

---

**VERIDIANA MORAES d'AVILA DAMAS GARLIPP**

**Efeito agudo do inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil)  
na pressão sanguínea arterial durante e após exercício em  
pacientes submetidos a transplante cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção de título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Dr. Guilherme Veiga Guimarães

**SÃO PAULO**

**2008**

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garlipp, Veridiana Moraes d'Avila Damas

Efeito agudo do inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil) na pressão sanguínea arterial durante e após exercício em pacientes submetidos a transplante cardíaco / Veridiana Moraes d'Avila Damas Garlipp. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1.Transplante cardíaco 2.Teste de esforço 3.Exercício 4.Endotélio vascular/patologia 5.Inibidores de fosfodiesterase/uso terapêutico

USP/FM/SBD-130/08

---

## **DEDICATÓRIA**

---

---

***Aos meus avós, Arthur e Maria Aparecida d'Avila***

Tantos exemplos de dedicação à família, trabalho e causas nobres, me fez crer que com determinação, carinho e fé, seja possível realizar grandes feitos. Sou eternamente grata à vida por ter me dado o grande presente de ser neta de pessoas tão especiais.

Com todo o meu carinho, muito obrigada!

***À minha mãe, Maria Cristina***

A felicidade e satisfação por cada conquista pessoal realizada é sempre prazerosa. Mas quando compartilhada com você é ainda melhor e maior e isto faz com que qualquer distância seja mero detalhe. Muito obrigada pelo carinho, apoio e amizade. Essa conquista é nossa!

Amo muito você!

***Ao meu noivo, Guilherme***

Você bem sabe que a vida nos surpreendeu. E que grande surpresa! Pois inesperadamente encontrei o amor que iluminou minha vida. E a cada nova descoberta de coisas tão suas, me vejo apaixonada novamente!

Ao meu cúmplice da vida, muito obrigada por tanto apoio!

---

---

## **AGRADECIMENTOS**

---

---

À minha irmã, Cristiana, meu carinho e agradecimento pela parceria de muitos momentos.

Aos meus padrinhos, por tantos conselhos e visitas que me ajudaram nesta trajetória.

Ao Túlio e Ana Luiza, pela amizade e carinho demonstrados sempre, e compartilhados quando juntos.

As amigas, Ana Paula Passarelli e Lucia Souza, pela força e apoio em tantos momentos da vida.

À Maria Cecília Silva e Maria de Lourdes Ribeiro, pela ajuda na realização deste trabalho e pela amizade demonstrada ao longo dos anos.

À Dolores Duran, Prof. Casimiro Javierre, Andrea e Prof. Jámon Segura, que com carinho e dedicação me receberam em Barcelona.

Aos pacientes, que com grande generosidade nos permitiram a realização deste estudo.

E agradeço a todos os outros, que de alguma forma fizeram parte desta trajetória, estando em Campo Grande, São Paulo ou Barcelona.

---

---

*“Dê o primeiro passo na fé. Você não precisa ver  
a escada inteira. Apenas dê o primeiro passo.”*

*Dr. Martin Luther King Jr (1929-1968)*

---

---

## ÍNDICE

---



---

Resumo.....	XI
Summary.....	XIV
Introdução.....	1
Objetivo.....	9
Métodos	
Amostra.....	12
Critérios de Exclusão.....	12
Desenho do Estudo.....	13
Avaliação Clínica.....	15
Teste Cardiopulmonar de Caminhada de 6 minutos.....	15
Teste de Esforço Cardiopulmonar.....	16
Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	17
Dosagem de Catecolaminas Plasmáticas.....	18
Análise Estatística.....	18
Resultados	
Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica.....	21
Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	23
Capacidade ao Exercício.....	25
Efeitos Adversos do Sildenafil e Placebo.....	25
Discussão	
Efeito do Sildenafil na Pressão Sanguínea.....	29
Efeito do Sildenafil na Frequência Cardíaca de Exercício.....	33
Efeito do Sildenafil durante Exercício.....	33
Limitações do Estudo.....	34
Implicação Clínica.....	35
Conclusão.....	36
Anexos.....	38
Referências.....	47

---

## **RESUMO**

---

---

d'Avila VM. Efeito agudo do inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil) na pressão sanguínea arterial durante e após exercício em pacientes submetidos a transplante cardíaco [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 72p.

**Introdução:** A hipertensão arterial sistêmica (HA) pode estar associada à diminuição na produção e liberação do óxido nítrico derivado do endotélio (NO). O uso do sildenafil leva ao aumento de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), um importante mediador de NO. Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos da inibição da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) na monitorização da pressão arterial 24-h (MAPA), pressão arterial durante exercício, noraepinefrina (Nor) e capacidade ao exercício, principalmente após transplante de coração (TX). **Métodos:** Nós estudamos 22 pacientes pós TX, os quais foram randomizados, tomando dose única de sildenafil (50mg) ou placebo (50mg), aproximadamente uma hora antes de iniciar o protocolo. No dia 1, os pacientes realizaram avaliação clínica, teste cardiopulmonar de caminhada de seis minutos (TES) seguido de teste de esforço cardiopulmonar (TE). Após o término dos testes em esteira, foi colocado o MAPA. Determinamos em repouso (rep), último minuto do TES (6') e pico do TE (Ex): FC (bpm) PAS e PAD (mmHg), VO<sub>2</sub>(ml/kg/min), Slope VE/VCO<sub>2</sub>, tempo de exercício (TE, min), distância (TES, Km) e Nor (pg/ml). No dia 2 o protocolo foi repetido, realizando-se o *cross-over*. Dezesete pacientes apresentavam HA. **Resultados:** (PI e Sil respectivamente), Sil reduziu ( $p < 0.05$ ): PAS-rep(138±7 vs 122±18); PAD-rep(83±12 vs 78±12); PAS-6'(156± 20 vs 137± 22); PAD-6'(82±13 vs 77±14); PAS-Ex(155± 27vs 124±36); PAD-Ex(79±16 vs 66± 16); PAS 24-h(121±10 vs 114±9), PAD 24-

---

h(80±6 vs 76±5), PAS vigília(122±11 vs 115±9), PAD vigília(81± 6 vs 76±5) e PAS noturna(119±12 vs 112±10), PAD noturna(78±7 vs 73±8); e aumentou Nor-reposo(483±165 vs 622±211). Sil não alterou rep, 6' e EX: FC, VO2 e Slope. **Conclusão:** O ciclo NO-cGMP parece desempenhar papel importante no controle da pressão arterial em TX. Sendo que, a inibição da PDE5 parece apresentar efeitos benéficos no controle da hipertensão arterial em TX, podendo ser utilizada concomitantemente a terapia anti-hipertensiva usual.

Descritores: 1- transplante cardíaco; 2- teste de esforço; 3- exercício; 4- endotélio vascular/patologia; 5- inibidores da fosfodiesterase/uso terapêutico.

---

## **Summary**

---

---

d'Avila VM. Acute effects of a single dose of phosphodiesterase type 5 inhibitor (sildenafil) on systemic arterial blood pressure during and after exercise in heart transplant recipients. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 72p.

**Background:** Systemic hypertension (SH) can be associated with a decrease in endothelium-dependent nitric oxide (NO). Sildenafil determines increment in cyclic guanosine monophosphate (cGMP) that a mediator of NO. However, little is known about the effects of PDE5 inhibition on 24-hour ambulatory (ABP) and exercise blood pressure, norepinephrine (Nor) and exercise capacity, specially after heart transplantation (HT). **Methods:** We studied 22 HT pts that on the 1st day underwent a cardiopulmonary (CP) self-controlled treadmill 6'walk test(6') and, after, an ECG monitored CP treadmill maximal exercise test(Ex) within 60 and 90 min after oral Sildenafil (Sil,50mg) or placebo(PI) given at random, and ABP. We determined at basal position(b), last min of 6' and the peak Ex the HR(bpm), SBP and DBP (mmHg), VO<sub>2</sub>(ml/kg/min), Slope VE/VCO<sub>2</sub>, exercise time(ET, min), distance(D, Km) and Nor(pg/ml). Also, after CP tests 24-h SBP and DBP were monitored. It was repeated on the 2<sup>nd</sup> day when the cross-over was done. Seventeen pts had SH. **Results:** (PI and Sil respectively), Sil reduced (p<0.05): b-SBP(138±7 vs 122±18); b-DBP(83±12 vs 78±12); 6'-SBP(156± 20 vs 137± 22); 6'-DBP(82±13 vs 77±14); Ex-SBP(155± 27vs 124±36); Ex-DBP(79±16 vs 66± 16); 24-h SBP(121±10 vs 114±9) and DBP(80±6 vs 76±5), daytime SBP(122±11 vs 115±9) and DBP(81± 6 vs 76±5) and nighttime SBP(119±12 vs 112±10) and DBP(78±7 vs 73±8); and increase b-Nor(483±165 vs 622±211). Sil did not change in b, 6' and EX; HR, Nor, VO<sub>2</sub> and Slope.

**Conclusion:** NO-cGMP pathway seems to play a role in blood pressure control in HT. The PDE5 inhibition could have potential beneficial effects on hypertensive HT in addition to antihypertensive therapy.

Descriptors: 1- heart transplantation; 2- exercise test; 3- exercise; 4- endothelium vascular/ pathology; 5- phosphodiesterase inhibitors/therapeutic use.

---

# 1. INTRODUÇÃO



Quando mecanismos compensatórios como aumento da frequência cardíaca, da contratilidade, expansão do volume e hipertrofia<sup>1</sup> são ativados para estabilizar a função miocárdica alterada em decorrência de alguma patologia cardíaca, ocorre uma perda da modulação de múltiplas alças de *feedback* neuroendócrinas, humorais e inflamatórias. Esse último desenvolve-se após uma agressão miocárdica capaz de ocasionar alterações hemodinâmicas. O contínuo uso dos mecanismos compensatórios leva à piora da função cardíaca e à progressiva falência ventricular.<sup>2</sup>

A insuficiência cardíaca pode ser definida como a incapacidade da bomba cardíaca em atender as necessidades de demanda dos tecidos, o que resulta em retenção de sal e água com conseqüente fadiga e dispnéia ao esforço físico. Esses sintomas são resultantes de uma complexa resposta fisiopatológica decorrente de disfunção ventricular.<sup>3</sup>

Os pacientes, independentemente do grau de disfunção ventricular e dos sintomas, podem se beneficiar de medidas educativas, redução de fatores de risco cardiovascular, correção cirúrgica, correção dos fatores agravantes e otimização do tratamento farmacológico. Entretanto, um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca avançada persiste sintomático a despeito da terapêutica otimizada. Essa população refratária ao tratamento deverá ser encaminhada para avaliação de cirurgia cardíaca alternativa, novos procedimentos e transplante cardíaco.<sup>3</sup>

O transplante cardíaco é a última terapia para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio final, resultando em normalização hemodinâmica em repouso e durante o exercício, melhorando a perfusão

tecidual e os efeitos deletérios neurohormonais que acompanham a insuficiência cardíaca.<sup>4</sup>

Porém, mesmo após o transplante cardíaco, o paciente apresenta alteração no desempenho hemodinâmico, que resulta em um “descondicionamento” físico. Isto poderia ser explicado, em parte, pela falência cardíaca pré-transplante, pelo próprio ato cirúrgico e pelo período de hospitalização. Estes fatores apresentam relevância no controle da pressão arterial sistólica e diastólica, na variação da frequência cardíaca, no consumo máximo de oxigênio, no volume sistólico, na diferença arteriovenosa, débito cardíaco, na complacência arterial,<sup>5</sup> e na concentração de óxido nítrico.<sup>6</sup>

A frequência cardíaca de repouso pós-transplante é elevada quando comparada a indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade. No entanto, durante o exercício é notado atraso gradual tanto para aumentar a frequência cardíaca, como para a sua diminuição no período de recuperação.<sup>6</sup>

O consumo de oxigênio de pico apresenta valor reduzido em transplantados, o que pode ter relação com a técnica cirúrgica e com outros fatores, como: disfunção sistólica e diastólica;<sup>7</sup> atrofia muscular; anormalidades metabólicas decorrentes da insuficiência cardíaca (que persistem após o transplante); utilização de fármacos que reduzem a capacidade de exercício; e estimulação simpática decorrente do uso de imunossupressores.<sup>6</sup> Contudo, a atividade física regular pode melhorar a captação de oxigênio.<sup>8</sup>

Além destes fatores, existe a limitação pulmonar causada pelo período pré-transplante, com deterioração da membrana capilar-alveolar e redução do volume sanguíneo nos capilares pulmonares. Danos estes irreversíveis e

que levam a diminuição da capacidade de difusão pulmonar. Outro fator é o uso contínuo de ciclosporina que deteriora progressivamente os vasos pulmonares, levando a uma lesão chamada de microvasculite, também associada a anormalidades na capacidade de difusão pulmonar.<sup>9,10</sup>

Existe também atrofia muscular nestes pacientes, que durante uma atividade mais intensa, são incapazes de manter o trabalho adequado da musculatura diafragmática e dos músculos respiratórios acessórios. Além disso, o uso de medicamentos imunossupressores leva a doença muscular mitocondrial, aonde ocorre alteração na utilização do oxigênio periférico. Estes fatores juntos levam a diminuição da capacidade oxidativa muscular e ao aumento exagerado nos níveis de lactato sangüíneo com o exercício físico, limitando a capacidade aeróbica.<sup>11,12,13</sup>

O débito cardíaco de repouso e no início do exercício, em coração denervado, é, basicamente, mediado pelo aumento na pré-carga, ou seja, aumento do volume diastólico final e sistólico via mecanismo de Frank-Starling. Entretanto, durante o exercício progressivo, o aumento inadequado da frequência cardíaca, via liberação de catecolaminas circulantes, leva ao aumento do débito cardíaco, porém não o suficiente para exercício físico intenso.<sup>14,15</sup>

Estudos são controversos sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo de repouso após transplante cardíaco, em mostrar similaridade em relação ao valor de referência. Entretanto, existe uma concordância que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumenta ao longo do exercício físico na mesma proporção para uma pessoa saudável.<sup>16,17</sup>

A diminuição da capacidade física pós-transplante leva a produção insuficiente de NO<sup>18</sup> e os efeitos sistêmicos do óxido nítrico influenciam desde o nó sinoatrial denervado, nas modificações da tensão na parede atrial, até a concentração sérica de catecolaminas. Nos transplantados, o óxido nítrico ajuda na regulação da frequência cardíaca e na pressão arterial pela estimulação do nó sinoatrial, pela resposta reflexa para vasodilatação e pelas influências neuromoduladoras no controle cardíaco autônomo.<sup>19</sup> Contudo, a síntese de NO encontra-se alterada pós-transplante.<sup>20</sup>

Estudos têm demonstrado a importância de outra molécula vaso reguladora derivada do endotélio, que pertence a família das prostaglandinas: a PGI<sub>2</sub> (prostaciclina), sendo esta um potente vasodilatador, anti-trombótico, anti-inflamatório e com propriedades antiproliferativas.<sup>21</sup> Tanto o NO quanto a PGI<sub>2</sub> são moléculas responsáveis pela hiperemia funcional onde a inibição de um destes mecanismos, leva a ativação do outro como compensação. Isto ocorre, principalmente, quando há o aumento do trabalho músculo-esquelético e/ou ativação do sistema neuro-hormonal, com o intuito de realizar a manutenção, diminuição ou aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, em resposta a intensidade do exercício.<sup>22</sup>

Contudo, a liberação destas moléculas parece ser um mecanismo acoplado, onde na presença de disfunção endotelial ocorre diminuição na síntese de NO e conseqüentemente na produção e liberação da PGI<sub>2</sub>. Com deterioração da PGI<sub>2</sub> liberada e alteração no mecanismo compensatório ocorre o agravamento de patologias cardiovasculares, alterações na circulação coronária e na própria função endotelial.<sup>23,24</sup>

Além disso, o aumento dos radicais livres oxidativos encontrada nos transplantados de coração leva a degradação exagerada e acelerada do NO e PGI<sub>2</sub> nestes pacientes, o que diminui ainda mais a oferta dos mesmos.<sup>25</sup> Estes fatores, junto com a alta concentração plasmática de endotelina-1, levam a disfunção endotelial.<sup>26</sup>

Sabe-se que a disfunção endotelial é a incapacidade dos vasos sanguíneos dilatarem em resposta a estímulos fisiológicos, como o aumento do fluxo sanguíneo, o que reduz a complacência arterial.<sup>21</sup> Além disso, a maior atividade simpática na saída dos vasos sanguíneos, pode acarretar no aumento do tonos da musculatura lisa das artérias e conseqüentemente estar também ligada a rigidez dos vasos pós-transplante cardíaco.<sup>5</sup>

O uso contínuo de medicação imunossupressora pós-transplante resulta no aumento da prevalência de co-morbidades nestes pacientes. Após cinco anos de uso deste medicamento, 95% deste pacientes apresentam hipertensão arterial, 81% hiperlipidemia, 32% diabetes, 50% vasculopatias e 33% insuficiência renal.<sup>27</sup> A associação da ciclosporina a hipertensão arterial pós-transplante, pode ser mediada em parte pela retenção de sódio e volume plasmático.<sup>28</sup>

A ciclosporina contribui para o desenvolvimento da hipertensão pós transplante cardíaco, principalmente pela ativação do sistema nervoso simpático e inibição da vasodilatação derivada do endotélio causadas pelo uso contínuo da mesma.<sup>29</sup> No entanto, não parece ser a única causa, estudos têm demonstrado evidências que a inervação cardíaca alterada pós transplante do coração, pode estar relacionada com modificações na função dos barorreceptores cardiopulmonares, que deixam de inibir a saída do fluxo

simpático para o coração e circulação periférica pela interrupção nos *inputs* sensoriais.<sup>30,31</sup> Outros fatores como o aumento da concentração plasmática de peptídeos natriuréticos atrial, causada pela sensibilidade anormal dos mecanorreceptores cardíacos; a incapacidade de realizar queda noturna da pressão arterial pela ativação exagerada do sistema simpático e reduzida do sistema parassimpático, assim, aumentando o risco para hipertrofia ventricular esquerda e doença coronariana. Além disso, a responsividade anormal do sistema renina-angiotensina-aldosterona, indicam que este modelo de inervação cardíaca, coloca em risco a homeostase cardiovascular, contribuindo para o surgimento da hipertensão cardíaca.<sup>29,30,31</sup>

A contribuição positiva da atividade física no tratamento da hipertensão, com seu efeito anti-hipertensivo aparece mesmo após uma única sessão de atividade física, com o chamado efeito agudo.<sup>32</sup> Em estudos realizados com a monitoração ambulatorial da pressão arterial 24h, pôde-se demonstrar que este efeito é pouco acentuado em indivíduos normotensos. Porém, em hipertensos limítrofes, a redução da pressão sistólica e diastólica é mais evidente no período noturno.<sup>33</sup> Já nos hipertensos, demonstrou-se queda da pressão sistólica, média e diastólica, tanto no período diurno quanto no noturno.<sup>34</sup>

Em transplantados cardíacos hipertensos, o uso do inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil) tem demonstrado a redução nos valores da pressão sanguínea em repouso.<sup>35</sup> Sendo que, este, pode causar sozinho a diminuição da pressão sistólica e diastólica em até 10 e 7 mmHg respectivamente.<sup>36</sup> Isto porque, com a inibição da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), ocorre o aumento da concentração de cGMP (guanosina 3', 5'-

monofosfato cíclica) intracelular. Este, um potente mediador dos muitos efeitos biológicos do NO.<sup>37,38,39</sup> Ocorrendo redução da disfunção endotelial e conseqüentemente melhora do sistema vascular.<sup>40</sup>

Contudo, os efeitos do sildenafil durante exercício físico e com a monitoração ambulatorial da pressão arterial 24h (MAPA), ainda não foram estudados pós-transplante cardíaco.

---

## **2. OBJETIVO**



Avaliar o efeito do inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil) na resposta cardiovascular e neurohormonal durante o teste de esforço cardiopulmonar e na monitorização ambulatorial da pressão arterial sistêmica (MAPA) após esforço físico em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

---

### **3. MÉTODOS**

## **AMOSTRA**

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram incluídos no estudo 22 pacientes (19 homens), que realizaram transplante cardíaco ortotópico, pela técnica cirúrgica clássica ou bicaval, à pelo menos um ano, com idade superior a 18 anos e sem episódio de rejeição no período do estudo (Tabela 1). Os pacientes hipertensos (17), foram definidos como aqueles que apresentaram PA de consultório  $\geq 140/90$ , e que faziam uso de terapêutica farmacológica anti-hipertensiva para controle da hipertensão arterial sistêmica. Todos os pacientes apresentavam quadro clínico estável e sem modificação da terapia medicamentosa nos últimos três meses.

A presente investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Todos os participantes do estudo assinaram consentimento para participação no estudo.

## **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes que apresentaram diagnóstico recente de rejeição, ou ainda, outras patologias concomitantes como: vasculopatias; doenças sistêmicas severas; distúrbios visuais; desordem psiquiátrica e fisiológica; doenças hematológicas, renal, pulmonar ou hepática; frequência cardíaca menor que 55 bpm, bloqueio atrioventricular, doença valvar moderada/severa, sintomas de hipotensão ou pressão arterial sistólica menor que 85mmHg, baixa

perfusão sistêmica, congestão pulmonar ou sistêmica, doença neuromuscular, limitação ortopédica e idade menor que 18 e superior a 70 anos.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DO CORAÇÃO

	grupo todo	hipertensos	normotensos
N	22	17	5
Sexo M/F	18/4	14/3	3/2
Idade (anos)	52 ± 15	54 ± 14	35 ± 10
Tempo de TX (anos)	7 ± 5	6 ± 5	7 ± 3
Índice Massa Corpórea (k/m <sup>2</sup> )	27 ± 3	26 ± 3	28 ± 4
Creatinina (mg/dl)	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.4	1.5 ± 0.2
Medicação (%)			
Ciclosporina	100	100	100
Azatioprina	36	47	20
Micofenolato-mofetil	41	53	80
Prednisona	64	82	80
Distiazem	59	76	—
Sinvastatina	45	59	80
Diuréticos	23	29	—
β-bloqueador	9	12	—
IECA	27	35	—
AT1-bloqueador	14	18	—

### DESENHO DO ESTUDO (FIGURA 1.)

O estudo foi prospectivo, randomizado, caso-controle e duplo-cego conduzido em dois dias consecutivos, com um intervalo de 24-h entre os dois períodos. Este intervalo foi considerado adequado para assegurar a eliminação do sildenafil pela circulação.

Todas as avaliações foram realizadas no período da manhã por uma mesma equipe, sendo os pacientes orientados a fazer uso habitual das medicações de rotina, sendo solicitada a suspensão do uso de bebidas alcoólicas ou estimulantes a base de cafeína (chá, café, chocolate e refrigerante) nas doze horas precedentes. Todos os indivíduos foram orientados a apresentar-se para exame com pelo menos duas horas de intervalo após a última refeição. O ambiente onde foi realizado os exames foi mantido em temperatura controlada (21 a 23°C).

Durante cada período do tratamento, os pacientes foram randomizados, tomando dose única de sildenafil (50mg) ou placebo (50mg), aproximadamente uma hora antes de iniciar o protocolo. No dia 1, os pacientes realizaram avaliação clínica, teste cardiopulmonar de caminhada de seis minutos (TES) seguido de teste de esforço cardiopulmonar (TE), com intervalo de  $\pm$  15 minutos entre o TES e o TE. Após o término dos testes em esteira, foi colocado o MAPA, sendo este retirado no dia seguinte antes da administração do medicamento do dia dois do protocolo.

No dia dois, os pacientes foram cruzados recebendo a segunda medicação e realizando o mesmo protocolo em esteira do dia um, e colocação do MAPA ao final do protocolo, com a retirada do mesmo no dia seguinte no mesmo período da retirada do MAPA1.

Os pacientes permaneceram no hospital por quatro horas. O sildenafil (Viagra®) foi fornecido pela Pfizer Inc. e o placebo pela farmácia da Instituição.

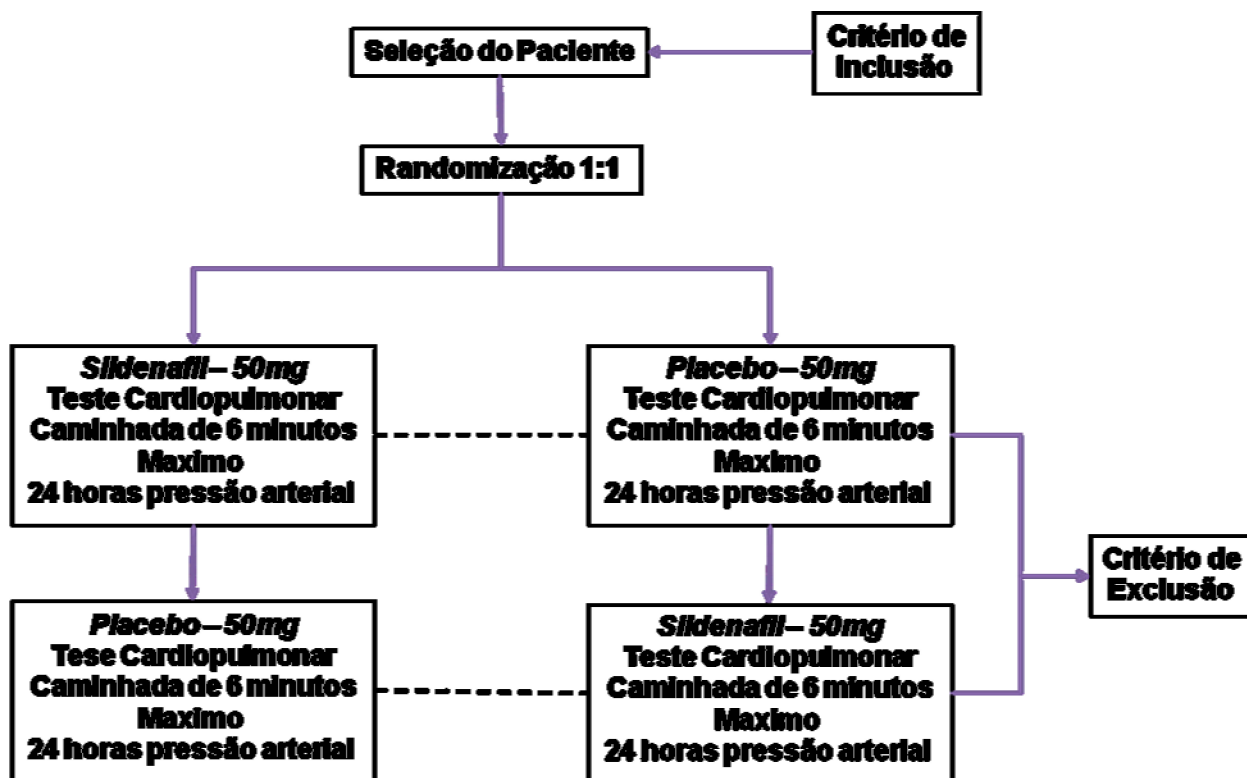


Figura 1. Diagrama do Desenho do Estudo

#### AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes foram submetidos à entrevista, exame físico e revisão do prontuário pelo pesquisador para determinar se os indivíduos atenderiam aos critérios de inclusão e de exclusão, descritos previamente.

#### TESTE CARDIOPULMONAR DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Os pacientes foram submetidos à teste cardiopulmonar de caminhada de 6 minutos utilizando escala de Borg, que foi conduzido em esteira, com inclinação zero e com controle da velocidade pelo paciente, sendo que todos eram orientados, no decorrer do teste, adequar a velocidade da caminhada entre relativamente fácil e ligeiramente cansativo (entre 11 e 13 da escala de Borg). Foram padronizadas três frases de alerta para os

---

pacientes ajustarem o ritmo entre 11 e 13: “se estiver fácil, aumente a velocidade”; “se estiver entre 11 e 13, mantenha a velocidade” e “se estiver acima de 13, diminua a velocidade”.

Os dados ventilatórios e das trocas gasosas foram obtidos em cada ciclo respiratório usando sistema computadorizado (modelo VMAX 29, Sensor Medics). As seguintes variáveis foram analisadas: consumo de oxigênio por quilograma de peso ( $VO_2$  ml/kg/min), inclinação da reta entre a ventilação pulmonar e a produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$  **slope**), distância percorrida, medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca. Considerando como valores máximos destas variáveis os obtidos das médias nos últimos 60 segundos. A distância percorrida durante o teste de caminhada de 6 minutos foi registrada pelo microprocessador do controle manual da esteira.<sup>41</sup>

### TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR

Os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardioplumonar em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA), segundo protocolo de Naughton modificado,<sup>42</sup> pelo menos duas horas após refeição leve e orientados a evitar o consumo de bebidas contendo cafeína no dia do exame. Os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C).

Após dois minutos em repouso, na posição ereta, os pacientes eram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispnéia ou fadiga. O ritmo cardíaco foi monitorizado

---

continuamente através de 12 derivações (Marquette MAX 1, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA). A pressão arterial foi monitorizada em repouso, no pico do exercício e no período da recuperação pelo monitor multiparamétrico HP68S (Hewlett-Packard, EUA), empregando transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA).

Dados ventilatórios e das trocas gasosas foram obtidos em cada ciclo respiratório usando sistema computadorizado (modelo VMAX 29, Sensor Medics). As seguintes variáveis foram analisadas: consumo de oxigênio por quilograma de peso ( $VO_2$  ml/Kg/min), inclinação da reta entre a ventilação pulmonar e a produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$  **slope**), tempo de exercício e medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica. O consumo de oxigênio de pico ( $VO_{2pico}$ ) foi considerado como o valor mais alto atingido durante o exercício.

#### **MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL**

A medida ambulatorial da pressão arterial 24-h foi realizada no membro superior não dominante, utilizando um aparelho de medida ambulatorial oscilométrico (Space Labs, Inc. 90207-30, Redmond, Washington, USA). O aparelho foi programado para realizar as medidas a cada 15 minutos no período da vigília, e com intervalo de 20 minutos, no período noturno. Repetidas mensurações seriam realizadas, caso a primeira não tivesse obtido sucesso.

A análise dos valores foi realizada automaticamente pelo software, utilizando como valores fisiológicos inaceitáveis: pressão arterial sistólica



---

(PAS) > 260 mmHg e < 70 mmHg, pressão arterial diastólica (PAD) > 150 mmHg e < 40 mmHg, frequência cardíaca > 200 bpm e < 20 bpm.

Foi considerado período de sono, o horário entre o deitar e levantar do paciente, anotado pelo mesmo em seu diário. Todos os pacientes foram encorajados a realizar suas atividades diárias usuais.

O MAPA foi colocado nos pacientes logo após o término do teste em esteira, e foram aceitos somente os dados dos monitores que realizaram ao menos 75% das mensurações com sucesso. A porcentagem de declínio da PAS foi calculada da seguinte forma: declínio noturno da PAS = (PAS vigília – PAS noturna) X 100/PAS vigília.

#### **DOSAGEM DA CATECOLAMINA PLASMÁTICA**

Amostras de sangue foram coletadas em seringa em repouso, durante o pico do exercício e na recuperação, previamente resfriadas no gelo. Cinco mililitros da amostra foram adicionados em um tubo contendo 100 uL de anticoagulante, conservado no gelo, para posteriormente serem centrifugados, obtendo-se, assim, plasma logo após a coleta. A noradrenalina e a adrenalina foram extraídas do plasma com óxido de alumínio e separadas por fase reversa e quantificadas em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico

#### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis analisadas durante repouso e exercício físico, através do teste t de Student, foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão, e valores de  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significantes. Testes para

normalidade foram aplicados para todas as variáveis estudadas. O teste t de Student pareado foi aplicado para analisar diferenças entre pré e pós nas variáveis de distribuição normal, e o teste de Wilcoxon Signed Rank para variáveis de distribuição não paramétrica, aplicáveis na comparação entre os efeitos do sildenafil e placebo nos transplantados cardíacos em repouso, no último minuto do teste de caminhada, no pico do TE e MAPA 24-h, período de vigília e noturno. Comparou-se também os efeitos do sildenafil nos pacientes transplantados cardíacos hipertensos e normotensos. Todos os dados foram analisados utilizando o programa de estatística SPSS, na versão 11.5 (SPSS, Chicago, Illinois).

---

## **4. RESULTADOS**

---

Todos os pacientes completaram as fases sildenafil e placebo do protocolo, sendo que dezessete tinham diagnóstico de hipertensão sangüínea sistêmica e faziam uso de drogas anti-hipertensivas para controle da pressão sangüínea sistêmica. Apenas cinco pacientes apresentaram pressão sangüínea sistêmica dentro de valores normais.

Os pacientes realizaram o teste cardiopulmonar de 6 minutos,  $70 \pm 12$  minutos após a ingestão oral de placebo, e  $71 \pm 11$  minutos após a ingestão oral de sildenafil; e teste cardiopulmonar de esforço  $95 \pm 15$  minutos após ingestão oral de placebo e  $100 \pm 18$  minutos após ingestão oral de sildenafil ( $p=ns$ ).

#### **FREQÜÊNCIA CARDÍACA, PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA (TABELA 2)**

Em comparação com placebo, o sildenafil não alterou a freqüência cardíaca (FC) de repouso, no último minuto do 6 minutos e no pico máximo do TE. A dose de 50mg de sildenafil reduziu a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) de repouso e durante exercício em ambos os testes.

Nos pacientes hipertensos, o sildenafil diminui tanto a PAS quanto a PAD, em repouso, durante 6 minutos e TE. Nos normotensos, o sildenafil diminui a PAD no último minuto do TES. Contudo, pudemos observar que a porcentagem de mudança da pressão arterial durante exercício não foi modificada com o uso de sildenafil durante ambos os testes em esteira, com o ? da pressão arterial mantendo-se igual. (Figura 2)

Tabela 2. Efeitos do uso de 50mg de Sildenafil durante Repouso e Exercício em TX

VARIABLE	TESTE DE 6 MINUTOS		EXERCÍCIO MÁXIMO	
	BASAL	EXERCÍCIO	BASAL	EXERCÍCIO
FC, B/MIN				
PLACEBO	104 ± 13	122 ± 18	104 ± 12	142 ± 19
SILDENAFIL	103 ± 14	120 ± 13	104 ± 13	143 ± 18
P=	NS	NS	NS	NS
PA SISTÓLICA, MMHG				
PLACEBO	138 ± 17	156 ± 20	133 ± 15	155 ± 27
SILDENAFIL	122 ± 18	137 ± 22	123 ± 18	138 ± 36
P=	0.0002	0.002	0.01	0.01
PA DIASTÓLICA, MMHG				
PLACEBO	83 ± 12	82 ± 13	82 ± 17	79 ± 16
SILDENAFIL	78 ± 12	77 ± 14	73 ± 19	67 ± 16
P=	0.01	0.03	NS	0.05
VO <sub>2</sub> , ML/KG.MIN				
PLACEBO	4.0±0.6	14.1 ± 2.5	3.9±0.6	17.7 ± 3.0
SILDENAFIL	3.9±0.5	13.0 ± 2.2	4.0±0.4	17.5 ± 3.7
P=	NS	NS	NS	NS
NORAEPINEFRINA, PG/ML				
PLACEBO	462±165	1248±620	666±221	1965±1090
SILDENAFIL	622±211	1491±568	949±483	2408±1123
P=	0.007	NS	0.05	NS
SLOPE VE/VCO <sub>2</sub>				
PLACEBO	---	33 ± 6	---	35 ± 6
SILDENAFIL	---	34 ± 7	---	35 ± 7
P=		NS		NS
DISTÂNCIA/TEMPO				
PLACEBO	---	0,229 ± 0,045	---	14.1 ± 3.5
SILDENAFIL	---	0,240 ± 0,005	---	13.0 ± 3.6
P=		NS		NS

TODOS OS VALORES SÃO MÉDIAS ± 1 SD; P > .05 FOI CONSIDERADO NS; PRESSÃO SANGÜÍNEA SISTÊMICA PAD E PAS; VO<sub>2</sub> NO TESTE DE TES FOI MENSURADO COMO A MÉDIA DO ÚLTIMO MINUTO; VO<sub>2</sub> DURANTE EXERCÍCIO MÁXIMO FOI CONSIDERADO O DE PICO; BASAL, ANTES DO INÍCIO DO TESTE; DISTÂNCIA FOI MEDIDA EM KM; TEMPO DE EXERCÍCIO EM MINUTOS; VE/VCO<sub>2</sub> COMO MÉDIA DO COEFICIENTE DE REGRESSÃO LINEAR ENTRE VE E VCO<sub>2</sub>.

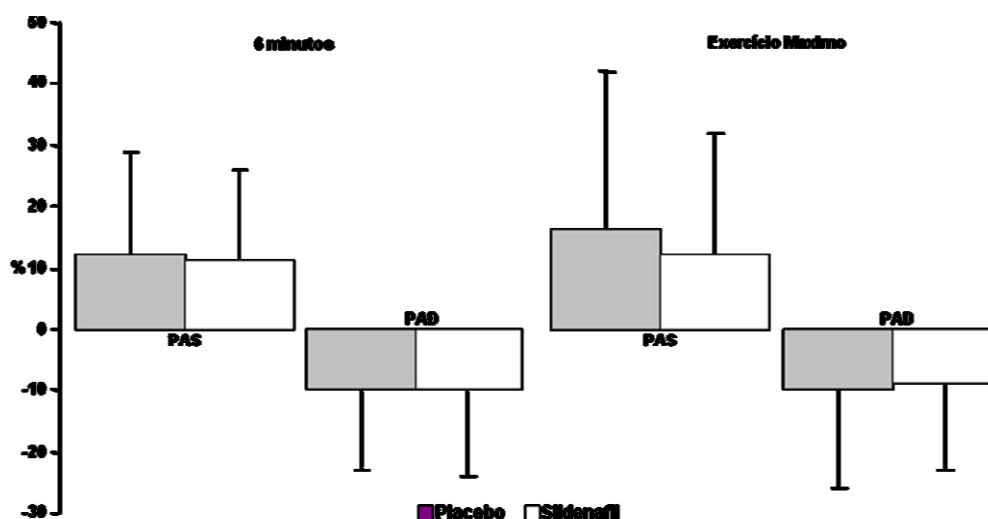


Figura 2. Porcentagem de mudança da pressão arterial durante teste de caminhada e máximo nas fases sildenafíl e placebo para toda amostra (n=22).

#### MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL 24-H

A mensuração da PA, para sildenafíl e placebo, teve início e término no mesmo período do dia (Sildenafil: 11:20 ± 1:05 hs até 9:25 ± 0.16 hs e Placebo: 11:16 ± 1:08 hs até 9:30 ± 0,25 hs). A média das horas para o período de vigília (Sil: 6:30 até 22hs e Pl: 6:30 até 22:10hs) e noturno (SIL: 22:15 até 6:30 e Pl: 22:00 até 6:30hs), com os valores da PA baseados no momento em que os pacientes despertaram e deitaram, estão sendo mostrados na Figura 3 para todos os pacientes, e na figura 4 para transplantados hipertensos e normotensos.

A Figura 5 mostra todo o grupo sildenafíl, com diminuição significativa da PAS e PAD 24-h, período de vigília e período noturno, quando comparado ao grupo placebo. Já a figura 6, demonstra que os pacientes transplantados cardíacos com hipertensão arterial, apresentaram redução na PAD e PAS 24-h e período de vigília, com tendência a redução no período noturno na PAS ( $p=0.05$ ) e PAD ( $p=0.08$ ) com uso do sildenafíl.

Nos pacientes normotensos, houve queda da PAS e PAD no período noturno, e PAD 24-h (Figura 7) com a fase sildenafil. Para a queda noturna da PAS não houve diferenças nas fases sildenafil e placebo para todos os paciente (Sil:  $3\pm 7\%$  vs Pl:  $2\pm 6\%$ ), nos pacientes hipertensos (Sil:  $2\pm 7\%$  vs Pl:  $2\pm 6\%$ ) e pacientes normotensos (Sil:  $7\pm 3\%$  vs Pl:  $5\pm 6\%$ ).

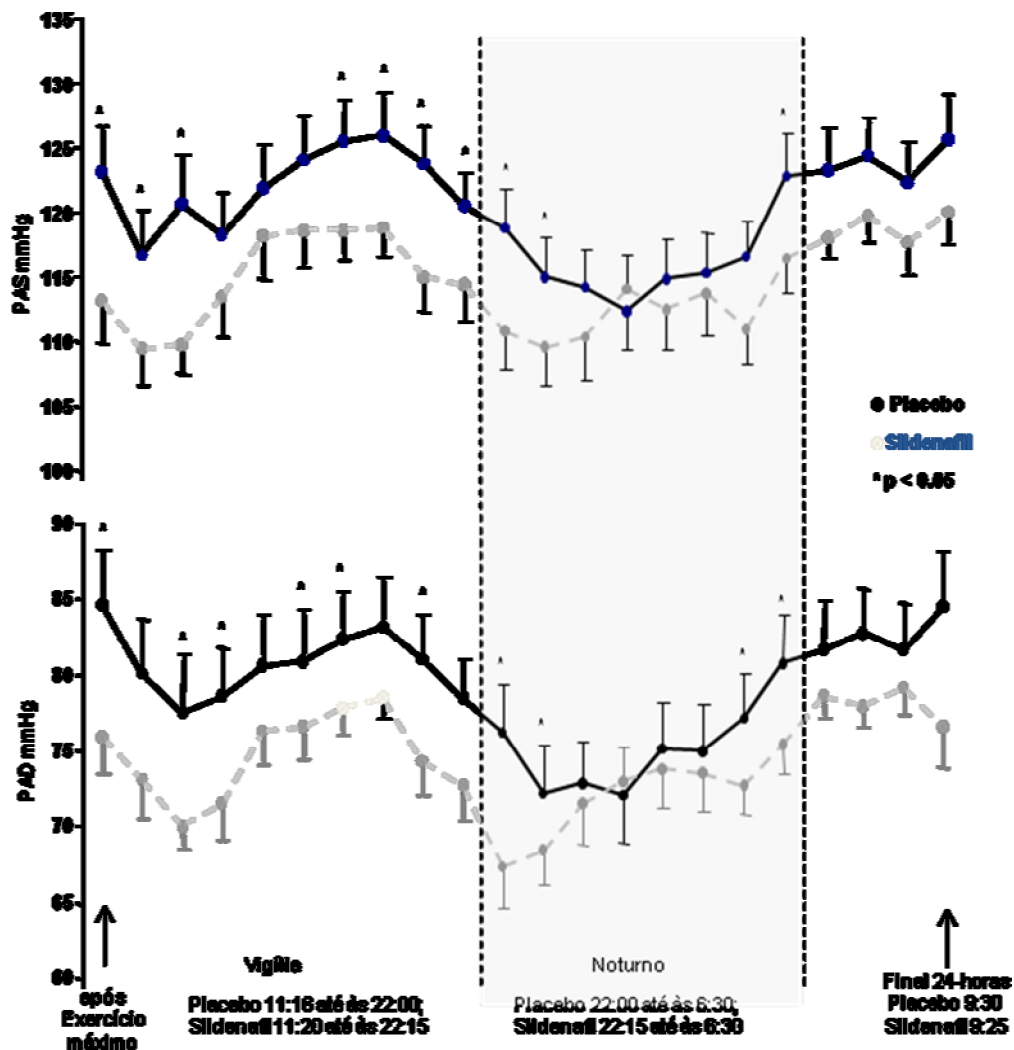


FIGURA 3. Média das horas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no período de vigília e noturno, nas fases sildenafil e placebo para toda amostra (n=22).

## CAPACIDADE AO EXERCÍCIO (TABELA 2)

Não houve diferenças significativas entre os efeitos do placebo e sildenafil para a distância percorrida, tempo de exercício, VE/VC<sub>02</sub> slope e VO<sub>2</sub>, para ambos os testes de 6 minutos e teste de esforço. O uso do sildenafil aumentou os níveis de catecolamina plasmática em repouso em ambos os testes.

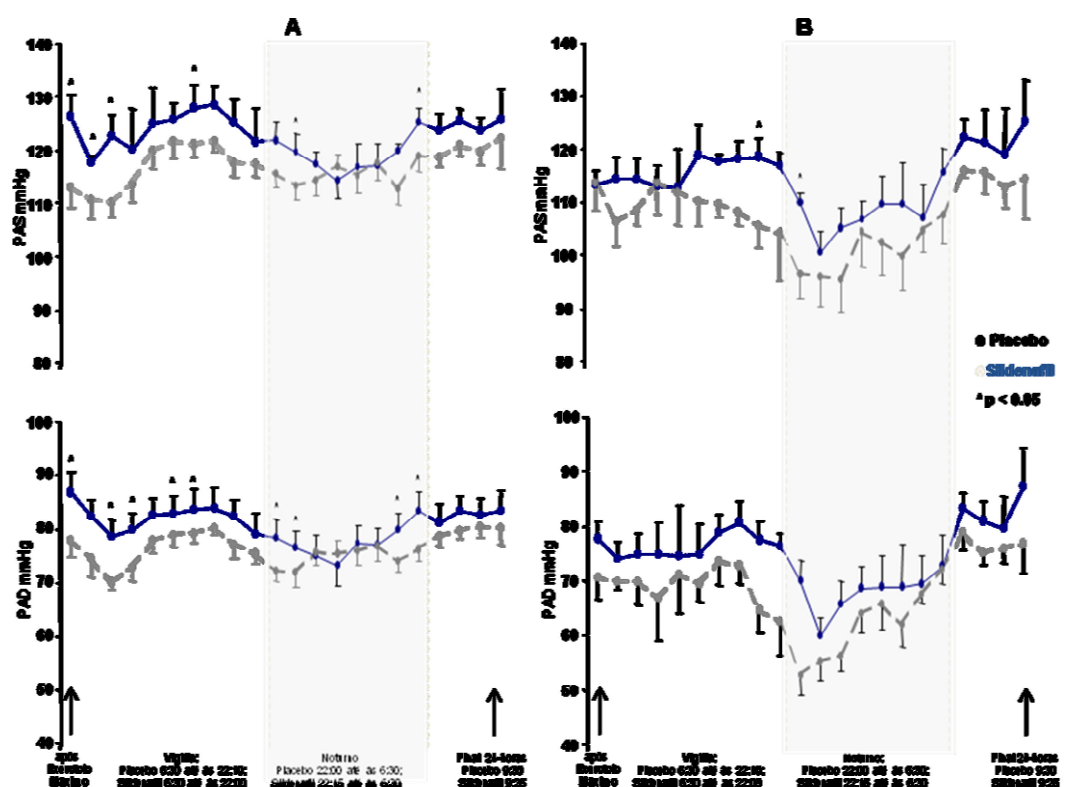


FIGURA 4. Média das horas para pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no período vigília e noturno, em transplantedados cardíacos hipertensos (A, n=17) e normotensos (B, n=5) durante as fases placebo e sildenafil.

## EFEITOS ADVERSOS DO SILDENAFIL E PLACEBO

Os testes realizados com o sildenafil e placebo, não foram associados com sintomas ou efeitos adversos. Pacientes que tomaram sildenafil reportaram aumento na incidência de dor de cabeça (21%). Durante o



cross-over dois pacientes não realizaram a ingestão do sildenafil, pois reportaram sintomas específicos de intensa dor de cabeça (1) e fadiga (1).

Tabela 3. Efeito do uso de 50mg Sildenafil durante repouso e exercício em pacientes transplantados cardíacos hipertensos e normotensos

VARIÁVEIS	TESTE DE CAMINHADA TES		EXERCÍCIO MÁXIMO	
	BASAL	EXERCÍCIO	BASAL	EXERCÍCIO
<b>HIPERTENSOS (N=17)</b>				
PA SISTÓLICA (MMHG)				
PLACEBO	139 ± 16	159 ± 19	133 ± 17	154 ± 30
SILDENAFIL	124 ± 18	141 ± 21	122 ± 20	146 ± 26
P=	0.0004	0.004	0.02	0.003
PA DIASTÓLICA (MMHG)				
PLACEBO	83 ± 12	81 ± 15	82 ± 21	77 ± 10
SILDENAFIL	78 ± 12	79 ± 15	76 ± 16	68 ± 17
P=	0.02	NS	NS	0.03
<b>NORMOTENSOS (N=5)</b>				
PA SISTÓLICA (MMHG)				
PLACEBO	126 ± 16	137 ± 10	126 ± 13	136 ± 16
SILDENAFIL	116 ± 15	123 ± 14	126 ± 8	137 ± 12
P=	NS	NS	NS	NS
PA DIASTÓLICA (MMHG)				
PLACEBO	79 ± 11	83 ± 9	70 ± 9	72 ± 2
SILDENAFIL	74 ± 12	75 ± 7	61 ± 23	58 ± 13
P=	NS	0.02	NS	NS

TODOS OS VALORES ESTÃO COMO MÉDIAS ± 1 DP; P > .05 FOI CONSIDERADO NÃO SIGNIFICATIVO (NS); PAS E PAD SÃO PRESSÃO SANGÜÍNEA SISTÊMICA SISTÓLICA E DIASTÓLICA; BASAL, ÚTIMO MINUTO DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E PICO DO EXERCÍCIO MÁXIMO.

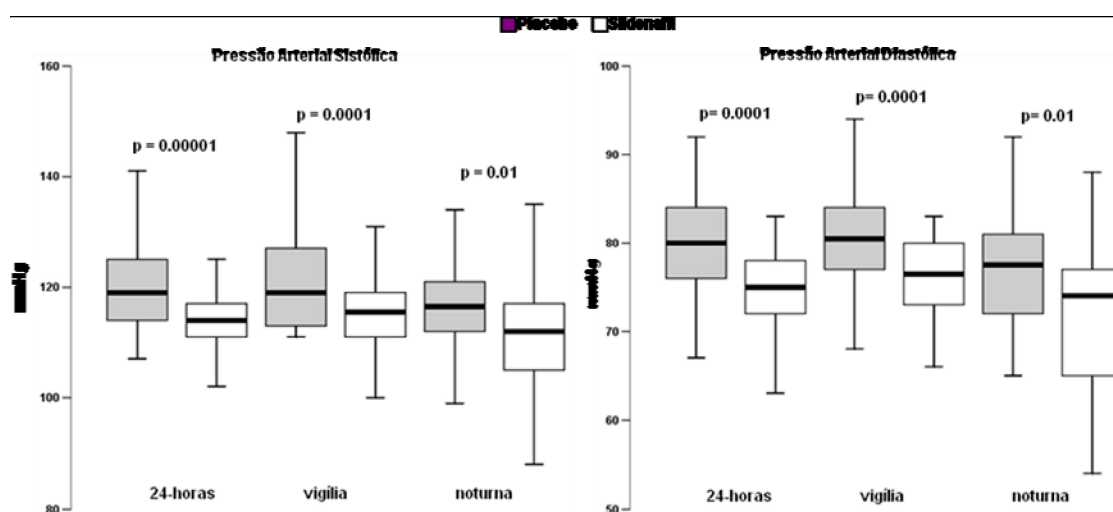
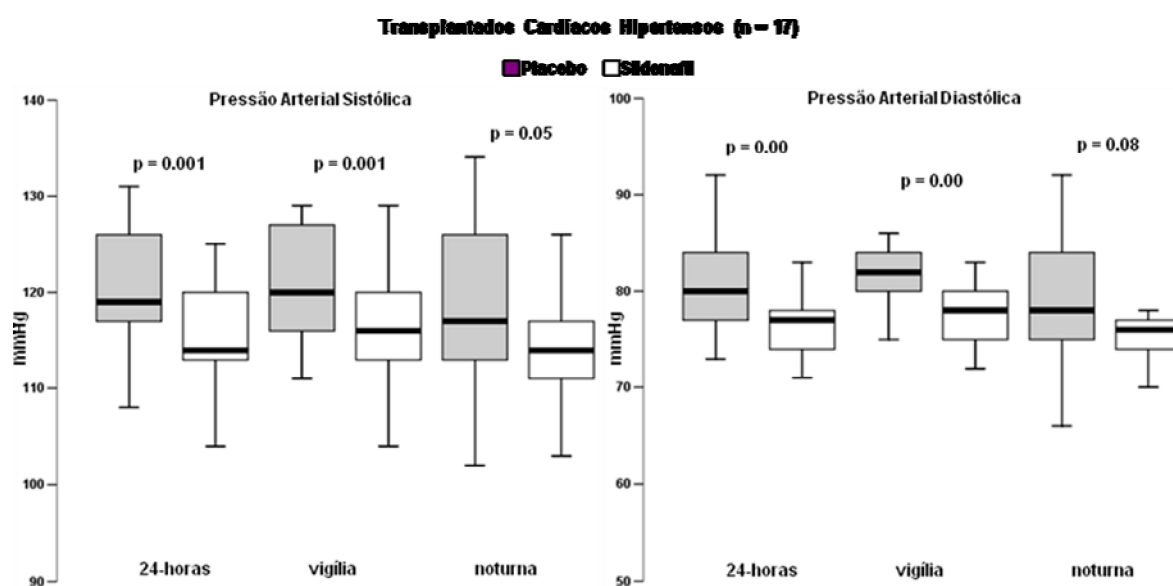
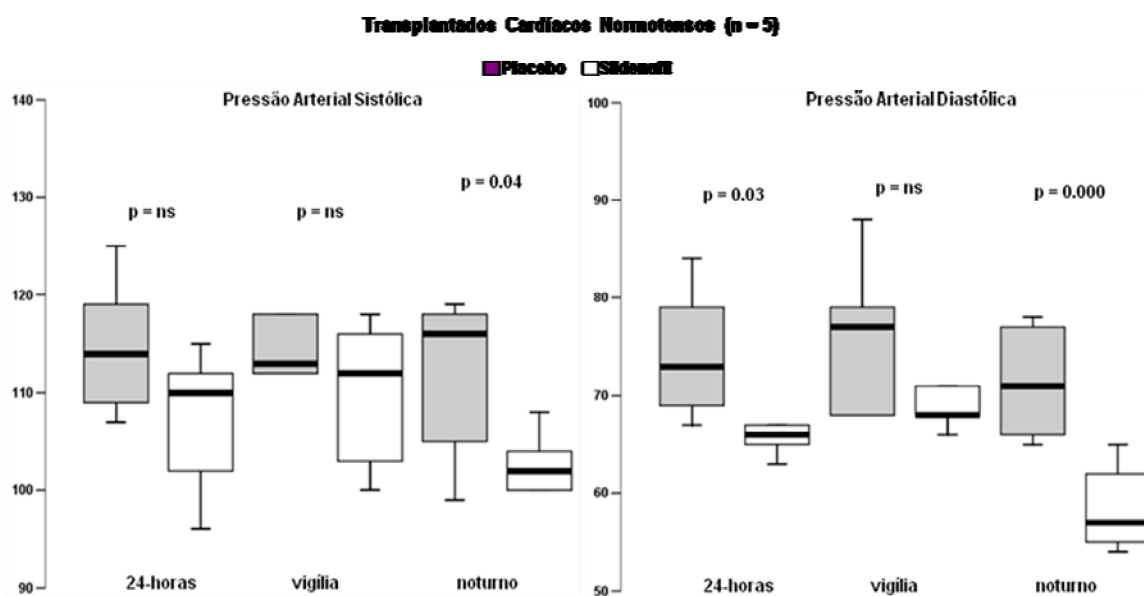


FIGURA 5. Comparação do MAPA; PAS e PAD 24h, vigília e noturna para toda amostra (n=22) entre os grupos sildenafil e placebo; com os valores expressos em mediana na faixa de 25 a 75% do percentil.



**FIGURA 6.** Comparação do MAPA; pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) 24h, vigília e noturna, nos transplantados cardíacos hipertensos (n=17), nas fases sildenafil e placebo; valores expressos em mediana, na faixa de 25 a 75% do percentil.



**FIGURA 7.** Comparação do MAPA; pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) 24h, vigília e noturna com e sem uso de sildenafil, em pacientes transplantados cardíacos normotensos (n=5), com os valores expressos em mediana na faixa de 25 a 75% do percentil.

---

## **5.DISSCUSSÃO**

---

Nossos resultados demonstraram que a administração de 50mg de sildenafil, um inibidor seletivo da PDE5, reduz a pressão sanguínea sistêmica sistólica e diastólica, em repouso, durante exercício e na monitorização 24-h, após transplante cardíaco. Principalmente nos transplantados de coração que desenvolveram hipertensão sistêmica.

Não houve alterações com o uso do sildenafil na FC, VE/VCO<sub>2</sub> slope, VO<sub>2</sub> e capacidade ao exercício durante os testes em esteira. O medicamento foi bem tolerado e aumentou a ativação neurohormonal em repouso, mensurado pelo nível plasmático de catecolaminas.

#### **EFEITOS DO SILDENAFIL NA PRESSÃO SANGÜÍNEA**

Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que demonstra o sildenafil como redutor da pressão sanguínea sistêmica em repouso, durante exercício e com MAPA 24-h nos transplantados de coração, especialmente nos pacientes identificados como hipertensos. Alguns estudos reportaram a redução da PA após administração do sildenafil em indivíduos saudáveis, em repouso e em pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana, durante repouso e exercício.<sup>43,44,35</sup> Contudo, os estudos não reportaram resultados com a monitorização ambulatorial da pressão arterial 24-h.

Os fatores que envolvem a hipertensão após transplante cardíaco são inúmeros e incluem desde o uso de drogas imunossupressoras,<sup>45</sup> o aumento da excitação simpática associada a perda vagal aferente dos baroreflexos para vasodilatação,<sup>46</sup> a deterioração da vasodilatação endotelial dependente de NO,<sup>47</sup> até nefrotoxicidade.

---

É sabido que o sildenafil reduz a pressão sanguínea sistêmica pelo aumento do cGMP vascular, efeito este causado pela inibição da PDE5. Esta enzima é comumente encontrada na rede vascular arterial e venosa.<sup>48, 49</sup> Além disso, nossos resultados sugerem que a ciclo NO-cGMP desempenha o papel de mediador da pressão sanguínea em repouso e durante o exercício também nos transplantados do coração.<sup>50</sup>

A ativação NO-cGMP no território venoso pode ser o responsável pela vasodilatação venosa, levando ao atraso do retorno venoso e redução da pré-carga; e na rede vascular arterial pode estar determinando a vasodilatação arterial e diminuindo a amplitude da onda de pressão “refletida”, reduzindo assim, a pós-carga e o stress sistólico.<sup>35</sup> Isto foi previamente reportado em indivíduos saudáveis e em patologias cardíacas, onde o sildenafil reduziu tanto pré-carga quanto pós-carga durante exercício físico.<sup>43</sup>

Os elementos minerais como sódio, cálcio, potássio e magnésio, apresentam importante papel no comportamento da PA, através da regulação da tensão da parede muscular vascular. O magnésio em particular, apresenta ação vasodilatadora e hipotensiva, com habilidade de bloquear os canais de cálcio, diminuindo assim a sua concentração intracelular.<sup>51</sup> Foi descrito previamente que a prostaciclina atua no metabolismo do cálcio e magnésio, modulando a ação destes minerais no sistema vascular e renal, indicando ser um importante sistema vaso-regulatório.<sup>52,53</sup> Sabe-se que durante o metabolismo aeróbico, maior quantidade de radicais livres são formados e que estes se ligam rapidamente a outras moléculas, como a prostaciclina e NO, levando a

---

danos irreversível nestas.<sup>54,55</sup> Podemos então especular que os sistemas prostaciclina e NO-cGMP se alteram, não exercendo suas ações vasodilatadora na totalidade. Assim, o uso do sildenafil talvez não tenha apenas efeito no ciclo No-cGMP, mas também em outras moléculas vasoreguladoras encontradas no endotélio, intensificando assim, o efeito hipotensor do sildenafil, como já descrito em pacientes com hipertensão pulmonar.<sup>56,57</sup>

Contudo, não houve modificação no incremento da pressão sangüínea durante o exercício no grupo sildenafil (Figura 1), sugerindo que a inibição da PDE5 tenha sido compensada pelos mecanismos fisiológicos do exercício físico; ou ainda, que a ação do NO não representa papel importante na adaptação ao exercício nos pacientes transplantados, exceto no tônus vascular basal. Esta complexa interação envolvendo os mecanismos de incremento da pressão arterial durante o exercício vão desde o aumento do débito cardíaco, fatores do metabolismo local e neurohumoral, resposta simpática eferente que atua no centro vasomotor e leito vascular, tensão arterial, disfunção endotelial e controles reflexos da pressão sangüínea.<sup>58,59</sup>

A redução na pressão sangüínea 24-h pós exercício físico, em transplantados do coração após o uso de sildenafil, está de acordo com a redução da pressão sangüínea arterial encontrada em pacientes com hipertensão essencial após realização de atividade em esteira rolante acima de 50% da capacidade máxima ao exercício.<sup>60,61,62</sup> Outros estudos mostraram redução da pressão arterial de 5 a 8 horas durante repouso em indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças cardíacas.<sup>43,63,64,65</sup> A

---

causa do prolongado efeito do sildenafil na queda da pressão arterial nos transplantados cardíacos não é clara, podendo ser multifatorial e estar também relacionada a realização de atividade física.<sup>66</sup>

As alterações da responsividade vascular relatadas pós exercício agudo estão associadas com a diminuição da saída do fluxo simpático alterando a resistência vascular. Também estão associadas com o aumento da liberação de NO durante o exercício, prostaglandinas, adenosina e ATP, facilitando assim a vasodilatação periférica.<sup>66,67</sup>

Contudo, estudo experimental em animal, com denervação sinoaórtica, mostrou que a redução da pressão sangüínea pós exercício agudo não ocorreu.<sup>68,69</sup> No entanto, a administração de L-arginina pós transplante cardíaco mostrou melhora da função endotelial e da pressão arterial 24h.<sup>70,71</sup> Isto pode em parte ter relação com a quantidade de substratos disponíveis para síntese de NO pós-transplante.<sup>72,73</sup> Podemos então especular que o sildenafil age adicionalmente, levando também a um efeito persistente no ciclo L-arginina-NO.<sup>62,74</sup>

Nossos dados demonstraram que os transplantados cardíacos hipertensos apresentam redução da queda noturna na pressão arterial, e está de acordo com outros estudos pós transplante cardíaco.<sup>75,76</sup> O fato do sildenafil não determinar redução adicional da queda noturna na pressão arterial, sugere que o ciclo L-arginina-NO não desempenha papel importante neste mecanismo. Sendo assim, esta atenuada queda noturna na pressão arterial, pode ser causada pela ausência do controle autonômico encontrada nos transplantados cardíacos, sendo este controle, caracterizado pelo aumento noturno do tônus vagal e diminuição do tônus

simpático.<sup>77,78</sup> Outro mecanismo que pode estar envolvido na redução da queda noturna, é o aumento do retorno venoso durante o período do sono com retenção líquida secundária ao uso de terapia imunossupressora.<sup>79</sup>

#### **EFEITO DO SILDENAFIL NA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE EXERCÍCIO**

Com ausência do reflexo de incremento da FC após redução da PA pelo uso do sildenafil, podemos dizer que: o sildenafil atrasa o aumento da atividade simpática. Fato este sugerido pela não alteração nos níveis de catecolaminas plasmáticas e concordante com a redução na FC encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca após uso de sildenafil.<sup>44</sup> Outra hipótese, é a denervação cardíaca total ou parcial ocorrida nos transplantados, onde o reflexo de incremento da FC após redução da PA se encontra inibida tanto para fase placebo quanto sildenafil.<sup>78</sup>

#### **EFEITOS DO SILDENAFIL DURANTE EXERCÍCIO**

Apesar da diminuição da PA e teoricamente, da melhora da função endotelial, os transplantados cardíacos na fase sildenafil mantiveram carga de trabalho equivalente a fase placebo, sugerindo que a resposta hemodinâmica à inibição da PDE5 não apresenta influência sobre os mecanismos fisiológicos que determinam a capacidade ao exercício nos transplantados de coração.<sup>77,79</sup> Este resultado foi inesperado, pois a resposta da função endotelial está co-relacionada com a capacidade ao exercício no transplante de coração.<sup>80</sup>



Os fatores determinantes da capacidade ao exercício após transplante de coração, não são bem conhecidos e podem estar relacionados com interações complexas entre as funções cardíacas, neurohormonal, músculo-esquelética e com a disfunção endotelial.<sup>81</sup> A hipótese utilizada para explicar nossos achados é que a melhora da função endotelial aguda, causada pelo uso do sildenafil, não seria suficiente para o aumento da capacidade ao exercício em transplantados do coração descondicionados.

### **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Um grupo pequeno de pacientes foi estudado. Contudo, a investigação forneceu achados compreensivos dos efeitos do sildenafil nos transplantados cardíacos. Não obtivemos adequada potência estatística para avaliar os pacientes transplantados normotensos, contudo, achados significativos foram encontrados.

Nosso estudo não avaliou disfunção sexual. Porém, o mesmo pode ser representativo para os transplantados de coração, pois a disfunção sexual, comumente encontrada nesta população,<sup>82</sup> é um marcador importante de disfunção endotelial. Podendo assim, ser considerada terapia com uso do sildenafil para esta população sem contra-indicação.<sup>40</sup>

A resposta dos pacientes transplantados ao protocolo pode ser significativamente diferente da resposta dos pacientes não transplantados. Além disso, os efeitos crônicos versus agudos da droga na PA não foram estudados, sendo que estes efeitos no uso de doses diárias podem ser diferentes dos resultados encontrados com a utilização da dose única.

Não podemos descartar a possibilidade da influência dos testes em esteira nos resultados do MAPA 24-h. Mas esta limitação não deve ser considerada pela presença da fase placebo.

### **IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Os benefícios do sildenafil no efeito prolongado na PA nestes pacientes podem ser interessantes, pois os mesmos apresentam risco de hipertensão sistêmica, a qual freqüentemente não responde a terapia antihipertensiva, requerendo assim terapias combinadas. Além disso, a persistente redução na PA durante exercício pode oferecer vantagem adicional.

Nossos achados podem ser de grande interesse clínico, dada a alta prevalência de hipertensão arterial nos pacientes transplantados, e ainda, porque a inibição da PDE5 pode fornecer uma nova estratégia para tratamento da hipertrofia e remodelamento cardíaco, baseado em um recente estudo experimental.<sup>83</sup>

---

## **6. CONCLUSÃO**

A inibição da PDE5 pelo sildenafil mostrou benefício nos pacientes transplantados do coração, levando a queda da pressão arterial sistólica e diastólica em repouso, no teste cardiopulmonar de caminhada de 6 minutos e máximo, e durante monitorização ambulatorial da pressão arterial 24-h. Além disso, a catecolamina plasmática se manteve em níveis parecidos durante exercício em ambas as fases e testes cardiopulmonares, com aumento durante os períodos de repouso.

Este prolongado efeito agudo do sildenafil após exercício na pressão arterial pode justificar o desenvolvimento de um estudo prospectivo para controle da pressão arterial em pacientes transplantados do coração com hipertensão arterial sistêmica.

---

## **7. ANEXO**

Anexo I: Teste cardiopulmonar máximo em pacientes pós transplante cardíaco: fase placebo

N	PASr	PADr	PASm	PADm	FCr	FCm	VO <sub>2</sub> pico	Slope	Tempo
1	124	89	144	80	92	122	18,4	30	14
2	162	111	221	90	96	122	15,4	37	12
3	123	82	185	78	131	151	17,5	41	8
4	152	89	167	86	97	129	16,0	35	10
5	141	102	166	90	96	132	20,0	37	16
6	153	109	160	88	95	144	19,1	35	14
7	134	88	187	82	100	141	18,2	28	10
8	108	65	124	67	106	137	14,1	37	13
9	113	78	120	75	112	139	15,6	35	15
10	120	72	133	71	100	140	16,3	48	12
11	113	70	128	72	106	173	22,9	42	20
12	145	84	154	107	124	185	23,0	31	19
13	133	73	141	72	100	120	13,8	42	13
14	122	79	146	66	115	154	15,2	37	11
15	131	83	144	67	90	130	15,5	27	12
16	134	73	151	105	100	141	22,0	27	20
17	134	79	145	75	106	160	19,3	35	19
18	142	75	176	82	116	147	20,7	29	16
19	137	89	164	82	102	127	13,4	33	13
20	149	70	159	70	92	155	15,5	35	15
21	145	73	160	71	110	130	17,0	44	14
22	120	76	140	74	103	150	20,0	30	19
$\bar{x}$	133	82	155	79	104	142	17,7	35	14,1
$\pm$	15	17	27	16	12	19	3	6	3,5

PASr e PASm (mmHg), pressão arterial sistólica de repouso e máxima, PADr e PADm (mmHg), pressão arterial diastólica de repouso e máxima; FCr e FCm (bpm), frequência cardíaca de repouso e máxima; VO<sub>2</sub> pico (ml/kg/min), consumo de oxigênio de pico; slope VE/VCO<sub>2</sub>; tempo (min);  $\bar{x}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

Anexo II: Teste cardiopulmonar máximo em pacientes pós transplante cardíaco: fase sildenafil (50mg)

N	PASr	PADr	PASm	PADm	FCr	FCm	VO <sub>2</sub> pico	Slope	Tempo
1	109	73	134	50	87	123	18,3	30	12
2	171	93	205	89	94	120	15,0	34	11
3	85	43	100	55	125	140	16,4	43	7
4	131	91	149	82	104	132	15,6	35	8
5	126	89	131	96	96	132	15,6	36	13
6	138	100	150	80	97	144	20,3	31	14
7	135	73	150	73	109	149	18,1	30	12
8	113	67	115	76	103	133	14,1	35	13
9	123	66	130	61	111	163	20,5	36	16
10	116	61	130	43	100	149	18,4	54	14
11	117	21	143	68	95	171	24,5	42	20
12	138	82	140	82	128	178	23,4	31	18
13	108	70	123	49	103	120	11,7	43	12
14	116	86	130	64	118	149	15,8	40	11
15	122	75	135	44	94	125	15,9	29	11
16	123	74	139	63	95	142	17,0	26	20
17	133	73	146	73	113	170	19,1	35	17
18	123	76	153	68	123	156	22,1	27	16
19	135	81	144	61	102	126	11,1	31	11
20	121	67	134	68	92	151	15,9	35	15
21	126	78	133	78	96	124	9,6	41	9
22	100	70	136	67	102	152	21,0	28	16
$\bar{x}$	123	73	139	68	104	143	17,5	35	13
$\pm$	18	18	36	16	13	18	3,5	7	3,6

PASr e PASm (mmHg), pressão arterial sistólica de repouso e máxima, PADr e PADm (mmHg), pressão arterial diastólica de repouso e máxima; FCr e FCm (bpm), frequência cardíaca de repouso e máxima; VO<sub>2</sub> pico (ml/kg/min), consumo de oxigênio de pico; slope VE/VCO<sub>2</sub>; tempo (min);  $\bar{x}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

Anexo III: Teste de caminhada de 6 minutos cardiopulmonar em pacientes pós transplante cardíaco: fase placebo

N	PASr	PADr	PAS6	PAD6	FCr	FC6	VO <sub>2</sub>	Slope	Dist
1	123	67	155	70	95	103	14,6	30	386
2	175	112	184	97	92	107	13,7	36	386
3	142	77	165	78	132	149	15,4	44	418
4	163	86	158	86	95	107	12,6	31	241
5	142	104	167	99	94	92	12,6	36	338
6	157	106	164	97	90	111	13,9	39	306
7	137	90	164	98	94	125	15,6	25	306
8	122	65	140	66	103	124	15,9	39	386
9	153	81	170	84	111	128	13,5	32	467
10	126	82	175	82	118	160	15,9	47	386
11	156	91	175	71	125	140	14,9	30	354
12	133	74	145	70	102	111	13,3	35	370
13	125	79	139	82	117	135	12,7	31	274
14	126	87	143	79	114	118	14,2	29	322
15	144	81	163	82	117	130	15,3	30	483
16	126	79	170	84	101	115	13,5	30	451
17	126	78	142	78	93	132	13,8	29	354
18	125	72	143	78	102	133	14,5	36	418
19	143	76	144	76	94	104	12,8	25	257
20	132	89	145	78	98	126	15,2	27	418
21	136	88	148	88	95	123	13,4	33	370
22	120	64	135	95	105	118	12,8	33	434
$\bar{x}$	138	83	156	82	104	122	14,1	33	369
$\pm$	17	12	20	13	13	18	2,5	6	66

PASr e PAS6 (mmHg), pressão arterial sistólica de repouso e no 6º minuto, PADr e PAD6 (mmHg), pressão arterial diastólica de repouso e no 6º minuto; FCr e FC6 (bpm), frequência cardíaca de repouso e no 6º minuto; VO<sub>2</sub> (ml/kg/min), consumo de oxigênio no 6º minuto; Slope VE/VC0<sub>2</sub>; Distância (metro);  $\bar{x}$  média;  $\pm$  desvio padrão.



Anexo IV: Teste de caminhada de 6 minutos cardiopulmonar em pacientes pós transplante cardíaco: fase sildenafil (50mg)

N	PASr	PADr	PAS6	PAD6	FCr	FC6	VO <sub>2</sub>	Slope	Dist
1	111	66	110	76	90	104	12,8	33	370
2	174	93	180	91	90	105	13,4	36	386
3	94	72	120	74	126	135	10,8	40	418
4	142	83	156	97	98	119	10,8	33	257
5	115	78	137	82	93	103	10,3	38	338
6	122	104	154	91	95	107	12,9	34	290
7	129	77	140	77	103	125	15,7	25	386
8	111	65	118	67	103	118	12,7	46	386
9	115	77	126	79	102	120	10,7	33	322
10	116	70	129	59	114	139	14,9	47	515
11	127	91	161	63	129	141	17,5	26	467
12	112	61	117	48	102	113	10,4	38	306
13	119	76	167	67	121	137	13,9	43	290
14	131	88	140	87	112	120	13,2	31	322
15	130	76	155	85	120	132	15,1	28	483
16	135	85	140	101	103	113	12,3	27	483
17	112	74	109	75	104	115	12,1	30	386
18	89	63	104	77	95	125	15,1	42	418
19	122	75	130	70	94	111	13,1	26	257
20	125	89	134	69	94	118	14,2	25	515
21	124	80	140	74	91	119	13,1	41	386
22	120	70	140	87	83	115	12,5	32	386
$\bar{x}$	122	78	137	77	103	120	13	34	380
$\pm$	18	12	22	14	14	13	2,2	7	78

N, número de pacientes; PASr e PAS6 (mmHg), pressão arterial sistólica de repouso e no 6º minuto, PADr e PAD6 (mmHg), pressão arterial diastólica de repouso e no 6º minuto; FCr e FC6 (bpm), frequência cardíaca de repouso e no 6º minuto; VO<sub>2</sub> (ml/kg/min), consumo de oxigênio no 6º minuto; Slope VE/VCO<sub>2</sub>; Distância (metro);  $\bar{x}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

Anexo V: Norepinefrina plasmática de repouso e durante exercício em pacientes pós transplante cardíaco: fase placebo

N	TES rep	TES 6ºmin	TE rep	TE max
1	180	565	406	567
2	528	1260	650	1020
3	375	779	619	1860
4	609	1247	817	2954
5	689	1148	743	1233
6	528	1319	584	1531
7	842	1648	1161	2264
8	440	1058	840	5137
9	477	1165	528	2449
10	530	1744	504	1995
11	461	3128	958	2512
12	467	818	338	1522
13	310	950	416	1346
14	344	1016	600	1984
15	565	1058	696	1105
16	480	559	720	1560
17	199	1750	628	1915
18	472	1250	810	1990
19	375	1342	790	2125
20	330	1020	670	1985
21	520	1444	590	1969
22	450	1205	600	2210
$\bar{X}$	462	1248	666	1965
$\pm$	165	620	221	1090

N, número de pacientes. TES rep e 6º min, teste de caminhada de 6 minutos cardiopulmonar de repouso e no 6º minuto; TE rep e max, teste cardiopulmonar de repouso e máximo;  $\bar{X}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

Anexo VI: Norepinefrina plasmática de repouso e durante exercício em pacientes pós transplante cardíaco: fase sildenafil

N	TES rep	TES 6 <sup>o</sup> min	TE rep	TE max
1	650	1010	708	1890
2	550	1120	689	2135
3	480	995	597	2358
4	705	1235	796	2895
5	710	2282	1092	5345
6	757	1403	928	1789
7	821	1744	1171	2246
8	571	823	821	2073
9	673	2112	1093	3828
10	637	1441	701	1932
11	726	2516	1197	2291
12	547	1066	2299	3012
13	302	1060	765	2308
14	480	1466	680	2363
15	1069	1219	985	1518
16	500	762	512	1530
17	680	1234	890	2215
18	294	1890	358	1073
19	610	2135	1289	2658
20	715	2256	1345	2387
21	665	1987	1190	2546
22	560	1055	789	2600
$\bar{X}$	622	1491	949	2408
$\pm$	211	568	484	1123

N, número de pacientes. TES rep e 6<sup>o</sup> min, teste de caminhada de 6 minutos cardiopulmonar de repouso e no 6<sup>o</sup> minuto; TE rep e max, teste cardiopulmonar de repouso e máximo;  $\bar{X}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

Anexo VII: Medida Ambulatorial da Pressão Arterial em pacientes pós transplante cardíaco: fase placebo

N	24 horas			Diurno			Noturno		
	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
1	114	77	80	113	77	83	117	77	73
2	147	92	86	147	92	88	151	92	81
3	124	80	119	128	84	124	115	72	109
4	120	84	89	120	84	93	121	84	85
5	117	77	94	117	77	95	116	78	95
6	126	92	90	127	94	92	126	87	88
7	131	84	87	129	84	92	132	84	81
8	119	80	93	118	80	97	119	80	90
9	108	73	96	111	75	99	102	69	91
10	113	76	93	116	80	95	112	74	89
11	107	73	109	112	77	112	99	65	104
12	121	75	100	127	81	112	113	66	80
13	141	83	93	148	86	101	133	79	82
14	117	80	94	114	79	101	118	81	83
15	119	79	78	118	79	79	119	78	77
16	114	69	88	113	68	83	116	71	89
17	112	80	103	113	80	107	110	77	92
18	119	83	107	121	86	111	114	78	96
19	128	86	100	125	84	97	134	88	104
20	125	84	94	129	88	98	118	77	87
21	117	80	86	120	82	89	112	75	77
22	109	67	101	112	68	106	105	66	95
$\bar{x}$	120,4	79,7	94,5	121,7	81,1	97,9	118,3	77,2	88,5
$\pm$	10,0	6,3	9,6	10,3	6,4	10,9	11,6	7,2	9,4

N, número de pacientes; PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg); FC, frequência cardíaca (bpm);  $\bar{x}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

Anexo VIII: Medida Ambulatorial da Pressão Arterial em pacientes pós transplante cardíaco: fase sildenafil

N	24 horas			Diurno			Noturno		
	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
1	114	76	86	114	76	89	114	76	80
2	135	83	86	135	83	90	135	83	77
3	114	75	121	115	75	123	114	76	117
4	113	77	88	115	79	90	111	75	87
5	111	72	91	111	72	94	110	74	84
6	116	81	92	117	83	93	112	77	90
7	125	80	93	129	82	99	117	74	81
8	115	78	94	116	80	98	116	77	91
9	113	77	104	108	73	106	126	88	97
10	112	75	91	120	83	97	105	68	85
11	96	63	114	100	68	112	88	55	117
12	122	73	100	125	77	113	119	70	85
13	124	71	91	131	76	99	112	64	79
14	108	74	96	106	74	99	110	76	91
15	102	66	86	103	66	87	100	65	84
16	110	67	88	112	71	93	104	57	80
17	104	73	103	104	73	108	103	73	92
18	114	78	108	113	78	113	117	78	100
19	120	79	91	119	80	91	122	78	92
20	112	73	89	118	79	91	102	62	86
21	117	77	89	118	79	93	113	74	81
22	115	65	107	116	68	106	108	54	108
$\bar{x}$	114,2	74,2	95,8	115,7	76,1	99,3	111,7	71,5	90,2
$\pm$	8,2	5,3	9,8	8,9	5,1	9,7	9,7	8,8	11,4

N, número de pacientes; PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg); FC, frequência cardíaca (bpm);  $\bar{x}$  média;  $\pm$  desvio padrão.

---

## **8. REFERÊNCIAS**

- 
- <sup>1</sup> 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.
  - <sup>2</sup> Bellotti P, Badano PL, Acquarone N et al. Speciality-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:596-604.
  - <sup>3</sup> Barreto A; Bocchi E. *Insuficiência Cardíaca*. São Paulo, Segmento, 2003.315p.
  - <sup>4</sup> Zoll J, N'Guessan B, Ribera F, et al. Preserved response of mitochondrial function to short-term endurance training in skeletal muscle of heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:126-32.
  - <sup>5</sup> Lucini D, Milani RV, Ventura HO, et al. Study of arterial and autonomic effects of cyclosporine in humans. *Hypertension* 2000;35:1258-63.
  - <sup>6</sup> Salyer J, Jewell D, Quigg R. Predictors of early post-cardiac transplant exercise capacity. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1999;19:381-388.
  - <sup>7</sup> Bacal F, Pires PV, Moreira LF, et al. Normalization of right ventricular performance and remodeling evaluated by magnetic resonance imaging at late follow-up of heart transplantation: relationship between function, exercise capacity and pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24:2031-2036.
  - <sup>8</sup> Kavanagh T, Mertens D, Shepard R et al. Long-term cardiorespiratory results of exercise training following cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2003;91:190-194.

- 
- <sup>9</sup> Mettauer B, Lampert E, Charloux A, et al. Lung membrane diffusing capacity, heart failure, and heart transplantation. *Am J Cardiol* 1999; 83:62-67.
- <sup>10</sup> Marconi C, Marzorati M. Exercise after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90:250-259.
- <sup>11</sup> Biring MS, Fournier M, Ross DJ, Lewis MI. Cellular adaptations of skeletal muscles to cyclosporine. *J Appl Physiol*. 1998; 84(6):1967-1975.
- <sup>12</sup> Braith WR, Limacher MC, Leggett SH, et al. Skeletal Muscle Strength in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:1018-1023.
- <sup>13</sup> Pierre GL, Magyari PM, Aranda JM Jr, et al. Effect of heart transplantation on skeletal muscle metabolic enzyme reserve and fiber type in end-stage heart failure patients. *Clin Transplant* 2007;21(1):94-100.
- <sup>14</sup> Beckers F, Ramaekers D, Cleemput J et al. Association between restoration of autonomic modulation in the native sinus node of hemodynamic improvement after cardiac transplantation. *Transplantation* 2002;73:1614-1620.
- <sup>15</sup> Squires R. Exercise training after cardiac transplantation. *Medicine and Science in Sports and Medicine* 1991;23(8):686-694.
- <sup>16</sup> Überfuhr P, Frey A, Fuchs A et al. Signs of vagal reinnervation 4 years after transplantation in spectra of heart rate variability. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;12:907-912.
- <sup>17</sup> Kao AC, Van Trigt PIII, Shaeffer-McCall GS, et al. Heart failure/cardiac transplantation/artificial heart disease: central transplant and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994;89:2605-2615.
-



- 
- <sup>18</sup> Patel AR, Kuvin JT, DeNofrio D, et al. Peripheral vascular endothelial function correlates with exercise capacity in cardiac transplant recipients. *The Amer J of Cardiol* 2003;91:897-899.
- <sup>19</sup> Chowdhary S, Harrington D, Bonser R et al. Chronotropic effects of nitric oxide in the denervated human heart. *Journal of Physiology* 2002;541:645-651.
- <sup>20</sup> Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2002;16:137-143.
- <sup>21</sup> Gessler t, Seeger W, Schmeihl T. Inhaled Prostanoids in the therapy of pulmonary hypertension. *J Aerosol Med* 2008; 16.
- <sup>22</sup> Gryglewski RJ, Chlopicki S, Uracz W, Marcinkiewics E. Significance of endothelial prostacyclin and nitric oxide in peripheral and pulmonary circulation. *Med Sci Monit* 2001;7(1):1-16.
- <sup>23</sup> Gwozdz P, Lukasz D, Kozlovski V, et al. Prostacyclin, but not nitric oxide, is the major mediator of acetylcholine-induced vasodilatation in the isolated mouse heart. *Pharmac Reports* 2007;59:545-552.
- <sup>24</sup> Li Y, Chiang CW, Yeh HC, et al. Structures of prostacyclin synthase and its complexes with substrate analog and inhibitor reveal a ligand-specific heme conformation change. *JBC* 2007;283(5):2917-2926.
- <sup>25</sup> Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patient with chronic heart failure is dependently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005;26(1):65-69.

- 
- <sup>26</sup> Doutreleau S, Piquard F, Lonsdorfer E, et al. Improving exercise capacity, 6 wk training tends to reduce circulating endothelin after heart transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:672-675.
- <sup>27</sup> Lindelfeld J, Page RL, Zolty R, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part III: common medical problems. *Circulation* 2005;111:113-117.
- <sup>28</sup> Schwietzer GK, Hartmann A, Kober G, et al. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibition may improve sodium excretion in cardiac transplant hypertension. *Transplantation* 1995;59:999-1004.
- <sup>29</sup> Taegtemeyer A, Crook A, Barton P, Banner N. Reduce Incidence of hypertension after heterotopic cardiac transplantation compared with orthotopic cardiac transplantation: Evidence that excision of the native heart contributes to post-transplant hypertension. *JACC* 2004;44(6):1255-1260.
- <sup>30</sup> Eisen H. Hypertension in heart transplant recipients: more than just cyclosporine. *JACC* 2003;41(3):433-434.
- <sup>31</sup> Khot U, Binkley P, Haas G, et al. Prospective study of the circadian pattern of blood pressure after heart transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 1996;15:350-359.
- <sup>32</sup> American College of Sports Medicine. ACSM Stand position on exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-553.
- <sup>33</sup> Wallace JP, Bogle PG, King BA, et al. A comparison of 24-h average blood pressures and blood pressure load following exercise. *AJH* 1997;10:728-734.

- 
- <sup>34</sup> Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *AJH* 1997;10:511-518.
- <sup>35</sup> Schofield RS, Edwards DG, Schuler BT, et al. Vascular effects of sildenafil in hypertensive cardiac transplant recipients. *Am J Hypertens* 2003; 16:874-877.
- <sup>36</sup> Zusman RM, Morales A, Glasser DB, et al. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999;83:35C-44C.
- <sup>37</sup> Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85:342-9.
- <sup>38</sup> Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterase: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75:725-48.
- <sup>39</sup> Ballard AS, Gingell CJ, Tang K, et al. Effects of sildenafil citrate on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic phosphodiesterase isozyme. *J Urol* 1998;159:2164-2171.
- <sup>40</sup> Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59(2):225-229.
- <sup>41</sup> Guimarães GV, Belloti G, Bacal F, et al. Pode o teste ergoespirométrico de caminhada de 6 minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com insuficiência cardíaca? *Arq Bras Cardiol* 2002;78(6):553-556.
- <sup>42</sup> Patterson JÁ, Naughton J, Pietras RJ. Treadmill exercise in assessment of functional capacity of patients with severe left ventricular disease. *Am J Cardiol* 1972;30:757-762.
-

- 
- <sup>43</sup> Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics *Am J Cardiol* 1999; 83:13C-20C.
- <sup>44</sup> Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. 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; 106:1097-1103.
- <sup>45</sup> Idema RN, Van den Meiracker AH, Balk AH, et al. Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output, and vascular resistance in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994;90:2797-2803.
- <sup>46</sup> Khot UN, Binkley PF, Haas GJ, et al. Prospective study of the circadian pattern of blood pressure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:350-359.
- <sup>47</sup> Lim DS, Mooradian SJ, Goldberg CS, et al. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2004;94:823-831.
- <sup>48</sup> Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, et al. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1990; 101:746-752.
- <sup>49</sup> Medina P, Segarra G, Vila JM, et al. Effects of sildenafil citrate on human penile blood vessels. *Urology* 2000; 56:539-543.
- <sup>50</sup> Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil citrate enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:845-851.
-

- 
- <sup>51</sup> Karppanen H. Minerals and blood pressure. *Annals of Medicine* 1991;23:299-305.
- <sup>52</sup> Nadler JL, McKay M, Campese V, et al. Evidence that prostacyclin modulates the vascular actions of calcium in man. *J Clin Invest* 1986;77(4):1278-1284.
- <sup>53</sup> Nadler JL, Goodson S, Rude RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypert* 1987;9(4):379-383.
- <sup>54</sup> Salonen JT. Dietary fats, antioxidants and blood pressure. *Annals of Medicine* 1991;23:295-299.
- <sup>55</sup> Arnaud J, Bost M, Vitoux D, et al. Effect of low dose antioxidant vitamin and trace element supplementation on the urinary concentrations of thromboxane and prostacyclin metabolites. *J Am Coll Nutr* 2007;26(5):405-411.
- <sup>56</sup> Zwissler B, Welte M, Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide on right ventricular performance in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9(3):283-289.
- <sup>57</sup> Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, et al. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(11):1353-1357.
- <sup>58</sup> Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, et al. Effects of changes in central blood volume on carotid-vasomotor baroreflex sensitivity at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 2006 Mar 30
-

- 
- <sup>59</sup> Haywood GA, Counihan PJ, Sneddon JF, et al. Increased renal and forearm vasoconstriction in response to exercise after heart transplantation. *Be Heart J* 1993;70:247-251.
- <sup>60</sup> Wallace JP, Bogle PG, King BA, et al. A Comparison of 24-h average blood pressure and blood pressure load following exercise. *Am J Hypertens* 1997;10:728-734.
- <sup>61</sup> Brownley KA, West SG, Hinderliter AL, Light KC. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. *Am J Hypertens.* 1996;9(3):200-206.
- <sup>62</sup> Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13:44-51.
- <sup>63</sup> Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):32M-36M.
- <sup>64</sup> Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil citrate in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1622-1626.
- <sup>65</sup> Carson III CC. Cardiac safety in clinical trials of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cadiol* 2005;96[suppl]:37M-41M.
- <sup>66</sup> Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Mar;36(3):533-553.
- <sup>67</sup> Hallwill JR. Mechanisms and clinical implications of post exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2001; 29:65-70.
-

- 
- <sup>68</sup> Chandler MP, DiCarlo SE. Sinoaortic denervation prevents postexercise reductions in arterial pressure and cardiac sympathetic tonus. *Am J Physiol.* 1997; 273:H2738-2745.
- <sup>69</sup> Chandler MP, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Arterial baroreflex resetting mediates postexercise reductions in arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol.* 1998; 275:H1627-1634.
- <sup>70</sup> Lim DS, Mooradian SJ, Goldberg CS, et al. Effect of oral L-arginina on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. *Am J Cardio* 2004;94:828-831.
- <sup>71</sup> Holm T, Aukrust P, Aagaard E, et al. Hypertension in relation to nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, and inflammation: different patterns in heart transplant recipients and individuals with essential hypertension. *Transplant* 2002;74:1395-1400.
- <sup>72</sup> Parra DA, Lim DS, Buller CL, Charpie JR. Endothelial dysfunction and circadian blood pressure rhythmicity in young heart transplant recipients. *Pediatr Cardiol* 2007;28(1):1-7.
- <sup>73</sup> Ramzy D, Rao V, Mallidi H, et al. Cardiac allograft preservation using donor-shed blood supplemented with L-arginina. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(10):1665-1672.
- <sup>74</sup> Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant.* 2002; 16:137-141.
- <sup>75</sup> Kotsis VT, Stabouli SV, Pitiriga VCh, et al. Impact of cardiac transplantation in 24 hours circadian blood pressure and heart rate profile. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2244-2246.
-

- 
- <sup>76</sup>. Khot UN, Binkley PF, Haas GJ, Starling RC. Prospective study of the circadian pattern of blood pressure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996 Apr;15(4):350-359.
- <sup>77</sup> Bocchi EA, Vilella de Moraes AV, Esteves-Filho A, et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23:205-210.
- <sup>78</sup> Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC, et al. Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation* 1989; 79:344-349.
- <sup>79</sup> Zusman RM, Prisant LM, Brawn MJ. Effect of on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. *J Hypertension* 2000; 18:1865-1869.
- <sup>80</sup> Andreassen AK, Kvernebo K, Jorgensen B, et al. Exercise capacity in heart transplant recipients: relation to impaired endothelium-dependent vasodilation of the peripheral microcirculation. *Am Heart J*. 1998; 136:320-328.
- <sup>81</sup> Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340:320-328.
- <sup>82</sup> Mulligan T, Sheehan H, Hanrahan J. Sexual function after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1991; 10:125-128.
- <sup>83</sup> Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2005;11:214-222
-