercício.

Avaliação da PSAP por ecocardiografia com efeito Doppler

Ecocardiografia bidimensional com Doppler foi realizada em um equipamento (ATL 5000 Ultrasound, Bothel, USA) com imagem harmônica utilizando um transdutor 2,5 MHz. A estimativa da PSAP foi calculada pela soma do gradiente de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito (na presença de regurgitação tricúspide). A pressão atrial direita foi calculada de acordo com o diâmetro da veia cava inferior e o índice de colapsabilidade como previamente descrito (17). Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo operador (AB), que permaneceu cego para o tratamento alocado, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (18).

Avaliação de função endotelial

A avaliação de função endotelial, através de ecografia vascular da artéria braquial e de pletismografia, foi realizada na Unidade de Métodos Não-Invasivos do Serviço de Cardiologia de nossa instituição. Para cada avaliação, os pacientes ficaram em repouso por 20 minutos em uma sala silenciosa com temperatura controlada (19). Os pacientes foram orientados a evitar uso de fumo e café nas 24 horas anteriores ao exame, bem como fazer o uso regular das medicações para IC. Todas as avaliações foram realizadas com o paciente em posição supina.

Pletismografia - Com o antebraço posicionado ao nível do átrio direito, sensores de estiramento de mercúrio *Silastic* foram colocados ao redor do antebraço cinco centímetros abaixo da prega do cotovelo, posicionando-se o sensor de estiramento de forma a envolver toda a região, e conectados no *strain-gauge* do pletismógrafo (Hockanson TL, Bellevue, Washington, EUA). Um manguito de pressão foi colocado no terço médio do braço e conectado ao insuflador rápido de ar. Outro manguito de pressão foi colocado no punho para isolar a circulação da mão aplicando uma pressão de 220 mmHg. Medidas de fluxo basal foram realizadas após 30 segundos, aplicando-se de forma intermitente, a cada 10 segundos, uma pressão de 50 mmHg no manguito do braço para a oclusão venosa, seguida da liberação da oclusão (recuperação) também por 10 segundos. A oclusão venosa leva a um aumento do volume do antebraço e, subsequentemente, ao estiramento do sensor do antebraço. O registro basal foi realizado por três minutos em um total de seis curvas. Após as medidas do fluxo basal, o manguito do terço proximal do braço foi inflado 50 mmHg acima da pressão sistólica para isquemia do antebraço por cinco minutos. Após a liberação do manguito o antebraço torna-se hiperêmico (hiperemia reativa), sendo o registro das curvas pós-hiperemia feito por um minuto em um total de três curvas. Todos os registros foram feitos em papel de

eletrocardiograma padrão. Para a estimativa do fluxo de sangue do antebraço (FSA) assume-se que o antebraço é cilíndrico, de acordo com seguinte equação: $FSA \text{ (mL/100mL de tecido do antebraço/min)} = K \times \Delta V/\Delta T$; onde K é uma constante; V é a voltagem; e T é o tempo. A variável do estudo foi a diferença absoluta do pico de FSA da hiperemia reativa em relação ao FSA basal, expressa como Δ . O valor normal do pico de FSA da hiperemia reativa varia de 15 a 30mL/100mL de tecido/min (19). O investigador que realizou as análises e os cálculos era cego para o tratamento alocado (sildenafil ou placebo). O FSA foi recalculado por outros investigadores também cegos para o grupo alocado.

Ecografia vascular da artéria braquial - Um equipamento de ultrassom (ATL HDI 5000, Bothel, EUA) com um transdutor de alta frequência (7,5-10 MHz) foi utilizado para obter imagens longitudinais das paredes da artéria braquial. As imagens com traçado eletrocardiográfico simultâneo, foram gravadas em fita VHS de *videotape*. Para minimizar erros operacionais, tanto o transdutor quanto o braço foram posicionados e mantidos na mesma posição durante o procedimento. Imagens basais foram gravadas, e um manguito de pressão foi colocado no antebraço e inflado até 50 mmHg acima da pressão sistólica por 5 minutos. O processo de dilatação mediado pelo fluxo na artéria braquial ocorre aproximadamente um minuto após a deflação do manguito. As análises foram realizadas “*off-line*”, procedendo-se a mensuração do diâmetro da artéria braquial usualmente no final da diástole (no pico da onda R do eletrocardiograma). A análise foi realizada em vários pontos ao longo do vaso, com o auxílio de sistemas de computador específicos para mensuração de imagens ecográficas. O coeficiente de variação entre imagens esperado é de 1,8 a 5%. As respostas de vasodilatação dependentes do fluxo foram expressas como variação percentual do diâmetro braquial (DMF %), sendo os valores normais esperados entre 10 e 20% (20). Os

valores finais, comparando os diferentes momentos do estudo, foram definidos por um investigador cego para o grupo de tratamento alocado (placebo ou sildenafil).

Análise estatística

Todas as variáveis apresentavam distribuição normal, e portanto foram expressas como média \pm desvio padrão. Dados categóricos foram descritos como números e percentuais. Para as comparações basais entre os grupos de estudo, teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer (quando apropriado) foram utilizados para variáveis categóricas e teste *t* de Student não-pareado para variáveis contínuas. As análises dos desfechos e a interação significativa entre os grupos de estudo foram reportadas através de ANOVA para medidas repetidas. ANCOVA foi também utilizada antes da análise dos desfechos para excluir diferenças basais de co-variáveis que poderiam ter influenciado os desfechos. Adicionalmente, correção de Bonferroni foi utilizada para identificar diferenças quando três períodos de interação foram significativos. Um valor de P bicaudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

População estudada e grupos de tratamento

Vinte e cinco pacientes com IC com idade média de 50 anos foram selecionados e randomizados para receber placebo ou sildenafil. Por problemas técnicos com o equipamento somente dez pacientes em cada grupo realizaram as avaliações basais de FSA.

Cerca da metade dos pacientes eram homens e 75% estavam em classe funcional I e II da NYHA. A severidade da disfunção sistólica e as alterações no exame físico foram semelhantes entre os grupos, bem como a prevalência de cardiopatia isquêmica. O tratamento padrão para IC foi o mesmo para ambos os grupos, exceto que um maior percentual de pacientes estava em uso de espironolactona e digoxina no grupo sildenafil. A análise basal de função endotelial demonstrou medidas similares de FSA, porém houve uma tendência de diâmetros maiores da artéria braquial nos pacientes do grupo sildenafil. No entanto, como se utilizou a variável DMF % para análise que ajusta para o diâmetro basal do vaso, este fator possivelmente não influenciou os resultados finais (Tabela 1). Todos os pacientes incluídos tinham uma adesão maior do que 95% para as doses da medicação do estudo. As diferenças significativas observadas na capacidade funcional, na pressão sistólica da artéria pulmonar e nos parâmetros da função endotelial entre os grupos do estudo foram independentes das diferenças basais em relação ao sexo e ao uso de espironolactona e digoxina.

Tabela 1. Características dos pacientes no período basal.

	<i>Todos</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P</i>
N	25	12	13	
Idade, anos	50 ± 13	52 ± 11	48 ± 14	0,4
Sexo, masculino	14 (56)	4 (33)	10 (77)	0,05
Etiologia, isquêmica	7 (28)	3 (25)	4 (31)	0,7
Classe funcional, NYHA				
I-II	19 (76)	9 (75)	10 (77)	
III	6 (24)	3 (25)	3 (23)	0,3
FEVE, %	29 ± 6	31 ± 6	28 ± 5	0,2
Exame físico				
Aumento de pressão venosa jugular	6 (24)	4 (33)	2 (15)	0,4
Edema periférico	5 (20)	4 (33)	1 (7)	0,2
Terceira bulha	2 (8)	1 (8)	1 (7)	0,9
Medicações em uso				
Diuréticos	20 (80)	10 (83)	10 (77)	0,7
Inibidores da ECA	23 (92)	11 (92)	12 (92)	0,2
dose-alvo	12 (52)	5 (45)	7 (58)	0,7
Beta-bloqueadores	20 (80)	10 (83)	10 (77)	0,1
dose-alvo	11 (52)	5 (45)	6 (54)	0,7
Espironolactona	12 (48)	3 (25)	9 (70)	0,05
Digoxina	21 (84)	8 (66)	13 (100)	0,04
Seguimento, dias	29 ± 3	29 ± 4	29 ± 3	1,0
Função endotelial basal				
	<i>Todos</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P</i>
Fluxo de sangue do antebraço, mL/min/100mL				
n	20	10	10	
Basal	2,72 ± 0,96	2,45 ± 0,93	2,99 ± 0,97	0,2
Pico hiperemia reativa	20,32 ± 8,83	19,96 ± 11,23	20,64 ± 6,61	0,8
Δ	17,56 ± 8,43	17,47 ± 10,58	17,54 ± 6,52	0,9
Diâmetro artéria braquial				
n	25	12	13	
Basal, mm	3,68 ± 0,68	3,42 ± 0,48	3,91 ± 0,77	0,07
DMF, mm	3,81 ± 0,69	3,52 ± 0,48	4,07 ± 0,76	0,04
DMF %	3,65 ± 3,88	3,01 ± 3,41	4,23 ± 4,33	0,4

Dados expressos como número (%) ou média ± desvio-padrão.

NYHA - New York Heart Association; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECA - enzima conversora de angiotensina; FSA - Fluxo de sangue do antebraço; Δ - diferença absoluta do FSA para FSA de pico após a hiperemia reativa; DMF - Dilatação mediada por fluxo; DMF % - alteração percentual da DMF.

Consumo de oxigênio de pico por teste cardiopulmonar

Onze pacientes no grupo sildenafil e oito no grupo placebo apresentavam condições físicas de realizar o TECP basal e final. Os pacientes que receberam sildenafil apresentaram um aumento no consumo de oxigênio de pico após quatro semanas de tratamento (16 ± 3 para 18 ± 3 mL/Kg/min), o que representa um aumento de 13% em relação ao basal. No entanto no grupo placebo os valores de VO_2 de pico permaneceram estatisticamente similares na avaliação final (17 ± 2 para 16 ± 3 mL/Kg/min), havendo uma interação significativa entre o efeito tempo e intervenção ($P = 0,004$) (Figura 1). Os valores do pico de troca respiratória (R) foram similares em ambos os grupos (acima de 1,0) nas avaliações basais e em quatro semanas ($P = 0,4$ para interação).

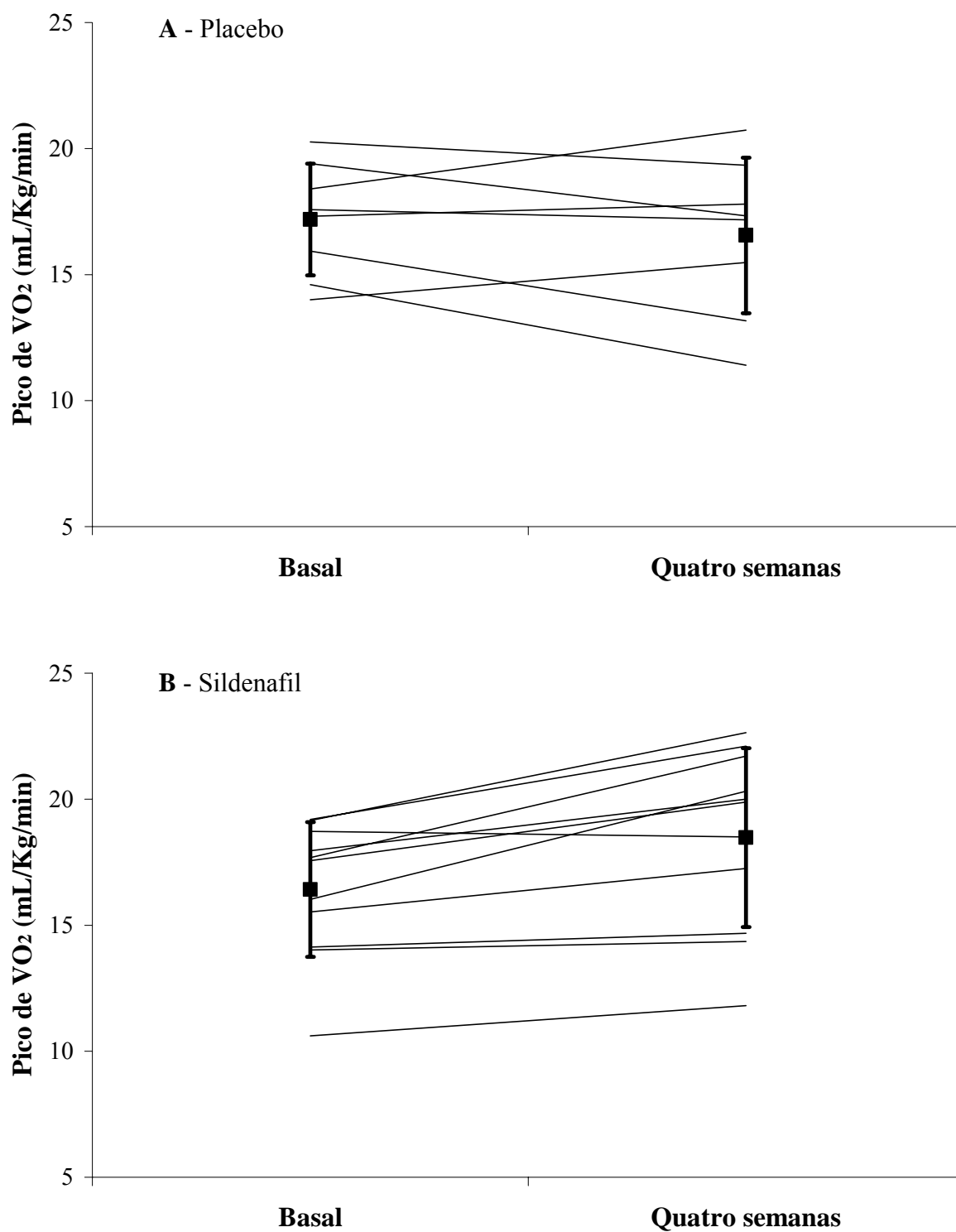


Figura 1. Gráfico de linha ilustrando valores do pico VO₂ peak comparando o período basal com o período de quatro semanas em pacientes recebendo (A) placebo ou (B) sildenafil 50 mg três vezes ao dia.

Pressão sistólica da artéria pulmonar

Oito pacientes em cada grupo apresentavam evidência de regurgitação tricúspide que possibilitou a estimativa da pressão sistólica pulmonar. No grupo sildenafil houve redução significativa e crescente nos níveis da PSAP ao longo dos três momentos de estudo (basal = 56 ± 13 ; 60 minutos = 46 ± 11 ; 30 dias = 38 ± 10 mmHg). Diferentemente, os pacientes que receberam placebo mantiveram níveis similares de PSAP (basal = 65 ± 20 ; 60 minutos = 66 ± 17 ; 30 dias = 65 ± 20 mmHg) ($P= 0,004$ para interação entre placebo e sildenafil) (Figura 2). Uma correção *post-hoc* de Bonferroni demonstrou que os valores basais de PSAP foram estatisticamente diferentes tanto daqueles após 60 minutos quanto daqueles após quatro semanas nos pacientes que receberam sildenafil ($P= 0,003$).

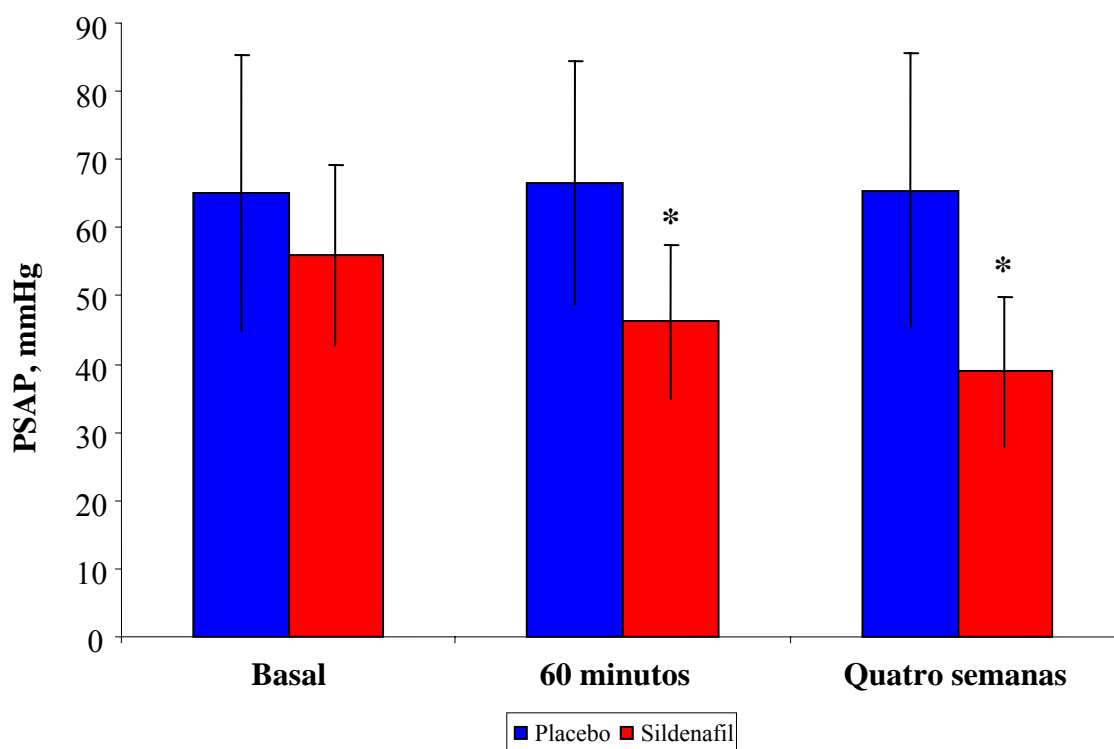


Figura 2. Pressão sistólica da artéria pulmonary (PSAP). Gráfico ilustrando valores de PSAP no período basal, após 60 minutos do uso de sildenafil 50 mg via oral e após quatro semanas de uso de sildenafil 50 mg três vezes ao dia (n=8) ou placebo (n=8). *Teste *post-hoc* de Bonferroni mostrou diferença significativa entre os valores basais e os valores após 60 minutos e após quatro semanas com o uso de sildenafil quando comparado com placebo.

Avaliação de função endotelial por pletismografia

Embora dez pacientes em cada grupo tenham realizado a avaliação aguda de 60 minutos de FSA, somente nove em cada grupo completaram a avaliação de quatro semanas (um do grupo sildenafil foi a óbito e em um do grupo placebo não foi possível realizar o exame devido à quebra do equipamento). Na análise da diferença absoluta do FSA após a hiperemia reativa induzindo vasodilatação, houve uma tendência de valores maiores do delta nos pacientes alocados para o sildenafil tanto no efeito agudo (60 minutos) como no efeito crônico (quatro semanas) em relação ao grupo placebo ($P= 0,06$ e $0,09$, para a interação, respectivamente) (Tabela 2), correspondendo a um incremento aproximado de 10% na FSA em 60 minutos.

Tabela 2. Função endotelial por pletismografia

<i>FSA, mL/min/100mL</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P</i>
N	10	10	
Δ Basal	17.47 ± 10.48	17.54 ± 6.52	
Δ 60 minutos	15.77 ± 8.16	19.28 ± 7.38	0.06
N	9	9	
Δ Basal	17.47 ± 10.58	18.72 ± 5.89	
Δ Quatro semanas	12.48 ± 4.42	19.39 ± 10.07	0.09

FSA - fluxo de sangue do antebraço; Δ - diferença absoluta do FSA para o FSA após a hiperemia reativa.

Avaliação de função endotelial por ecografia vascular

A avaliação aguda (60 minutos) foi obtida de todos os 13 e 12 pacientes do grupo sildenafil e do grupo placebo, respectivamente. Entretanto um paciente do grupo sildenafil foi a óbito antes da avaliação de quatro semanas. Não houve diferença estatisticamente significativa no percentual da DMF entre os grupos placebo e sildenafil em nenhum momento do estudo (60 minutos e quatro semanas). No entanto, embora não significativo, os pacientes randomizados para sildenafil apresentaram um aumento médio absoluto de 2,0% e 1,3% no DMF % nas avaliações de 60 minutos e quatro semanas, respectivamente, enquanto no grupo placebo, os valores diminuíram 0,7% e 1,0% em ambos os períodos, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Função endotelial da artéria braquial por ecografia vascular.

<i>Diâmetro artéria braquial, mm</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P</i>
N	12	13	
DMF % basal	3,01 ± 3,41	4,23 ± 4,33	
DMF % 60 minutos	2,26 ± 4,07	6,25 ± 4,71	0,2
N	12	12	
DMF % basal	3,01 ± 3,41	4,29 ± 4,52	
DMF % quatro semanas	1,93 ± 1,80	5,55 ± 4,43	0,9

DMF % - alteração percentual da dilatação mediada por fluxo.

Efeitos adversos e disfunção erétil

De forma geral, tanto o placebo quanto o sildenafil foram bem tolerados. Não houve relato de efeito adverso severo. Embora a incidência de efeitos adversos, tais como cefaléia ou rubor facial, foi de 40% no grupo sildenafil, isto não foi estatisticamente diferente dos pacientes do grupo placebo (Tabela 4). Nove pacientes apresentavam disfunção erétil (três no grupo placebo e seis no grupo sildenafil) na avaliação basal e 77% deles relataram melhora com o tratamento (dois no grupo placebo e cinco no grupo sildenafil).

Tabela 4. Efeitos adversos e disfunção erétil.

	<i>Todos</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sildenafil</i>	<i>P</i>
N	25	12	13	
Efeitos adversos	7 (28)	2 (16)	5 (40)	0,2
Tontura	1 (4)	1 (8)	0 (0)	0,3
Rubor facial	3 (12)	0 (0)	3 (23)	0,2
Cefaléia	3 (12)	1 (8)	2 (15)	0,6
Disfunção erétil				
Basal*	9 (64)	3 (75)	6 (60)	0,4
Melhora com tratamento**	7 (77)	2 (66)	5 (83)	0,5

* % relativo aos pacientes masculinos no período basal.

** % relativo aos pacientes com disfunção erétil no período basal.

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou dados novos sugerindo que o uso crônico de sildenafil foi associado com melhora do VO_2 de pico e concomitante redução sustentada na PSAP em pacientes com IC, como já tinha sido demonstrado em hipertensão pulmonar primária. Adicionalmente, demonstramos redução dos níveis de PSAP agudamente (60 minutos após o uso de sildenafil), bem como uma tendência de melhora dos parâmetros de função endotelial.

Os determinantes da intolerância ao exercício em pacientes com IC incluem os componentes cardiopulmonar e vascular periférico. Em particular a hipertensão pulmonar está presente muitas vezes em pacientes com IC, contribuindo para a intolerância ao exercício. Vários mecanismos estão envolvidos na patogênese da hipertensão pulmonar reativa em IC, porém se acredita que inicialmente haja um aumento passivo da pressão venosa pulmonar secundária a disfunção ventricular esquerda. Alterações estruturais secundárias ocorrem no leito vascular, incluindo alterações funcionais na célula endotelial pulmonar levando à redução da liberação de óxido nítrico e ao aumento da produção de endotelina-1 (5,21). A inibição da fosfodiesterase tipo 5 com o sildenafil aumenta a disponibilidade de óxido nítrico que tem um efeito benéfico pela redução da pressão sistólica pulmonar em hipertensão pulmonar primária, melhorando a qualidade de vida e também a tolerância ao exercício (13,22,23).

Estudos prévios com sildenafil em IC são poucos, especialmente com avaliação da capacidade funcional. Bocchi e colaboradores avaliaram o efeito do sildenafil na capacidade funcional através do teste de caminhada de 6 minutos e ergoespirometria em pacientes com IC. Em um estudo duplo-cego, cruzado, na fase um do estudo, os pacientes foram avaliados uma hora após a administração do sildenafil. Um aumento significativo no VO_2 de pico foi observado com uso de sildenafil. Este estudo não foi desenhado para avaliar o efeito

crônico do sildenafil na capacidade funcional, porém indica que talvez algum grau de melhora possa ser esperado agudamente em pacientes com IC (24). Mais recentemente, Hirata e colaboradores exploraram o potencial efeito hemodinâmico do sildenafil em pacientes com IC também em um estudo agudo. Estes autores demonstraram que vários parâmetros ecocardiográficos melhoraram agudamente em 60 minutos após a administração de 50 mg de sildenafil. De forma geral parece que a melhora do débito cardíaco se deve à redução da pós-carga ventricular esquerda determinada pela resistência periférica, da rigidez aórtica e de grandes vasos e da onda de reflexão de vasos periféricos – este perfil favorável poderia estar envolvido na melhora funcional observada com o uso de sildenafil (25). Portanto estes dois estudos demonstram efeitos benéficos agudos do sildenafil na capacidade funcional e na *performance* cardíaca em pacientes com IC.

Nosso estudo adiciona uma informação nova em relação ao uso do sildenafil em IC por explorar seu efeito após uso de 50 mg três vezes ao dia durante quatro semanas em um estudo duplo-cego controlado por placebo. Nós observamos um aumento de 13% no VO_2 de pico no grupo sildenafil, que foi significativamente diferente do grupo placebo. A magnitude deste achado é comparável com as intervenções tradicionais em IC, tais como o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina que aumentam o VO_2 de pico em torno de 10 a 20% (26,27). Também se sabe que um programa de reabilitação cardíaca de exercício de oito a doze semanas é capaz de melhorar capacidade funcional em dimensão similar (28). É importante mencionar que, com o passar dos anos, o valor prognóstico do VO_2 de pico tem sido confirmado em várias coortes de insuficiência cardíaca, incluindo àquelas representativas da prática clínica contemporânea (29). Além disso, as diretrizes atuais recomendam a medida deste parâmetro para a seleção de candidatos para transplante cardíaco (30). Interessante que no presente estudo o incremento na capacidade funcional foi demonstrado na vigência do tratamento medicamentoso otimizado para IC. Considerando

nossos resultados do VO_2 de pico em quatro semanas, pode-se especular que a estratégia de combinar o uso de sildenafil com um programa de exercício aeróbico poderia aumentar a magnitude do efeito na capacidade funcional, e, como consequência, teoricamente melhorar o prognóstico do paciente.

A inibição da fosfodiesterase tipo 5 pelo sildenafil aumenta a disponibilidade de óxido nítrico, sabidamente reduzida na IC (9), possivelmente tenha um efeito benéfico direto na função do miócito (31) e/ou na mediação da melhora na função vascular (14). De fato estes são dois componentes centrais na determinação da capacidade cardíaca ao exercício; combinações de piora nestes dois componentes coexistem em graus variados nos pacientes com IC (3). Adicionalmente, recentemente foi demonstrado que a fraqueza de musculatura inspiratória contribui para a piora da capacidade funcional na IC (16). Os efeitos benéficos do sildenafil na capacidade funcional podem ser derivados do aumento do conteúdo do óxido nítrico, que no nosso caso parece ter tido poder suficiente para extrair efeitos positivos mesmo em um grupo de pacientes altamente bem tratados. De fato, nossos pacientes eram acompanhados em uma clínica multidisciplinar especializada de insuficiência cardíaca, mais de 80% deles estavam recebendo doses alvos de inibidores da ECA e beta-bloqueadores. O sildenafil, portanto, pode ser útil em adição à terapia padrão otimizada para IC, melhorando a capacidade funcional com o uso crônico.

Tem sido crescente o uso do sildenafil para tratar hipertensão pulmonar devido aos seus efeitos bem estabelecidos em reduzir a pressão na artéria pulmonar associados ao efeito benéfico sustentado na capacidade funcional (13,32). Evidências sólidas indicam que na hipertensão pulmonar existe uma quantidade muito limitada de óxido nítrico vascular no endotélio pulmonar, prejudicando assim a vasodilatação endotélio-dependente (33). A via do óxido nítrico está de fato alterada na hipertensão pulmonar assim como existe um aumento da enzima fosfodiesterase tipo 5 que degrada o segundo mensageiro do óxido nítrico, o

monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), reduzindo assim os efeitos favoráveis no tônus vascular (33). O sildenafil aumenta a concentração de GMPc pela inibição da atividade da fosfodiesterase tipo 5 (34). Este desbalanço do óxido nítrico também está presente na hipertensão pulmonar reativa da IC (5).

No contexto da IC com disfunção sistólica severa existe um aumento progressivo na pressão pulmonar e subsequente desenvolvimento de disfunção ventricular direita. Este quadro está associado a uma limitação da capacidade funcional e a um pior prognóstico (5). Enquanto repetidos estudos reforçam o uso do sildenafil no manejo da hipertensão arterial pulmonar primária, o seu uso na hipertensão pulmonar secundária a IC permanece ainda não explorado.

Poucos estudos têm focado o efeito agudo do sildenafil associado com óxido nítrico inalado. Em um estudo agudo com avaliação hemodinâmica invasiva, Lepore e colaboradores demonstraram que o sildenafil, o óxido nítrico e a combinação de ambos produzem efeitos positivos e sinérgicos em termos de redução da PSAP e aumento do débito cardíaco em pacientes com IC e hipertensão pulmonar (35). Neste estudo aberto de avaliação farmacológica e hemodinâmica, os autores descrevem uma redução média de 12% na pressão sistólica da artéria pulmonar em 60 minutos após 50 mg de sildenafil. Em um estudo similar, Guazzi e colaboradores demonstraram uma redução mais expressiva nos valores da PSAP (em torno de 20%), porém não se observou alteração no débito cardíaco (15). Diferentemente desses poucos estudos neste contexto, nós exploramos este efeito tanto em 60 minutos após a administração de 50 mg de sildenafil como também com uso continuado de três vezes ao dia por quatro semanas. Primeiramente, de fato demonstramos uma redução consistente de 18% na PSAP agudamente. Isto está de acordo com estudos de hipertensão pulmonar com ou sem IC associada. O fato novo está na manutenção e maior redução observada de forma tardia.

Vários mecanismos podem estar envolvidos nesta resposta observada na capacidade funcional e hipertensão pulmonar em IC. Um efeito direto do sildenafil na função cardíaca, melhorando a *performance* cardíaca e daí reduzindo a pressão pulmonar não pode ser excluído (31). Efeitos anti-apoptóticos, anti-proliferativos e anti-hipertróficos têm sido descritos com o uso de sildenafil, pelo menos em modelos animais (36-39). Nosso estudo clínico não é capaz de responder estas questões relacionadas aos mecanismos envolvidos neste nível, embora tenhamos explorado que o efeito benéfico esperado no endotélio vascular poderia em parte estar associado com a melhora na capacidade funcional e na hipertensão pulmonar.

Previamente, diferentes estudos exploraram o efeito benéfico do sildenafil na função endotelial vascular, em diferentes situações clínicas (14,15), quase exclusivamente em experimentos agudos. Particularmente, a disfunção endotelial é uma característica comum na IC, com implicações prognósticas (7,8). É concebível que os meios que melhoram a função vascular possam estar associados com melhora hemodinâmica, incluindo redução da resistência vascular e, portanto, afetando positivamente a capacidade funcional e a hipertensão pulmonar em IC.

Com relação à avaliação de função endotelial, nossos dados apontam para uma melhora de seu perfil, embora sem diferença estatística significativa. No entanto é preciso levar em consideração plausibilidade biológica ao se analisar resultados de estudos ao se tecer comentários e especulações. Os dados da pletismografia e da ecografia vascular apresentaram um aumento entre 10 e 2%, respectivamente, na vasodilatação endotélio-dependente. Comparado com estudos prévios de avaliação aguda, a resposta observada no presente estudo foi em geral menos exuberante, embora positiva. A principal diferença entre o nosso estudo e os demais está no fato de que nós não suspendemos as medicações para IC 12 horas ou algum tempo antes das avaliações vasculares. Isto pode ser importante, pois a

quase totalidade dos pacientes estavam em uso de inibidores da ECA que tem efeito de estabilização endotelial bem descrito (40). Particularmente, Katz e colaboradores recentemente demonstraram em estudo agudo que tanto o sildenafil quanto o ramipril não somente melhoram a DMF isoladamente em pacientes com IC, mas também têm efeito aditivo após quatro horas, indicando que o efeito benéfico endotelial desses agentes pode ocorrer por diferentes mecanismos complementares. No entanto, neste estudo, a medicação usual para IC foi suspensa 72 horas antes (41).

Limitações do estudo - Este é um estudo com uma amostra pequena, envolvendo pacientes com leve a moderada incapacidade funcional. O sildenafil foi extremamente bem tolerado nestes pacientes. Não se sabe se o benefício do sildenafil pode ser demonstrado também em pacientes com estado clínico mais avançado nem se a tolerância é similar. Além disso, nós decidimos não suspender as medicações antes dos experimentos. Isto pode ter obscurecido o potencial efeito vascular do sildenafil, porém a nossa intenção era testar o efeito do sildenafil em adição à terapia otimizada para IC.

Conclusões - Em conclusão, este estudo soma uma informação nova do papel do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, na melhora da capacidade funcional e na concomitante redução sustentada nos níveis de hipertensão pulmonar secundária à IC seguindo um protocolo de quatro semanas. Estes dados necessitam de mais ensaios clínicos envolvendo maior número de pacientes para definir melhor o papel clínico da inibição da fosfodiesterase tipo 5 em desfechos duros na IC.

REFERÊNCIAS

1. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure – substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Failure* 2001;3:463-8.
2. Piña IL, Ortiz J. Exercise in heart failure. In: Man DL. *Heart Failure: a companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2004;753-63.
3. Florea VG, Mareyev VY, Achilov AA, et al. Central and peripheral components of chronic heart failure: determinants of exercise tolerance. *Int J Cardiol* 1999;70:51-6.
4. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802-6.
5. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure – The role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
6. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:918-25.
7. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310-4.
8. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, et al. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994;128:1164-9.
9. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, et al. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993;88:55-61.

10. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, et al. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994;90:2285-90.
11. Halcox JPJ, Nour KRA, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
12. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol* 2005;96:29M-31M.
13. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension (for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension “SUPER” Study Group). *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
14. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. 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.
15. Guazzi M, Tumminello G, Marco FD, et al. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339-48.
16. Dall’ago P, Chiappa G, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:757-63.
17. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, Clausell N. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2004;20:697-702.

18. Abramson SV, Burke JB, Pauletto FJ, et al. Use of multiple views in the echocardiographic assessment of pulmonary artery systolic pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:55-60.
19. Playford DA, Watts GF. Non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988;25:640-3.
20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
21. Mancini DM, Lang CC. Alterations in pulmonary and diaphragmatic function in heart failure. In: Man DL. *Heart failure: a companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Philadelphia; Saunders, 2004;304-5.
22. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
23. Mikhail G, Prasad SK, Li W, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart Journal* 2004;25:431-6.
24. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. *Circulation* 2002;106:1097-1103.
25. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, et al. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1436-40.
26. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.

27. Guazzi M, Palermo P, Pontone G, et al. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1038-43.
28. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ* 2004;328:189–92.
29. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Hear J*. 2000;139:78-84.
30. Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy BJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40: 1531-1540.
31. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T, et al. Sildenafil inhibits β -adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation* 2005;112:2642-9.
32. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-9.
33. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
34. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S-72S.
35. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:1647-53.

36. Hassan MAH, Ketat A. Sildenafil citrate increases myocardial cGMP content in rat heart, decreases its hypertrophic response to isoproterenol and decreases myocardial leak of creatine kinase and troponin T. *BMC Pharmacology* 2005;5:1-7.
37. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11:214-22.
38. Fisher PW, Salloum F, Das A, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation* 2005;111:1601-10.
39. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-8.
40. Savoia C, Schiffrin EL. Inhibition of the renin angiotensin system: implications for the endothelium. *Curr Diab Res* 2006;6:274-8.
41. Hryniewicz K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure. *Clinical Science* 2005;108:331–338.

Anexos

ANEXO 1 – Termos de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO (MULHERES)

A senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o efeito de uma medicação nos seus vasos sanguíneos. Esta medicação é o sildenafil (com nome comercial de Viagra), que é usada na impotência sexual masculina, mas como ela tem efeito nos vasos sanguíneos pode ter benefício na sua doença também. Esta medicação pode, em alguns casos, causar alguns efeitos não desejados como, por exemplo, dor de cabeça, rubor, congestão nasal e desconforto gástrico. Estes efeitos adversos são leves e transitórios. Caso sejam mais intensos, a medicação será suspensa e a senhora receberá todo o atendimento médico necessário. Nesta pesquisa, a senhora poderá receber esta medicação ou receber uma cápsula semelhante que não contém a medicação (um placebo). A senhora usará esta medicação ou placebo por 1 mês, sendo suspensa após esse período. Para avaliar o efeito dessa medicação nos vasos sanguíneos, serão realizados dois exames que avaliam diretamente o fluxo de sangue nos vasos da superfície do seu braço. Para esses dois exames a senhora precisará ficar deitada por mais ou menos 1 hora para realização de cada exame e sentirá um aperto e formigamento no braço e mão devido ao aparelho de pressão que ficará inflado por 3-5 minutos no seu braço. Se a senhora tiver condições de caminhar, também será realizado um exame na esteira onde a senhora vai respirar através de uma máscara para avaliar melhor a sua capacidade física e o gasto de oxigênio. A senhora poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, mesmo após ter começado, e isso não vai lhe trazer nenhum prejuízo à continuidade da assistência prestada pela equipe de saúde deste hospital. Todos os resultados destes exames serão utilizados cientificamente resguardando o anonimato dos participantes conforme normas éticas em pesquisa.

Não haverá despesas pessoais para a senhora em qualquer fase desta pesquisa, incluindo exames e consultas. Haverá ressarcimento de gastos com passagens e não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

PACIENTE OU RESPONSÁVEL DATA:

Pesquisadora responsável:	ALICE BEHLING	Telefone: 99144816
Professora responsável:	NADINE CLAUSELL	Telefone: 21018344

TERMO DE CONSENTIMENTO (HOMENS)

O senhor está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o efeito de uma medicação nos seus vasos sanguíneos. Esta medicação é o sildenafil (com nome comercial de Viagra), que é usada na impotência sexual masculina, mas como ela tem efeito nos vasos sanguíneos pode ter benefício na sua doença também. Esta medicação pode, em alguns casos, causar alguns efeitos não desejados como, por exemplo, dor de cabeça, rubor, congestão nasal e desconforto gástrico. Estes efeitos adversos são leves e transitórios. Caso sejam mais intensos, a medicação será suspensa e o senhor receberá todo o atendimento médico necessário. Raramente poderá ocorrer alguma ereção durante o período em que o senhor estiver usando. Nesta pesquisa, o senhor poderá receber esta medicação ou receber uma cápsula semelhante que não contém a medicação (um placebo). O senhor usará esta medicação ou placebo por 1 mês, sendo suspensa após esse período. Para avaliar o efeito dessa medicação nos vasos sanguíneos, serão realizados dois exames que avaliam diretamente o fluxo de sangue nos vasos da superfície do seu braço. Para esses dois exames o senhor precisará ficar deitado por mais ou menos 1 hora para realização de cada exame e sentirá um aperto e formigamento no braço e mão devido ao aparelho de pressão que ficará inflado por 3-5 minutos no seu braço. Se o senhor tiver condições de caminhar, também será realizado um exame na esteira onde o senhor vai respirar através de uma máscara para avaliar melhor a sua capacidade física e o gasto de oxigênio. O senhor poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, mesmo após ter começado, e isso não vai lhe trazer nenhum prejuízo à continuidade da assistência prestada pela equipe de saúde deste hospital. Todos os resultados destes exames serão utilizados cientificamente resguardando o anonimato dos participantes conforme normas éticas em pesquisa.

Não haverá despesas pessoais para o senhor em qualquer fase desta pesquisa, incluindo exames e consultas. Haverá ressarcimento de gastos com passagens e não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

PACIENTE OU RESPONSÁVEL DATA:

Pesquisadora responsável: ALICE BEHLING Telefone: 99144816
Professora responsável: NADINE CLAUSELL Telefone: 21018344

ANEXO 2 – Ficha de Avaliação Clínica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Nome: _____ Prontuário: _____
- Data de nascimento: _____ Sexo: _____ Raça: _____ Telefone: _____
- Etiologia: _____
- Classe funcional - Inicial: _____ Final: _____
- Peso - Inicial: _____ Final: _____
- Comorbidades: _____
- Medicações em uso _____

Medicação	Dose e horário
Furosemida	
Digoxina	
Metoprolol/Carvedilol	
Enalapril/Captopril	
Espironolactona	
Amiodarona	
Outras 1	
Outras 2	

EXAME FÍSICO

- TA: _____ FC: _____
- Aparelho Cardiovascular: _____
- Ausculta Pulmonar: _____
- Turgência jugular: _____ Edema MIs: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Crítérios de inclusão	✓
IC classe funcional I-III estável nos últimos 2 meses	
FE ≤ 40%	
Idade > de 20 anos	

Crítérios de exclusão	✓
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg	
FC < 50 bpm	
Uso de anticoagulação oral	
ACFA	
História de intolerância ao sildenafil	
Síndrome coronariana aguda	
AVE nos últimos 12 meses	
Cirurgia cardíaca nos últimos 12 meses	

ANEXO 3 – Ficha de Pletismografia

PLETISMOGRAFIA (Basal)

- Nome:
- Data:

PROTOCOLO (BASAL)

Hora do exame:

Hora da última refeição:

Perímetro do braço:

Strain-Gauge:

BASAL

- Repouso de 20 minutos
- TA: FC:
- Colocação dos manguitos
- Registro basal de 2 minutos (6 curvas)

medida	mL/100mL/min
1º	
2º	
3º	
4º	
5º	
6º	
MÉDIA	

- TA:

HIPEREMIA (5 minutos)

- TA:
- Registro de 1 minuto (3 curvas)

medida	mL/100mL/min
1º	
2º	
3º	
MÉDIA	

- TA:

$\Delta =$

$\Delta =$ valor da primeira medida da hiperemia – média das medidas basais

PLETISMOGRAFIA (60 minutos)

Hora do exame:

Hora da medicação (primeira dose):

BASAL

- Repouso de 20 minutos
- TA: FC:
- Colocação dos manguitos
- Registro basal de 2 minutos (6 curvas)

medida	mL/100mL/min
1º	
2º	
3º	
4º	
5º	
6º	
MÉDIA	

- TA:

HIPEREMIA (5 minutos)

- TA:
- Registro de 1 minuto (3 curvas)

medida	mL/100mL/min
1º	
2º	
3º	
MÉDIA	

- TA:

$\Delta =$

$\Delta =$ valor da primeira medida da hiperemia – média das medidas basais

PLETISMOGRAFIA (quatro semanas)

Data: _____ Dias de uso da medicação: _____

Horas após a última dose: _____

Hora do exame: _____

Hora da última refeição: _____

BASAL

- Repouso de 20 minutos
- TA: _____ FC: _____
- Colocação dos manguitos
- Registro basal de 2 minutos (6 curvas)

medida	mL/100mL/min
1°	
2°	
3°	
4°	
5°	
6°	
MÉDIA	

- TA: _____

HIPEREMIA (5 minutos)

- TA: _____
- Registro de 1 minuto (3 curvas)

medida	mL/100mL/min
1°	
2°	
3°	
MÉDIA	

- TA: _____

 $\Delta =$ $\Delta =$ valor da primeira medida da hiperemia – média das medidas basais

ANEXO 4 – Ficha de Ecografia Vascular

ECOVASCULAR (Basal)

Nome:

Basal

Data: Hora do exame:

TA:

DIÂMETRO EM (MM)	BASAL (1)			PÓS-OCCLUSÃO 5' (90'') ANTE-BRAÇO		
Primeira						
Segunda						
Terceira						
Média						

% DMF = diferença absoluta (pós-hiperemia – basal) / basal x 100

ECOVASCULAR (60 minutos ou fase aguda)

Data: Hora do exame:

TA:

Hora do uso da medicação (primeira dose):

DIÂMETRO EM (MM)	BASAL (1)			PÓS-OCCLUSÃO 5' (90'') ANTE-BRAÇO		
Primeira						
Segunda						
Terceira						
Média						

$$\% \text{ DMF} = \text{diferença absoluta (pós-hiperemia - basal)} / \text{basal} \times 100$$

ECOVASCULAR (quatro semanas)

Data: Hora do exame:

TA:

Tempo após a última dose:

Dias de uso da medicação:

DIÂMETRO EM (MM)	BASAL (1)			PÓS-OCCLUSÃO 5' (90'') ANTE-BRAÇO		
Primeira						
Segunda						
Terceira						
Média						

$$\% \text{ DMF} = \text{diferença absoluta (pós-hiperemia - basal)} / \text{basal} \times 100$$

ANEXO 5 – Ficha da Estimativa da Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) por Ecocardiograma

Nome:

ECOCARDIOGRAMA (Basal)

Data: Hora do exame:

Gradiente VD/AD	
VCI	
PSAP	
Grau de IT	

ECOCARDIOGRAMA (60 minutos ou fase aguda)

Data: Hora do exame:

Hora do uso da medicação (primeira dose):

Gradiente VD/AD	
VCI	
PSAP	
Grau de IT	

ECOCARDIOGRAMA (quatro semanas)

Data: Hora do exame:

Tempo após a última dose:

Dias de uso da medicação:

Gradiente VD/AD	
VCI	
PSAP	
Grau de IT	

ANEXO 6 – Ficha de Ergoespiometria**ERGOESPIROMETRIA (Basal)**

Nome:

Data:

VO₂ de pico:

R:

ERGOESPIROMETRIA (quatro semanas)

Nome:

Data:

VO₂ de pico:

R: