

Resolução do “shunt” direita-esquerda após uso do sildenafil como tratamento de hipertensão pulmonar primária*

Resolution of right-to-left shunt after primary pulmonary hypertension treatment with sildenafil

SÉRGIO MARQUES DA SILVA¹, CARLA BASTOS VALERI¹, HUMBERTO BASSIT BOGOSSIAN² (TE SBPT), CARLOS JARDIM¹, SÉRGIO EDUARDO DEMARZO³ (TE SBPT), ROGÉRIO SOUZA⁴ (TE SBPT)

Hipertensão pulmonar primária é uma doença rara, progressiva e com alta mortalidade, cujo tratamento baseia-se em medicações de alto custo e pouco disponíveis em nosso meio. O sildenafil é um vasodilatador de fácil administração por via oral, com indicação primária para disfunção erétil e que recentemente tem sido descrito como opção terapêutica para a hipertensão pulmonar primária. Relata-se o caso de uma paciente de 21 anos com diagnóstico de hipertensão pulmonar primária, que apresentou piora abrupta da saturação de oxigênio, com abertura do forame oval e *shunt* direita-esquerda, evidenciados ao ecocardiograma. Foi introduzido sildenafil na dose de 225mg/dia com melhora progressiva da oxigenação e reversão do *shunt* após 40 dias. Os autores acreditam que o sildenafil seja uma opção no tratamento da hipertensão pulmonar primária, embora estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia ainda sejam necessários. (*J Pneumol* 2003;29(5):305-8)

Descritores – Hipertensão pulmonar/terapia. Vasodilatadores/administração & dosagem.

Primary pulmonary hypertension is a rare, progressive disease with high mortality rates. The treatment of primary pulmonary hypertension is still based on high-cost drugs, not yet available in developing countries. Recently, the use of sildenafil as an alternative drug for primary pulmonary hypertension treatment has been reported. It is reported a case of a 21 year-old female patient with primary pulmonary hypertension, who presented an acute worsening of symptoms and decrease of oxygen saturation. The investigation revealed the existence of a patent oval foramen not previously seen, with right-to-left shunt. Sildenafil treatment was instituted in escalating doses. After 40 days of treatment, the echocardiogram showed resolution of the shunt, concomitant to oxygenation improvement. The authors believe that sildenafil is a feasible alternative for primary pulmonary hypertension treatment, although larger clinical trials are necessary to determine its clinical safety and efficacy.

Key words – Pulmonary hypertension/therapy. Vasodilator agents/administration & dosage.

Veja comentários no Editorial, na página 251

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar primária (HPP) é uma doença rara, que acomete os vasos pulmonares, causando vasoconstrição, remodelamento da parede vascular e trombose *in situ*, o que leva a aumento da pós-carga ventricular direita com insuficiência cardíaca progressiva. A doença tem alta mortalidade, acometendo principalmente adultos jovens (3^a a 4^a décadas), com predomínio do sexo feminino.⁽¹⁾

* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1. Médico da Disciplina de Pneumologia.
2. Médico da Disciplina de Pneumologia. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.
3. Doutor da Disciplina de Pneumologia. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

- GMPc – Monofosfato cíclico de guanosina
- HP – Hipertensão pulmonar
- HPP – Hipertensão pulmonar primária
- PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
- PAPs – Pressão sistólica da artéria pulmonar
- PDE5 – Fosfodiesterase 5
- SatO₂ – Saturação de oxigênio

4. Médico Assistente Doutor, Responsável pelo Grupo de Hipertensão Pulmonar da Disciplina. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Endereço para correspondência – Rua Afonso de Freitas, 556 – 04006-052 – São Paulo, SP. Tel.: (11) 3889-7426; e-mail: rgrsz@uol.com.br

Recebido para publicação em 17/4/03. Aprovado, após revisão, em 27/5/03.

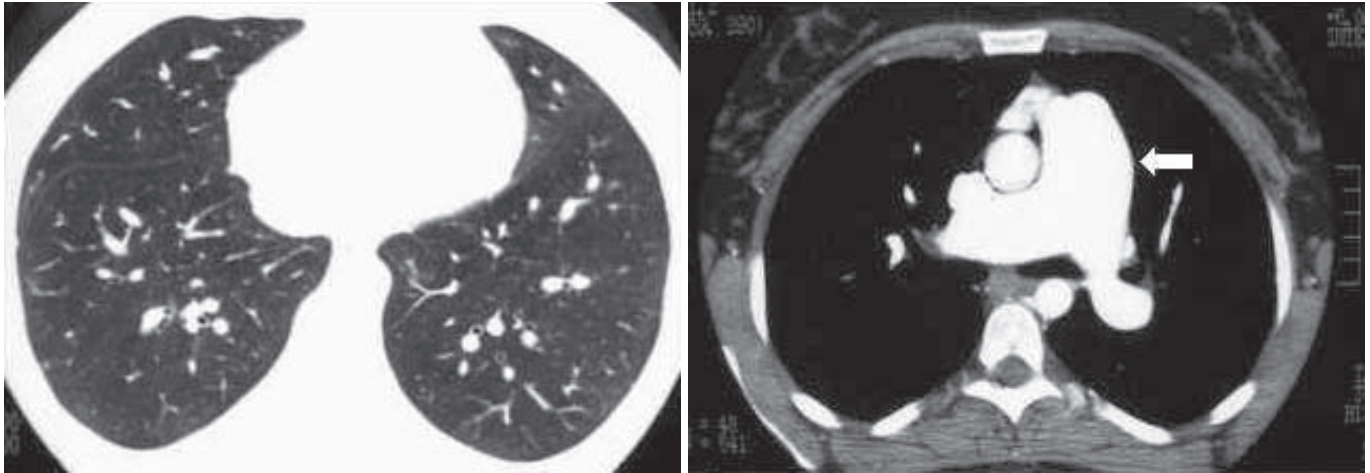


Figura 1 – Tomografia de tórax mostrando sinais de hipertensão pulmonar, sem evidências de trombos: relação artéria/brônquio > 1 e dilatação do tronco da artéria pulmonar > 2,9cm (seta).

O tratamento da HPP é baseado, principalmente, no uso de anticoagulação oral⁽²⁾ associada a vasodilatadores.^(3,4) A realização de um teste hemodinâmico com vasodilatadores de curta duração (prostaciclina, adenosina ou óxido nítrico) para a escolha do vasodilatador a ser utilizado é obrigatória. Esse teste deve ser realizado através de cateterismo cardíaco direito, dada a ausência de métodos não invasivos validados para tal fim. Em cerca de 25% dos pacientes a resposta ao teste é positiva, com diminuição da resistência vascular pulmonar e aumento do débito cardíaco, indicando-se o uso de bloqueadores de canal de cálcio, como terapia vasodilatadora. Nos outros 75% dos pacientes, estaria indicado o uso de outras drogas como o epoprostenol, análogo da prostaciclina para infusão endovenosa contínua, o iloprost, também um análogo da prostaciclina, mas para uso inalatório, ou ainda o bosentan, antagonista não seletivo do receptor da endotelina, de uso oral.⁽⁵⁾ Porém, o acesso a essas drogas é limitado pelo alto custo e reduzida disponibilidade, principalmente nos países com baixa renda *per capita* como o Brasil.

Mais recentemente, o uso do sildenafil, um inibidor da ativação da 5-fosfodiesterase, vem-se mostrando eficaz no controle da HPP, tendo como vantagens o custo, a disponibilidade no mercado e a facilidade posológica.

Relatamos o caso de uma paciente que, após piora significativa, com o aparecimento de comunicação interatrial, iniciou o uso de sildenafil como terapia para o quadro de HPP.

RELATO DO CASO

Um paciente de 18 anos e sexo feminino procurou atendimento médico com quadro de dispnéia aos esforços

moderados e lipotimia há um ano. Apresentava ao exame físico apenas hiperfonese de segunda bulha, sem sopros. O ecocardiograma transtorácico evidenciou aumento de câmaras cardíacas direitas com pressão sistólica de artéria pulmonar (PAPs) de 116mmHg (estimada pelo refluxo tricúspide) e câmaras esquerdas de tamanho e função preservados.

A angiotomografia de tórax não evidenciou trombos ou mesmo alterações intersticiais, mostrando apenas alterações compatíveis com a presença de hipertensão pulmonar (Figura 1). Sorologias para hepatite e HIV foram negativas, assim como a pesquisa de auto-anticorpos. Feito o diagnóstico de hipertensão pulmonar primária, a paciente iniciou anticoagulação oral, tendo-se programado a realização de teste hemodinâmico com vasodilatador.

A paciente apresentou piora súbita da dispnéia, associada a cefaléia intensa e hipoxemia grave (queda da SatO₂ de 95% para 65%, em ar ambiente). Foi internada para tratamento e investigação do fator desencadeante da piora, sendo que o tromboembolismo pulmonar agudo foi excluído por novas cintilografia pulmonar e angiotomografia. Entretanto, o ecocardiograma transtorácico revelou a presença de *shunt* interatrial direito/esquerdo devido à presença de forame oval pérvio, dado esse que era ausente em exame anterior, com manutenção dos níveis pressóricos na artéria pulmonar. Esse achado foi ainda confirmado pelo ecocardiograma transesofágico (Figura 2).

Foi iniciada oxigenoterapia já na internação e, em virtude da piora significativa do quadro clínico, foi introduzido o sildenafil na dose inicial de 25mg a cada oito horas, com aumento diário de 25mg por dose até se atingir 225mg/dia. A paciente apresentou melhora progressiva do quadro de taquipnéia, evoluindo ainda com reversão

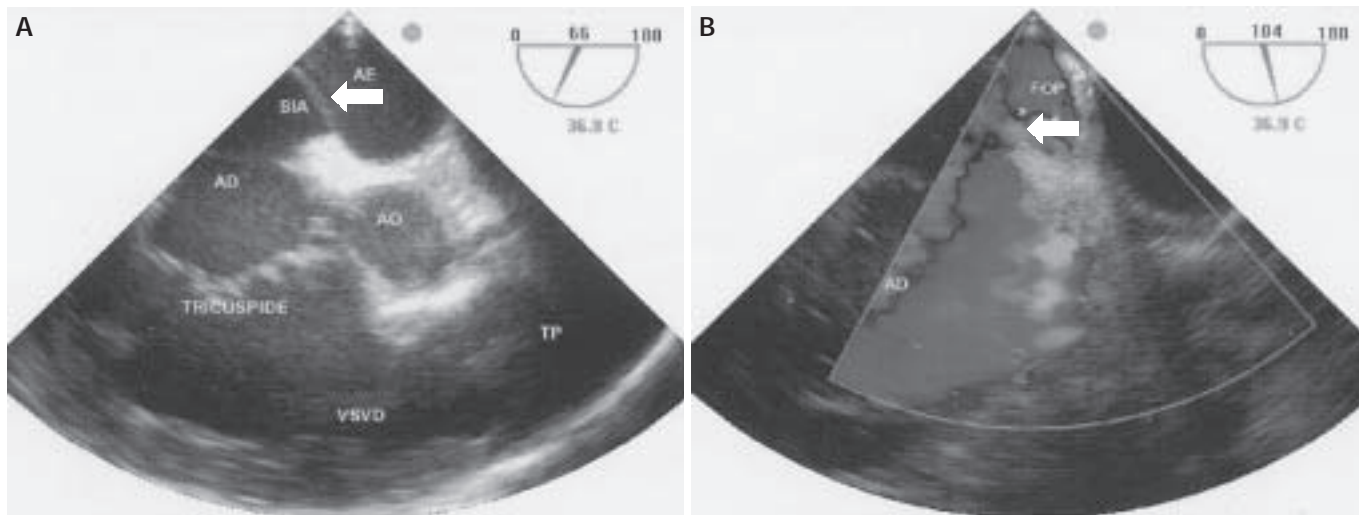


Figura 2 – Ecocardiograma transesofágico. **A)** Presença de dilatação importante de câmaras direitas; a seta mostra o septo interatrial. **B)** Doppler indicando a presença de forame oval pérvio (seta).

parcial da hipoxemia em ar ambiente nos 12 dias de internação hospitalar ($\text{SatO}_2 = 65\%$ e $\text{PaO}_2 = 37\text{mmHg}$ para $\text{SatO}_2 = 88\%$ e $\text{PaO}_2 = 58\text{mmHg}$ em ar ambiente), recebendo alta ainda sob oxigenoterapia.

Após um mês de uso do sildenafil, o ecocardiograma transtorácico evidenciou PAPs inalterada (109mmHg), mas sem evidências de *shunt*, caracterizando o fechamento do forame oval. Houve melhora acentuada e progressiva da hipoxemia nesse período, com SatO_2 de 95% e PaO_2 de 71mmHg em ar ambiente, corroborando o fechamento do *shunt* direita-esquerda (Figura 3). Os níveis de pressão parcial de gás carbônico mantiveram-se dentro dos limites normais durante todo o período.

DISCUSSÃO

A hipertensão pulmonar primária é uma doença rara, com incidência anual de um a dois casos por milhão de pessoas. O diagnóstico é de difícil realização devido à necessidade de excluir todas as causas secundárias de hipertensão pulmonar e à indolência do quadro inicial. A etiologia da doença é desconhecida, mas parece ser resultante de interações anormais de fatores genéticos e ambientais que levariam a uma vasculopatia.^(1,6) O prognóstico é reservado, com sobrevida média estimada de 2,8 anos.

Diversos medicamentos têm sido usados com o objetivo de diminuir a vasoconstrição da microvasculatura pulmonar, com queda significativa da pressão da artéria pulmonar, da resistência vascular pulmonar e atenuação da hipertrofia ventricular direita. Dentre eles, o epoprostenol, o iloprost e o bosentan já apresentaram resultados clínicos significativos.⁽⁵⁾

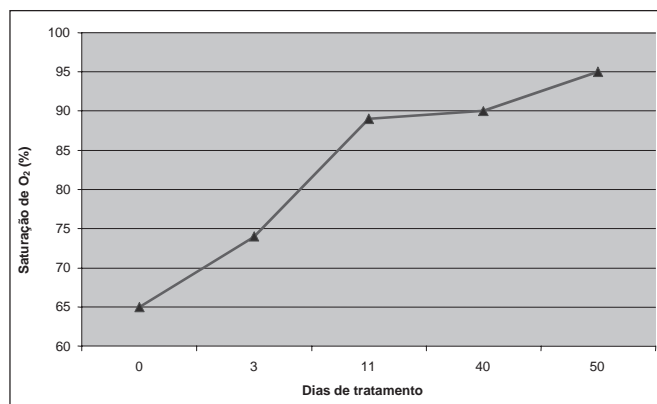


Figura 3 – Comportamento da saturação de oxigênio, em ar ambiente, após o tratamento com sildenafil

O grande problema em nosso meio, porém, é a indisponibilidade de tais medicações, por vários motivos, entre eles o alto custo das drogas e a dificuldade de administração (no caso das apresentações endovenosa e inalatória dos análogos da prostaciclina), além do não reconhecimento da hipertensão pulmonar primária como um problema de saúde, em virtude do reduzido número de casos diagnosticados.

O sildenafil é uma medicação de administração oral, que tem um potente efeito na inibição seletiva da fosfodiesterase 5 (PDE5), sendo a disfunção erétil sua principal indicação terapêutica. A PDE5 é encontrada em maior concentração nos tecidos pulmonares e age diretamente na hidrólise da guanosina-monofosfato cíclico (GMPc), que é o mediador intracelular vascular pulmonar responsável pelas ações vasorrelaxantes e antimiotogênicas em condi-

ções de hipoxia alveolar.⁽⁷⁾ O GMPc é ativado pela ligação com o óxido nítrico (NO) e com o peptídeo natriurético. Portanto, o sildenafil, por diminuir a ação da PDE5, aumenta significativamente as concentrações de GMPc, levando à vasodilatação pulmonar.

Tanto em estudos experimentais quanto em seres humanos, o sildenafil reduziu de forma significativa os níveis pressóricos da circulação pulmonar durante exposição à hipoxia, tanto aguda como cronicamente.⁽⁷⁾

Em estudos recentes,⁽⁸⁾ o sildenafil mostrou-se tão eficaz na redução da resistência vascular pulmonar quanto a inalação de óxido nítrico (NO). Mostrou, ainda, maior aumento do índice cardíaco e queda da pressão de oclusão da artéria pulmonar. A associação com o iloprost inalatório também mostrou grande efeito na vasodilatação pulmonar nos pacientes com HPP e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.^(9,10) Além disso, apesar de ainda muito alto, o custo comparativo do sildenafil em relação às outras drogas é significativamente menor.

A abertura do forame oval em pacientes adultos com hipertensão pulmonar primária é uma condição pouco comum, mas que geralmente indica piora abrupta da evolução clínica da doença, levando a hipoxemia aguda grave, decorrente do *shunt* interatrial direita-esquerda. Embora a realização de septostomia atrial venha sendo utilizada com melhora na sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar primária,⁽¹¹⁾ ela é realizada de forma progressiva com controle concomitante do débito cardíaco à medida que se aumenta a área do óstio criado,

evitando-se assim a geração de um *shunt* direita-esquerda excessivo através da comunicação interatrial. Até o presente momento, não existem relatos quanto ao comportamento dos pacientes com abertura espontânea da comunicação interatrial, uma vez que esta se faz, em geral, como consequência da piora do quadro de base.

No caso descrito, o fechamento do forame oval, após o início do tratamento com sildenafil oral, mesmo com a manutenção dos níveis pressóricos da artéria pulmonar (estimados pela ecocardiografia), foi provavelmente secundário a um aumento global da capacitância da circulação pulmonar, o que permitiu o alívio do volume diastólico final do ventrículo direito, com conseqüente melhora do débito cardíaco, embora medidas invasivas do débito cardíaco não tenham sido realizadas.

A melhora significativa da dispnéia e da hipoxemia, desde o início do tratamento, já era indicativa da reversão do *shunt*, confirmada posteriormente através da ecocardiografia, o que evidenciou o papel significativo do uso do sildenafil.

Acreditamos que o uso de sildenafil seja uma alternativa viável no tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar primária, ressaltando, porém, a necessidade da realização de estudos clínicos que constatem tanto a segurança, quanto os efeitos a longo prazo dessa nova terapia. Enquanto alguns desses estudos estão em andamento, o uso do sildenafil deve ser reservado a casos extremos, na ausência de alternativas de eficácia e segurança já estabelecidas.

REFERÊNCIAS

1. Rubin LJ. Current concepts: primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
2. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
3. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
4. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
5. Hooper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209-16.
6. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001;61:1945-56.
7. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojomazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-8.
8. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
9. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
10. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
11. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297-304.