

## Uso do Sildenafil no Tratamento da Miocardiopatia não Compactada em Criança

*Sildenafil for Noncompaction Cardiomyopathy Treatment in a Child: Case Report*

Ana Carolina Costa Redondo<sup>1</sup>, Gabriela Fuenmayor<sup>1</sup>, Karen Saori Shiraishi<sup>1</sup>, Simone Rolim F Fontes<sup>1</sup>, Patrícia Figueiredo Elias<sup>1</sup>, Rogerio Souza<sup>1,2</sup>, Ieda Biscegli Jatene<sup>1</sup>

Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio<sup>1</sup>; Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Introdução

A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) ocorre quando há incapacidade do coração em manter a demanda metabólica basal frente à pressão venosa fisiológica. Na população pediátrica, corresponde a uma entidade complexa de múltiplas etiologias, a depender da faixa etária avaliada, e ocorre principalmente se associada a malformações estruturais congênitas, cardiomiopatias ou secundária a eventos arritmogênicos, infecciosos, isquêmicos, tóxicos ou infiltrativos<sup>1</sup>.

A incidência da ICC em crianças também varia conforme a condição de base. Estima-se que pacientes com defeitos cardíacos congênitos apresentem incidência de ICC entre 15 a 25% na evolução clínica. Enquanto isso, em corações estruturalmente normais, a miocardiopatia é o principal fator associado à ICC, com incidência descrita de 40% de ICC nesses pacientes<sup>1</sup>.

A miocardiopatia não compactada isolada é uma doença rara, com incidência na população geral de 0,014 a 1,3%. Provavelmente, seu desenvolvimento se dá em razão de falha da compactação do miocárdio entre a 5ª e 8ª semanas de vida embrionária, levando à persistência de trabeculações e recessos profundos, que se comunicam com a cavidade ventricular e geram espessamento do miocárdio em duas camadas distintas (compactado e não compactado). Descrita inicialmente na população pediátrica ou em conjunto com cardiopatia congênita, também acomete pacientes adultos que não apresentam outra doença cardíaca<sup>2,3</sup>.

Postula-se que essa falha sobre a regressão dos sinusoides embrionários possa ocorrer devido às pressões muito elevadas a que os ventrículos são submetidos nesse período do desenvolvimento, mas o aspecto genético, descrito na literatura, ressalta a relação da doença com diferentes genes, como a mutação no gene G4.5 em famílias com miocardiopatia não compactada grave infantil, mutação P121L, CYPHER/ZASP, E101K e num locus contendo o gene da doença no cromossomo 11p15<sup>3</sup>.

### Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Cardiomiopatia dilatada / complicações; Inibidores de fosfodiesterase.

Correspondência: Ieda Biscegli Jatene •

Rua Des. Eliseu Guilherme, 123, CEP 04004-020 Paraíso, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: ijatene@hcor.com.br

Artigo recebido em 05/02/13; revisado em 02/07/13; aceito em 02/07/13.

DOI: 10.5935/abc.20140024

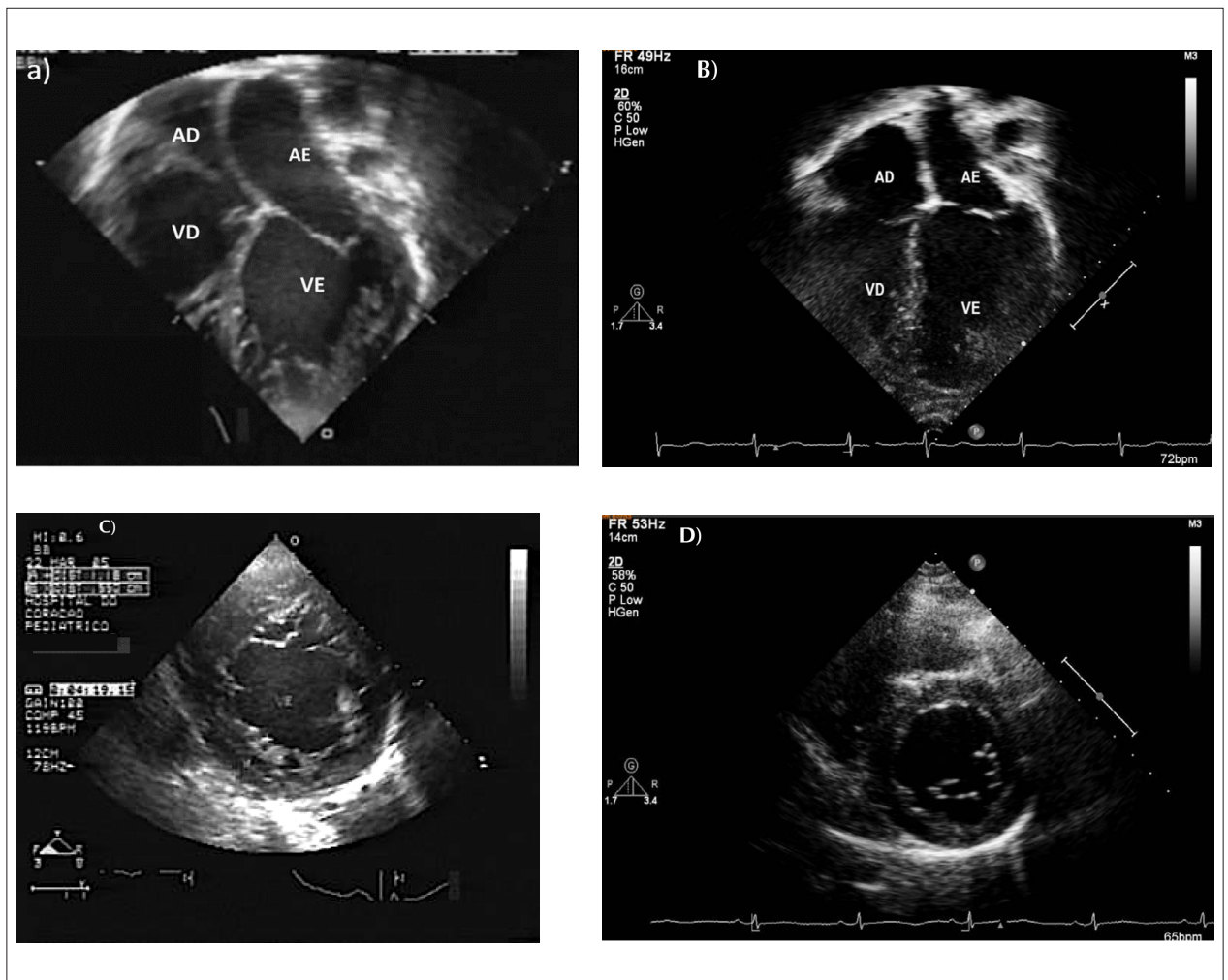
Pacientes com miocardiopatia não compactada apresentam, como principais complicações, tromboembolismo pulmonar, arritmias e ICC<sup>3</sup>. Além do tratamento habitual da ICC, novas classes de medicamentos têm sido estudadas ao longo dos últimos anos, entre elas os inibidores da Fosfodiesterase do Tipo 5 (PDE-5)<sup>4</sup>. Com o uso corrente para o tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial pulmonar, sua utilização no tratamento da ICC passou a ser estudada após se ter demonstrado maior expressão de PDE-5 nos miócitos e células musculares vasculares, bem como marcadores de estresse oxidativo em pacientes com ICC, interrogando se o uso dos inibidores de PDE-5 poderia ter papel nessa situação clínica<sup>5</sup>.

Relatamos aqui, pela primeira vez, a evolução clínica e laboratorial de um paciente portador de miocardiopatia não compactada, após uso de sildenafil (inibidor da PDE-5), em associação ao tratamento habitual.

### Relato do Caso

Trata-se de paciente masculino, previamente hígido, admitido aos 6 anos de idade com quadro clínico compatível com ICC. Na investigação clínica, foram descartadas causas de ICC secundária a processos infecciosos, arritmogênicos, infiltrativos, tóxicos, isquêmicos ou doenças neuromusculares. A dosagem sérica de Peptídeo Natriurético do Tipo B (BNP) foi de 641 pg/mL e o ecocardiograma constatou fração de ejeção de Ventrículo Esquerdo (VE) de 19,1%, disfunção sistólica biventricular importante e disfunção diastólica do VE, além de dilatação importante do VE e discreta do átrio esquerdo. Foi observada, ainda, presença de trabeculações profundas, que se comunicavam com a cavidade livre do VE, com relação entre a área não compactada e a compactada de 3,2:1, e sem malformação estrutural, firmando o diagnóstico de miocardiopatia bilateral do tipo miocárdio não compactado (Figura 1). Iniciou-se tratamento medicamentoso com Inibidor de Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), diuréticos e carvedilol.

Após 1 ano de seguimento clínico e tratamento farmacológico otimizado (diuréticos, IECA e betabloqueador), o paciente evoluiu com piora dos sintomas e classe funcional, necessitando de nova internação. O seguimento ecocardiográfico demonstrou persistência de cardiomiopatia dilatada de importante repercussão hemodinâmica, com insuficiência tricúspide moderada e discreta insuficiência mitral. Frente ao diagnóstico e à evolução clínica desfavorável, indicou-se a avaliação visando ao transplante cardíaco. Nessa época, realizou estudo hemodinâmico que demonstrou miocardiopatia por ventrículos não compactados com miocárdio esponjoso, angiografia capilar normal e pressão capilar média de 25 mmHg.



**Figura 1** - Estudo ecocardiográfico realizado aos 6 anos de idade mostrando dilatação das câmaras esquerdas, com aspecto esponjoso do ventrículo esquerdo e relação entre miocárdio não compactado e compactado igual a 3,2:1, em projeção de eixo longo (A) e eixo curto (C), e após 7 anos de tratamento clínico medicamentoso (B e D).

Como terapia de resgate, foi indicado, nesse momento, o uso do sildenafil na dose de 2 mg/kg/dia enquanto aguardava doador. O seguimento trimestral clínico e de imagem mostrou melhora progressiva, com normalização da função ventricular, dos níveis séricos de BNP e da sintomatologia (Tabela 1). Com essa evolução, o paciente foi retirado da fila de transplante cardíaco, seguindo com boa Qualidade de Vida.

## Discussão

Relatamos, pela primeira vez, o caso de um paciente escolar, portador de miocardiopatia não compactada, com disfunção miocárdica refratária ao tratamento clínico convencional e que obteve melhora significativa dos parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem após associação de um inibidor da PDE-5 (sildenafil) ao tratamento medicamentoso de base.

A miocardiopatia não compactada foi descrita inicialmente em 1932, em necropsia, e corresponde a uma doença heterogênea

com prognóstico reservado. O tratamento baseia-se na evolução para insuficiência cardíaca sistólica, na presença de fenômenos tromboembólicos ou de arritmias secundárias ao acometimento ventricular esquerdo. O miocárdio não compactado isolado pode ser identificado desde a infância até a vida adulta, ocorrendo em ambos os gêneros<sup>6</sup>.

O prognóstico é extremamente variável, sendo as complicações consideravelmente menos frequentes na faixa etária pediátrica<sup>7</sup>. Numa série de casos de adultos, em torno de 60% sofreram morte súbita ou foram submetidos a transplante cardíaco num prazo de 6 anos após o diagnóstico<sup>1</sup>. De forma semelhante, em outra série de casos, 47% de 34 adultos com miocardiopatia não compactada isolada tiveram o mesmo desfecho num período de seguimento de  $44 \pm 39$  meses<sup>2</sup>.

A PDE-5 é uma enzima com especificidade para catalisar a hidrólise do GMPc presente em diversos tecidos, atuando no metabolismo do óxido nítrico intracelular. Sua inibição favorece a vasodilatação, via permanência

## Relato de Caso

**Tabela 1 - Evolução do seguimento após associação do sildenafil. Descrição evolutiva de parâmetros clínico, laboratorial e ecocardiográfico antes e após introdução do sildenafil no tratamento medicamentoso**

	Antes do sildenafil	Durante administração do sildenafil	Depois da administração do sildenafil
FC (bpm)	100	80	79
SATO <sub>2</sub> (%)	90	99	99
Classe funcional	III	II	I
VD (mm)	23	19,1	14,7
VDF VE (mL/m <sup>2</sup> )	208	122	95
VSF VE (mL/m <sup>2</sup> )	168	51,6	48,7
FE VE (%)	19	32-43	60
BNP (pg/mL)	641	15	42

FC (bpm): frequência cardíaca (batidas por minuto); SATO<sub>2</sub>: saturação do oxigênio; VD: ventrículo direito; VDF VE: volume diastólico final de ventrículo esquerdo; VSF VE: volume sistólico final de ventrículo esquerdo; FE VE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

do GMPc intracelular<sup>8</sup>. Entretanto, na disfunção cardíaca, o efeito benéfico do uso de inibidores da PDE-5 parece estar relacionado ao desvio da cascata e ao aumento da produção de AMPc, com aumento do cálcio intracelular e melhora da contratilidade<sup>5</sup>. Esse efeito ainda foi relacionado à preservação da função ventricular esquerda e à diminuição da fibrose, da apoptose e da hipertrofia ventricular esquerda, por meio da inibição da via RhoA/Rhokinase. Essa é a via fisiopatológica associada à aterosclerose, hipertrofia cardíaca e remodelação pós-infarto<sup>8</sup>.

O sildenafil é um inibidor seletivo da PDE-5 inicialmente empregado para o tratamento de disfunção erétil que apresenta potenciais aplicações não urológicas<sup>4</sup>. Segundo Freitas Jr. e cols.<sup>9</sup>, a administração aguda de sildenafil e de nitroprussiato de sódio esteve associada ao remodelamento cardíaco reverso, com redução das câmaras cardíacas direitas e melhora da função cardíaca biventricular<sup>9</sup>. Observou-se que o uso de sildenafil melhora a captação de oxigênio, o índice cardíaco, a depressão e a qualidade de vida, bem como reduz a rigidez aórtica e a resistência vascular sistêmica em pacientes com ICC. Bocchi e cols.<sup>5</sup> demonstraram que, no exercício, o uso do sildenafil melhorou a capacidade física, a atenuação do aumento da frequência cardíaca e sua redução no período de recuperação, durante teste ergométrico em esteira<sup>5</sup>. Enquanto isso, Gómez-Sánchez e cols.<sup>10</sup> e Freitas Jr e cols.<sup>9</sup> demonstraram que uma única dose de 100 mg de sildenafil sublingual foi eficaz e segura na redução da pressão pulmonar e de suas variáveis durante o teste de reatividade vascular pré-transplante cardíaco, evidenciando que, além da redução significativa da pressão sistólica da artéria pulmonar e das resistências pulmonar e sistêmica, houve aumento do débito cardíaco e mínimas repercussões sobre a circulação sistêmica<sup>9,10</sup>.

A utilização do sildenafil não está liberado para uso rotineiro em população pediátrica, exceto para o

tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Contudo, a ausência de terapias outras que pudessem contribuir para melhora da classe funcional e reversão da insuficiência cardíaca motivou o uso *off label*.

Embora maiores extrapolações não possam ser feitas com base em um único relato de caso, nosso trabalho sugere que o uso de sildenafil possa ter papel importante para o tratamento da ICC na população pediátrica, mesmo na ausência de hipertensão arterial pulmonar, ressaltando a necessidade de estudos desenhados para tal fim, nessa população específica.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fontes SRF, Elias PF, Souza R, Jatene IB. Obtenção de dados: Redondo ACC, Fuenmayor G, Shiraishi KS, Fontes SRF, Elias PF. Análise e interpretação dos dados: Redondo ACC, Fuenmayor G, Shiraishi KS. Análise estatística: Redondo ACC, Fuenmayor G, Shiraishi KS, Souza R. Redação do manuscrito: Redondo ACC, Fuenmayor G, Souza R. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Redondo ACC, Fuenmayor G, Fontes SRF, Elias PF, Souza R, Jatene IB.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

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

## Referências

1. Madriago E, Silberback M. Heart failure in infants and children. *Pediatr Rev.* 2010;31(1):4-12. Erratum in *Pediatr Rev.* 2010;31(4):158.
2. Zambrano E, Marshalko SJ, Jaffe C, Hui P. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. *Lab Invest.* 2002;82(2):117-22.
3. Rosa LV, Salemi VM, Alexandre LM, Mady C. Noncompaction cardiomyopathy - a current view. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):e13-9.
4. Kukreja RC, Salloum FN, Das A, Koka S, Ockaili RA, Xi L. Emerging new uses of phosphodiesterase-5 inhibitors in cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16(4):e30-5.
5. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study, followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation.* 2002;106(9):1097-103.
6. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):493-500.
7. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):233-40.
8. Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, Stecher VJ, Kloner RA. Cardiac uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):9-15.
9. Freitas AF Jr, Bacal F, Oliveira Júnior Jde L, Fiorelli AI, Santos RH, Moreira LF, et al. Sildenafil vs. sodium before nitroprusside for the pulmonary hypertension reversibility test before cardiac transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(3):848-56.
10. Angel Gómez-Sánchez M, Saenz De La Calzada C, Escribano Subías P, Francisco Delgado Jiménez J, Lázaro Salvador M, Albarrán González A, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(5):615-7.