



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



**ANDRÉ MAURÍCIO SOUZA FERNANDES**

**EFEITO IMEDIATO DO SILDENAFIL NA FUNÇÃO VENTRICULAR  
DIREITA ANALISADA PELA RESSONÂNCIA CARDIOVASCULAR  
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO.**

**TESE DE DOUTORADO**

Salvador  
2015

**ANDRÉ MAURÍCIO SOUZA FERNANDES**

**EFEITO IMEDIATO DO SILDENAFIL NA FUNÇÃO VENTRICULAR  
DIREITA ANALISADA PELA RESSONÂNCIA CARDIOVASCULAR  
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup> Roque Aras Junior.

Salvador  
2015

**COMISSÃO EXAMINADORA**

Professora Doutora Adriana Lopes Latado - UFBA - Universidade Federal da Bahia

Professora Doutora Marta Silva Menezes – EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Professor Doutor André Rodrigues Durães - UNEB - Universidade do Estado da Bahia

Professor Doutor Armênio Guimarães – UFBA - Universidade Federal da Bahia

Professor Doutor Francisco Borges F. Reis – UFBA - Universidade Federal da Bahia

**DEDICATÓRIA**

Dedico essa vitória aos meus pais, exemplos de força e resiliência.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Roque Aras Junior, pela oportunidade de crescimento como ser humano e médico.

## **LISTA DAS FIGURAS**

Figura 1. Fluxograma de pacientes que participaram do estudo

## **LISTA DAS TABELAS**

Tabela 1. Comparação das características clínicas entre os grupos.

Tabela 2. Características cardiovasculares medidas pela ressonância.

Tabela 3. Efeitos cardiovasculares das intervenções nos dois grupos.

Tabela 3.1. Mudanças absolutas antes e depois sildenafil e placebo.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (REFERENTES AO ARTIGO ORIGINAL)**

RVESV: right ventricle end-systolic volume;

RVEDV: right ventricle end-diastolic volume;

RVEF: right ventricle ejection fraction;

RV: right ventricle;

TAPSE: tricuspid annular systolic excursion;

TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change;

LVESV: left ventricle end-systolic volume;

LVEDV: left ventricle end-diastolic volume;

LVEF: left ventricle ejection fraction.

## SUMÁRIO

Resumo em língua portuguesa.....	09
Resumo em língua inglesa.....	10
1. Introdução.....	11
2. Artigo de revisão.....	13
Contribuição da ressonância magnética cardiovascular para o diagnóstico e prognóstico nos grupos de hipertensão pulmonar.	
3. Artigo original.....	22
The immediate effect of Sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial.	
4. Conclusão.....	37
5. Considerações Finais.....	38
6. Perspectivas de estudos.....	39
7. Anexo I .....	40



## RESUMO

**Introdução:** estudos prévios tem demonstrado que a inibição da fosfodiesterase 5 está associada com melhora funcional do ventrículo direito em pacientes com hipertensão pulmonar. Esse estudo tem por objetivo demonstrar o efeito imediato do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5, na função ventricular direita, analisado através da ressonância cardiovascular, em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica. **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico controlado duplo cego. **Crterios de inclusão:** diagnóstico de insuficiência cardíaca com CF I-III; fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor que 35%. Os pacientes foram submetidos a ressonância cardiovascular e então eram randomizados para 50 mg de sildenafil ou placebo via oral. Uma hora após a administração da droga os pacientes eram submetidos novamente a uma nova ressonância cardiovascular. **Resultados:** 26 pacientes foram recrutados em um centro de atenção terciária no Brasil e 13 foram alocados em cada grupo. A mediana da idade foi de 61,5 anos (percentil 25 e 75: 50 – 66,5 anos). Exceto pelo aumento da mudança da fração de área do ventrículo direito após administração do sildenafil, (sildenafil [antes vs. depois]: 34,3 [25,2-43,6]% vs. 42,9 [28,5-46,7]%,  $p=0,04$ ; Placebo [antes vs. depois]: 28,1 [9,2-34,8]% vs. 29,2 [22,5-38,8]%,  $p=0,86$ ), não houve alteração nos parametros de função ventricular direita. Não houve melhora na função ventricular esquerda nem na distensibilidade da artéria pulmonar. **Conclusão:** Esse estudo mostrou que uma dose única de sildenafil não altera de modo significativo a função ventricular direita medida pela ressonância magnética. Clinical Trials NCT01936350.

**Palavras chaves:** hipertensão pulmonar, ressonância magnética

## ABSTRACT

Background: Studies have demonstrated that phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibition is associated with right ventricle (RV) functional improvement in patients with primary pulmonary hypertension. This study aims to demonstrate the immediate impact of Sildenafil, a PDE5 inhibitor, on RV function, measured by cardiovascular magnetic resonance (CMR), in patients with heart failure (HF). Methods: We conducted a randomized double-blind controlled trial. Inclusion criteria: diagnosis of HF functional class I-III; left ventricle ejection fraction < 35%. Patients underwent CMR evaluation and were then equally randomly assigned to either 50 mg of Sildenafil or Placebo groups. One hour following drug administration, they were submitted to a second scan examination. Results: 26 patients were recruited from a tertiary reference center in Brazil and 13 were allocated to each study group. The median age was 61.5 years (50 - 66.5 years). Except for the increase in RV fractional area change following the administration of Sildenafil (Sildenafil [before vs. after]: 34.3 [25.2-43.6]% vs. 42.9 [28.5-46.7]%,  $p=0.04$ ; Placebo [before vs. after]: 28.1 [9.2-34.8]% vs. 29.2 [22.5-38.8]%,  $p=0.86$ ), there was no statistically significant change in parameters. There was no improvement in left ventricular parameters or in the fractional area change of the pulmonary artery. Conclusion: This study demonstrated that a single dose of Sildenafil did not significantly improve RV function as measured by the CMR.

Trial registration: Clinical Trials NCT01936350

## 1. INTRODUÇÃO

O sildenafil foi uma droga inicialmente estudada para fins de tratamento da *angina pectoris* e da hipertensão arterial sistêmica. Contudo, múltiplos estudos conduzidos na intenção de comprovar sua eficácia nesse cenário não obtiveram êxito, sendo seu uso para essas finalidades não aprovado. Evidenciou-se entretanto que muitos pacientes do sexo masculino, participantes dos estudos, apresentaram um efeito colateral: a melhora na qualidade da ereção. Assim, em 1998, após estudos com objetivos de provar a sua eficácia como droga no tratamento da disfunção erétil, a mesma foi aprovada para comercialização com esse objetivo.

Essa droga que age como um inibidor seletivo da fosfodiesterase 5, enzima responsável pela hidrólise do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), provocando vasodilatação nos tecidos onde essa enzima está presente, como na musculatura lisa do corpo cavernoso, nos rins e nos pulmões.

Após sete anos, em 2005, o sildenafil foi aprovado também para tratamento da hipertensão arterial pulmonar a qual, para critérios diagnósticos, pode ser dividida em cinco grupos. A Hipertensão Arterial Pulmonar pertencente ao grupo I é a que mais se beneficia do uso de inibidores de fosfodiesterase, como o sildenafil ou a tadalafila. Estudos tem mostrado melhora da função ventricular e da capacidade funcional em pacientes deste grupo que usaram sildenafil por um determinado período, porém a maioria deles é de longo prazo ou analisaram o impacto de forma invasiva. Além disso, poucos analisaram o efeito dessa droga em pacientes do grupo II, ou seja, pacientes com insuficiência cardíaca ou cardiopatias que acometem o ventrículo esquerdo, sendo essa a causa da hipertensão pulmonar e de uma possível subsequente disfunção ventricular direita.

Métodos invasivos como o estudo hemodinâmico através de um cateter, o cateterismo cardíaco, avaliam a função do ventrículo direito de forma bastante acurada, porém métodos não invasivos também tem mostrado elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da disfunção sistólica ventricular direita, como a ressonância magnética cardiovascular.

A ressonância magnética cardiovascular é um método de imagem bastante utilizado na Cardiologia, principalmente pela sua alta capacidade em caracterizar os tecidos, assim como pela ausência de radiação ionizante, isótopos radioativos ou contrastes iodados. Sua aplicabilidade na prática clínica permite distinção entre tecidos infectados, necrose, fibrose e

atividade inflamatória ativa. Além disso, o método permite analisar de forma acurada dimensões e funções contráteis das câmaras cardíacas.

Na avaliação da hipertensão pulmonar a ressonância tem trazido importantes avanços no campo de diagnóstico e prognóstico. A análise da massa, das dimensões e da função ventricular direita, além da quantificação de fibrose traz dados importantes para a condução dos pacientes com hipertensão pulmonar.

Portanto, a realização de um estudo, no qual a hipótese de uma possível melhora da função contrátil do ventrículo direito com uso do sildenafil em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, avaliada pela ressonância cardiovascular, se faz interessante.

## 2. ARTIGO DE REVISÃO

Contribuição da ressonância magnética cardiovascular para o diagnóstico e prognóstico nos grupos de hipertensão pulmonar.

André Mauricio Souza Fernandes, Jessica Mendes, Roberto Nery Dantas Jr, Sirlene Mendes Borges, Roque Aras Jr.

### 1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é definida como aumento da pressão média da artéria pulmonar maior ou igual a 25 mmHg (ESC) ou ainda pressão sistólica da artéria pulmonar >25 mmHg associada a pressão de cunha do capilar pulmonar < 15mmHg e elevada resistência vascular pulmonar, sem etiologia identificável (1), podendo sua fisiopatologia ser categorizada como pré-capilar ou pós-capilar. De acordo com a última classificação, a HP pode ser classificada em grupos facilitando o diagnóstico diferencial (2), a busca pela etiologia e por conseguinte o tratamento: grupo 1 – hipertensão arterial pulmonar; 2 – hipertensão venosa pulmonar/relacionada ao ventrículo esquerdo; 3 – associada à doença intrínseca do pulmão/hipóxia; 4 – relacionada à doença tromboembólica; e 5 – miscelânea/mecanismos multifatoriais não esclarecidos.

O aumento da pressão arterial pulmonar pode ser suspeitada através de um eletrocardiograma no qual se pode encontrar sobrecarga câmaras direitas. Através do ecocardiograma transtorácico pode-se avaliar a função ventricular direita e estimar a velocidade de fluxo da valva tricúspide e obter pela equação de Bernoulli o valor da pressão arterial pulmonar, trazendo dados para o diagnóstico e tratamento. O cateterismo cardíaco pode de forma acurada medir a pressão da artéria pulmonar, além de trazer dados como resistência vascular e pressão do capilar pulmonar, que podem ajudar no diagnóstico diferencial entre os grupos de HP.

O Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) utiliza a radiofrequência em tecidos sob a influência de um campo magnético, portanto os pacientes não são submetidos à radiação ionizante ou a contrastes nefrotóxicos nesse exame. Trata-se de um método aplicável

e de ampla utilidade no estudo de anormalidades cardíacas, desde análise de anatomia, dimensões e função das câmaras cardíacas, análise de perfusão miocárdica, viabilidade miocárdica e fluxos valvares, assim como no seguimento do pós-operatório de adultos com anomalias congênitas e diagnóstico diferencial entre as patologias que envolvem o miocárdio e pericárdio. (3). Na avaliação do paciente com HP seu uso pode trazer dados como dilatação, hipertrofia e redução da contratilidade do ventrículo direito (VD), desvio à esquerda do septo interventricular, dilatação e enrijecimento da artéria pulmonar (com a redução da pulsatilidade da artéria pulmonar), redução da velocidade de pico de fluxo e tempo de aceleração, regurgitação pulmonar e tricúspide, padrão restritivo do fluxo atrioventricular através da valva tricúspide, realce tardio ao contraste Gadolínio (secundário à fibrose por stress na parede do VD).

O presente trabalho tem como objetivo revisar o papel da ressonância no diagnóstico e prognóstico da hipertensão pulmonar nos grupos de classificação da doença.

Trata-se de uma artigo de revisão com a seguinte pergunta: qual o papel da ressonância no diagnóstico e prognóstico da hipertensão pulmonar? A coleta dos artigos foi realizada utilizando como banco de dados o Pubmed e foram pesquisados artigos originais publicados entre 1999 e 2013. Como palavras-chave, foram utilizadas “ventricle function”, “CMR”, “ventricular viability”, “delayed enhancement”, “pulmonary hypertension”, “right ventricle”, “left ventricle”, “mitral stenosis”, “chronic obstructive pulmonary disease”, “pulmonary thromboembolism”, “sarcoidosis” e “feasibility”. Os artigos foram selecionados manualmente, primeiro, através da leitura dos abstracts, depois, pela leitura do artigo integral.

Os estudos foram tanto retrospectivos quanto prospectivos. Apresentaram dados sobre RMC e função ventricular, RMC e VD, RMC e HP, incluindo realce tardio na HP e técnicas na RMC utilizadas para avaliar HP. Em todos os estudos os pacientes incluídos foram portadores de HP, dentro dos grupos 01, 02, 03, 04 e 05. Todos os estudos selecionados foram com humanos e na língua inglesa ou portuguesa.

Foram excluídos relatos de caso, editoriais e artigos com grupo amostral menor que 20 pacientes.

### Ressonância magnética e função ventricular

A RMC é exame padrão-ouro na avaliação da função ventricular, sendo reprodutível e não sujeito a subestimação ou superestimação da função ventricular por fatores como ausência de viabilidade miocárdica ou alterações segmentares, além de boa visualização da

estrutura, em cortes sagitais no eixo curto. A alta resolução espacial das imagens de precessão livre de prótons permitem alta reprodutibilidade das medidas de volumes tanto do ventrículo esquerdo quanto do direito (4).

A análise da função ventricular na ressonância magnética tem como base a realização de múltiplas imagens em eixo curto do plano valvar até o ápice ventricular. Utilizando a técnica de Simpson em cada corte e seu somatório pode-se obter os volumes diastólico e sistólico finais e a partir desses realizar o cálculo da fração de ejeção, volume sistólico e débito cardíaco; não dependendo de janelas ecocardiográficas (5).

Para análise da função de ventrículo outros parâmetros podem ser medidos na ressonância como o TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – excursão sistólica do plano do anel da tricúspide ) e o TAAD (Tricuspid-annulus-apex distance change – mudança da distância do anel da tricúspide até o ápice ventricular). O TAPSE, assim como o TAAD, trazem uma análise da movimentação do plano da tricúspide sendo uma estimativa acurada para função de ventrículo direito. Uma análise da relação TAPSE / TAAD pode também acrescentar mais informações sobre a contratilidade do ventrículo direito (6).

Outro método para análise da função do VD que pode ser realizado pela ressonância tem com base em uma análise transversa da movimentação da parede livre do VD na sístole, diferente do TAPSE e do TAAD nos quais a análise se dá através de uma quantificação longitudinal. Nesse método são traçadas sete linhas paralelas ao plano da tricúspide na diástole e na sístole no eixo longitudinal em quatro câmaras. Essas linhas descrevem, ao menos nesse eixo, a contratilidade analisando de forma segmentada a função ventricular com boa relação com a função calculada de forma tridimensional (7).

Ainda através da imagem do eixo longitudinal pode-se obter as áreas na diástole e na sístole e assim analisar a alteração da fração de área ao longo do ciclo cardíaco. Apesar de ter boa correlação com a função tridimensional do ventrículo direito, essa técnica pode subestimar os volumes do VD por não trazer informações tridimensionais (8).

A maioria das medidas não volumétricas podem inferir erros, já que se tratam de medidas que não avaliam a complexa forma de contração do ventrículo direito, o qual tem suas fibras orientadas de forma longitudinal. Assim, uma análise tridimensional, ou volumétrica, terá maior acurácia que uma forma geométrica simples, bidimensional como o TAPSE, TAAD e a mudança de fração de área (8).

O realce tardio na HAP

O uso de contraste na ressonância pode trazer informações úteis de perfusão miocárdica e caracterização tecidual evidenciando áreas de fibrose, áreas brilhantes. As áreas brilhantes geradas não são patognômicas de uma doença específica, uma vez que aparecem em uma variedade de patologias distintas, ainda que os padrões de localização e características morfológicas variem entre si. Com relação à HP, tem sido descrito com um padrão de localização envolvendo a parede média do VD, na inserção com o septo interventricular (SIV), e no próprio SIV.

Foi demonstrado em estudo prévio realce tardio nos pontos de inserção do SIV em 23 de 25 pacientes com HP, dos quais 16 também demonstraram curvatura anormal do septo interventricular; foi observada correlação estatisticamente significativa entre a extensão do realce tardio e o índice de massa do VD e a média da pressão da artéria pulmonar ( $p < 0,001$ ) (9). O realce tardio também foi observado nos pontos de inserção no VD em pacientes com HP de etiologias variadas sendo um preditor de mau prognóstico (10), existindo uma boa correlação entre realce tardio e fração de ejeção do VD (11).

A massa de fibrose avaliada pelo realce tardio tem sido associada a pior prognóstico estando relacionada a pressão arterial pulmonar mais elevada, insuficiência ventricular direita, classe funcional avançada e pior performance no teste de caminhada dos seis minutos (10,11,12). A PSAP foi considerada como fator independente do realce tardio, em estudo com 55 pacientes com HP conhecida ou suspeita de diferentes etiologias (OR 1,23,  $p = 0,002$ ) (13).

O contraste utilizado na RMC é o Gadolínio. Apesar de sua mínima nefrotoxicidade o gadolínio está relacionado a fibrose nefrogênica sistêmica em pacientes com taxa de filtração glomerular menor que  $30 \text{ mL/min./1,73 m}^2$  (14). Logo o uso do exame contrastado deve ter sua relação risco benefício bastante avaliada nesse subgrupo específico de pacientes.

O valor da RMC no diagnóstico e prognóstico por grupo de classificação de HP.

A RMC fornece uma avaliação direta do tamanho, morfologia, massa e função do VD e permite avaliação não invasiva do fluxo de sangue, assim como o volume de ejeção e complacência da artéria pulmonar. Dados de RMC podem ser utilizados para avaliar a hemodinâmica cardíaca direita. A diminuição do volume ejetado, aumento do volume diastólico final do VD e diminuição do volume diastólico final do VE medidos ainda no início da história clínica estão associadas a um prognóstico desfavorável. Dentre esses sinais prognósticos citados, o aumento do volume diastólico final do VD pode ser o marcador mais



apropriado de falência do VD. (1). Há diferenças entre as apresentações na imagem de cada grupo da HP, muitas delas correlacionadas a suas próprias fisiopatologias de base, sugerindo uma ou outra patologia de acordo com as alterações evidenciadas na RMC.

O grupo um, cujo principal exemplo é a hipertensão arterial pulmonar primária (HAP), abrange uma extensa variedade etiológica, e conseqüentemente há diferenças entre si que podem sugerir ou serem esperadas em cada uma.

Na Esclerodermia, uma das principais causas nesse grupo, fatores como fibrose pulmonar e fenômeno de Raynaud precederam as manifestações de pele, em pelo menos três anos como fatores de risco para HAP. (15). Alterações como edema miocárdico, derrame pericárdico, afinamento da parede ventricular, fração de ejeção reduzida e fibrose miocárdica podem estar presentes em até 75% dos pacientes (16).

Um estudo prévio em pacientes com HAP idiopática sugeriu como fatores de risco para hospitalização massa de VE, índices de volumes diastólicos finais de VD e VE, índices de volumes sistólicos finais de VD e VE e classe funcional NYHA, e como preditores de mortalidades índice de volume sistólico e diastólico de VD e Classificação da NYHA. O índice de volume diastólico final do ventrículo direito  $< 84\text{ml/m}^2$ , índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo  $> 40\text{ ml/m}^2$  e débito cardíaco  $> 25\text{ ml/m}^2$  estão associados com melhor prognóstico em pacientes com HAP idiopática. (17, 18).

No grupo dois a contribuição da ressonância se estende, sendo ainda mais abrangente, já que nesse grupo estão as patologias que acometem o ventrículo esquerdo. Nesse grupo a ressonância pode, além de analisar de forma acurada as dimensões e função das câmaras esquerdas, trazer dados de diagnóstico diferencial das miocardiopatias (1,19) e analisar valvulopatias (20). Além disso análises de contratilidade segmentar e perfusão através da ressonância com estresse farmacológico (21,22) podem afastar doença coronariana grave. A análise da função diastólica também pode ser realizada (23) suscitando inferência de possíveis causas para a elevação da pressão arterial pulmonar.

No grupo três, representado por patologias pulmonares como a doença pulmonar obstrutiva crônica, a ressonância pode trazer além das análises cardíacas já mencionadas, imagens de enfisema ou fibrose pulmonar no entanto sua resolução espacial para avaliação de campos pulmonares é inferior quando comparada a tomografia computadorizada de tórax (24).

No grupo quatro caracterizado por patologias tromboembólicas pulmonares a ressonância pode determinar defeitos de enchimento das artérias pulmonares demonstrando alta especificidade e sensibilidade para defeitos proximais, porém com limitada sensibilidade

para defeitos distais e ainda cerca de 30% de resultados inconclusivos, não sendo portanto uma alternativa para a tomografia no manejo diário desses pacientes ( 25, 26 ).

No grupo 05, chamado de miscelânea, a RMC pode contribuir de maneira individualizada para cada paciente excluindo ou confirmando uma alteração no ventrículo esquerdo ou um shunt. Auxiliando também na investigação de massas, doenças de depósito, linfadenomegalias e alterações esplênicas (24).

## Conclusão

Ao longo dos últimos 20 anos o desenvolvimento da técnica de ressonância para análise de patologias cardiovasculares trouxe importante contribuição para os pacientes portadores de hipertensão pulmonar viabilizando imagens acuradas para análise de vasos pulmonares, função ventricular e fibrose miocárdica facilitando o diagnóstico, estabelecendo prognóstico e auxiliando na melhor escolha terapêutica.

## Referências

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera JA et al Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonar hypertension. European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537.
2. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-S54.
3. Hundley WG, Bluemke DA, Finn Jp, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2010; 55:01-49.
4. Hudsmith L, Petresen S, Francis J, Robson M, Neubauer S Normal humen left and right ventricular and left dimensions using setady state free precession magnetic reosnance imaging. J Cardiovasc Magn Reson, 2005. 7:775-782.

5. Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, leismann B, Kelter-Kloepping A, Koerperich H et al Sex-specific pediatric percentiles for ventricular size and mass as reference values for cardiac MRI: assessment by steady-state free-precession and phase-contrast MRI flow. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jan;3(1):65-76.
6. Spiser U, Hirschberger M, Pilz G, Heer T, Sievers B, Strasser RH, Schoen S Tricuspid annular plane systolic excursion assessed using MRI for semi-quantification of right ventricular ejection fraction. *Br J Radiol*. 2012 Sep;85(1017):e716-21.
7. Kind T, Mauritz G-J, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:35.
8. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, Schapiro W, et al Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-Dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 20:445-55
9. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2005;26:1993-1999.
10. Freed B, Gomberg-Maitland M, Chandra S, et al Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:11
11. McCann GP, Gan CT, Beek AM, et al. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *Am J Roentgenol*. 2007;188:349-355
12. Bessa LGP, Juqueira FP, Bandeira MLS, Garcia MI, Xavier SS, Guilherme L, et al Pulmonary Arterial Hypertension: Use of Delayed Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance in Risk Assessment. *Arq Bras Cardiol*. Oct 2013; 101(4): 336–345.

13. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension†. *Am J Cardiol.* 2007;100:731-735.
14. Karam, MAH. Risco de Fibrose Sistêmica Nefrogênica com o Uso de Contraste à Base de Gadolínio em Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2008; 30/1: 66-71).
15. Sotiris CP, Stylianos PK, Christos K, Haralampos MM, George ET. Determinants of Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2007, 36:392-396
16. Hachulla AL, Launay D, Gaxote V, de Grote P, LAmblin N, DEvos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009 Dec;68(12):1878-84.
17. Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J* 2012; 76:1737–43
18. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–7
19. Mahrholdt H, Wagner A, Judd Rm , Sechtem U, Kim Rj. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26(15):1461-74. Epub 2005 Apr 14.
20. Myerson SG. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012, 14:7
21. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K. Superior diagnostic performance of perfusion-cardiovascular magnetic resonance versus SPECT to detect coronary artery disease: The secondary endpoints of the multicenter multivendor MR-

IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012, 14:61

22. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012 Feb 4;379(9814):453-60.

23. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, Williams RB, Caruppannan K, Truman C, Vido D, Biederman RW. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Jul 8;10:36.

24. Bradlow WM, Gibbs JSR, Mohiaddin RH, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012, 14:6

25. Revel MP, Sabchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra A, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012 May;10(5):743-50.

26. Huisman MV, Klok A. Magnetic resonance imaging for diagnosis of acute pulmonary embolism: not yet a suitable alternative to CT-PA. *Netherlands Journal of Thrombosis and Haemostasis* ,10: 741-7.

### 3. ARTIGO ORIGINAL

**The immediate effect of Sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial.**

Aceito pelo periódico Plos One

DOI: [10.1371/journal.pone.0119623](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119623)

The immediate effect of Sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial.

André Maurício S. Fernandes<sup>1</sup> ¶\*,

Agnes Carvalho Andrade<sup>1</sup> ¶

Natalia Duarte Barroso<sup>1</sup> ¶

Igor Carmo Borges<sup>1</sup> ¶

Dafne Carvalho Andrade<sup>1</sup> ¶

Erenaldo S Rodrigues Junior<sup>1</sup> ¶

Libia Castro Guimarães<sup>2</sup> ¶

André Rodrigues Durães<sup>1&</sup>

Sirlene Mendes Borges<sup>2&</sup>

Roque Aras Junior<sup>1&</sup>

1. Department of Cardiology, Hospital Ana Neri – Federal University of Bahia – Brazil
2. Department of Radiology, Hospital Ana Neri – Federal University of Bahia – Brazil

\*Corresponding Author:

[andremsf@hotmail.com](mailto:andremsf@hotmail.com) (AMSF)

¶ These authors contributed equally to this work.

& These authors also contributed equally to this work.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

The immediate effect of Sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial.

## Introduction

Heart failure (HF) is a complex syndrome, involving morphologic and functional alterations in both the right and left ventricular apparatus. Although most of the HF burden is associated with left ventricular dysfunction, right ventricular (RV) impairment is also an independent predictor of morbidity and mortality in systolic HF [1]. However, there is a scarcity of data in the literature addressing RV impairment and its treatment in patients with HF.

Among the causes of RV impairment in HF, pulmonary hypertension secondary to left sided dysfunction represents the main pathophysiological mechanism [2]. Thus, therapies targeting decreased pulmonary arterial pressure and improved left ventricular function would appear to be reasonable approaches to RV improvement in HF. In this context, phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors, including Sildenafil, have been considered as the mainstay for the treatment of various forms of pulmonary hypertension [3], due to their vasodilator properties on pulmonary vasculature. In addition, PDE5 inhibitors have been seen to improve left ventricular functional and structural parameters in humans with HF, and to exhibit cardioprotective activity against left ventricular remodeling, as demonstrated by several animal models of pressure-overload HF [4-8].

As well as the indirect effects on RV, PDE5 inhibition may improve the RV function of HF patients through direct mechanisms. It has been suggested that there is an up-regulation of myocardium PDE5 expression in the RV of patients with HF [9, 10] and that this is associated with severity of RV impairment [10]. PDE5 inhibition in the setting of HF and RV dysfunction has also been associated with an acute increase in myocardial contractility in *ex vivo* human [10] and animal [9] experiments. PDE5 inhibition may therefore play a role in improvement of RV function in HF.

Previous studies have demonstrated that PDE5 inhibition is associated with RV functional and geometrical improvement in patients with primary pulmonary hypertension [11, 12]. Nevertheless, when the effects of a similar treatment for RV function were evaluated in patients with pulmonary hypertension due to systolic HF, the results were varied [13-18]. In this context, this study aims to demonstrate the immediate impact of Sildenafil on RV function, as measured by cardiovascular magnetic resonance (CMR), in patients with HF.



## **Materials and Methods**

### **Study population**

Patients were recruited from a tertiary reference center (Hospital Ana Neri) in Salvador, Northeast Brazil during September 2013. Inclusion criteria were: diagnosis of HF functional class I-III (New York Heart Association); left ventricle ejection fraction <35% (measured by echocardiography); and stable pharmacologic treatment for HF, prescribed by the referring physician for at least one week.

Exclusion criteria included newly diagnosed lesions during CMR evaluation (e.g., pulmonary mass); significant claustrophobia; low blood pressure (systolic blood pressure <90 mmHg or diastolic blood pressure <60 mmHg); nitrate or nebivolol use during the previous 24 hours; and the presence of non-magnetic resonance imaging-compatible implantable devices.

All patients provided written consent to participate in the study after receiving detailed information about procedures, possible clinical benefits, and risks. The study was approved by the local research ethics committee – Comitê de Ética em Pesquisa / HAN / UFBA under protocol number 118.327-2 and is registered at Clinical Trials, number NCT01936350.

### **Study protocol**

Initially, patients from a HF outpatient service in a tertiary health care institution were screened for eligibility and a CMR exam was scheduled. Clinical data was then collected for all recruited patients, who underwent CMR evaluation without any intervention. Subsequently, the patients were equally randomly assigned to either the Sildenafil (50 mg of Sildenafil citrate) or Placebo groups and one hour following administration of the drug they were submitted to a second scan examination. This time lapse was selected because the median peak plasma serum concentration of Sildenafil is 60 minutes. The simple randomization process was based on a computer-generated list of random numbers. Except for interventionists, nurses and technicians were kept blind to drug assignment (Figure 01).

### **CMR protocol**

All subjects were scanned in the supine position. CMR was performed on an Avanto 1.5 T whole-body scanner (Siemens Medical Solutions, Germany), using an 8 channel cardiac

coil. Scout images were performed to program the four-chamber, three-chamber and two-chamber, as well as short axis cine images acquisition. The cine images were all acquired using a cardiac gated multi-slice balanced steady-state free precession sequence with breath hold (20 frames per cardiac cycle at 8-mm-thick slices, FOV 300, matrix 208 Åx 80, BW 925 KHz/pixel). A stack of images, using a minimum of eight and a maximum of twelve slices, in short-axis plane with 8-mm-thick slices and a 2 mm inter-slice gap were acquired covering the entire left and right ventricles. Every effort was made to obtain adequate images with a satisfactory RV depiction.

Ventricular volume, mass, and systolic function, including RV ejection fraction (RVEF), were calculated using the cine magnetic resonance images and ARGUS 4D VF software. End-systolic frames were identified by the smallest cavity area and diastolic frames were identified by the largest cavity area. Endocardial contours were manually traced in both the systolic and diastolic frames, for at least eight slices from base to apex.

For a better depiction of RV systolic function, we measured seven septum to free wall transverse lines in the four-chamber view (for both systolic and diastolic frames). Line one was the nearest to the apex, line four was at mid-level and line seven was the baseline. These lines accurately describe regional and global RV function as described by Kind and colleagues (2010) [19]. Furthermore, the echocardiography modified tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and the RV fractional area change were measured by manually tracing the endocardial contours of the RV diastolic and systolic area and calculating percentage change. Tricuspid-annulus-apex distance change (TAAD) was calculated by manually tracing the distance between the tricuspid annulus plane and the RV apex in the four-chamber view. We also calculated the fractional TAAD (TAPSE/TAAD).

Pulmonary artery relative area change was calculated through diastolic-systolic change in the pulmonary artery area. This image was based on the RV outflow tract, where a transverse image was traced perpendicular to the artery long-axis in plane and a cine image was acquired at both the diastole and systole.

All these measurements were taken both before and after drug use.

## **Statistical analyses**

Based on a previous study [13], we projected an improvement in RV ejection fraction of  $8\% \pm 4\%$ . A 24 patient sample was thus estimated in order to provide us with 80% power to detect improvement in RVEF at a 5% two-sided level of significance.

All variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Normal continuous variables were presented as mean and standard deviation, and compared with either the Student's t test. Variables with a non-normal distribution were described through the median and 25th-75th percentiles, and compared with the Mann-Whitney test or the paired Wilcoxon signed-rank test, as appropriate. Categorical variables were expressed as absolute values and proportions and compared with the chi-square test. Statistical analyses were performed using SPSS version 9.

A two-sided p value of 0.05 was considered the cutoff for statistical significance. The main intervention outcome was change in RVEF.

## Results

Twenty six patients were recruited and 13 were allocated to each study group. Two patients from the Placebo group were excluded, due to the impossibility of repeating their CMR exam, following technical issues with the magnetic resonance which compromised their original imaging evaluation. The Sildenafil group was therefore composed of 13 subjects, while the Placebo group contained 11 subjects (Figure 1).

Of the 24 patients included in the study, 17 (70.8%) were male and median age was 61.5 years (25th-75th percentile: 50 - 66.5 years; minimum = 33 years, maximum = 88 years). Seventeen patients (70.8%) had a systemic arterial hypertension diagnosis, 10 (41.7%) had been subject to heart catheterization, 9 (37.5%) had heart rhythm disorders, 7 (29.2%) had had myocardial infarction, and 3 (12%) had Chagas disease. Both study groups presented similar clinical characteristics (Table 1). The baseline cardiovascular parameters of the studied population are depicted in Table 2. There were no statistically significant differences in baseline cardiovascular characteristics between treatment groups.

Overall, both treatment groups presented minimal changes in RV function following drug administration (Table 3 and table 3.1). Except for the increase in RV fractional area change following the Sildenafil administration (Sildenafil [before vs. after]: 34.3 [25.2-43.6]% vs. 42.9 [28.5-46.7]%,  $p = 0.04$ ; Placebo [before vs. after]: 28.1 [9.2-34.8]% vs. 29.2 [22.5-38.8]%,  $p = 0.86$ ), neither group presented with any other statistically significant change in RV parameters, such as RVEF, fractional TAAD or septum to free wall RV dimensions.

None of the studied interventions significantly altered pulmonary artery relative area change (Table 3).

Left ventricle parameters did not change significantly after either of the two interventions. Functional parameters such as left ventricle ejection fraction (LVEF), left ventricle end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricle end-systolic volume (LVESV) altered only minimally (Table 3).

There were no adverse effects related to the administration of either Sildenafil or placebo pills.

## **Discussion**

The study demonstrated that a single dose of 50 mg of Sildenafil citrate causes minimal, if any, change in RV function as measured by CMR in patients with HF. The main outcome of the investigation, change in RVEF, did not demonstrate any effect due to the studied intervention. This result was confirmed by the evaluation of other RV function parameters, such as fractional TAAD and septum to free wall RV dimensions. Although the increase in RV fractional area change following Sildenafil administration suggests an improvement in RV function associated with the intervention, this is a less reliable parameter for RV function and may reflect minor changes in RV function or geometrical RV changes unrelated to its function. In general, RV fractional area change underestimates MRI derived volume and is inferior to using 3D echo to estimate RV volume, since it does not evaluate right ventricle out flow.

There is an intrinsic problem in determining RV function. RV myocardial fibers have a longitudinal orientation giving them a distinctive longitudinal contraction and this complex, three dimensional shape cannot be compared to any geometrical form. This means that, due to a range of geometric assumptions, any two dimensional measurement, such as RV fractional area change and TAPSE, may be misleading [20].

Previous studies have confirmed the effect of Sildenafil on right ventricular function in patients with pulmonary hypertension, especially in relation to long-term use [11,12]. Nevertheless, this effect is uncertain in patients with right systolic dysfunction due to left sided ventricle impairment. Two previous studies corroborate the negligible ability of Sildenafil to improve RV function in patients with HF. A case-control study that evaluated 32 patients with HF treated with Sildenafil (mean dose  $75 \pm 25$  mg per day) for 3 months did not demonstrate changes in RV end-diastolic diameter or RV dysfunction grade, as measured by echocardiography following intervention [18]. Further, a retrospective study that evaluated 16 patients with HF and treated them with a mean dose of  $102.5 \pm 54$  mg of Sildenafil per day

for 6 months did not find changes in the right ventricular stroke work index, as measured by right heart catheterization [17].

Controversially, a small number of previous studies have demonstrated that Sildenafil was able to improve the RV function of patients with HF. These demonstrated that both a single dose of Sildenafil (50 mg) and continued use of this medication (60-225 mg per day) improved the functional parameters of the RV, such as RVEF (measured by right heart catheterization), TAPSE, and right ventricle end-diastolic diameter (measured by echocardiography) [13-16].

There is no clear explanation for the contradiction in findings regarding the efficacy of Sildenafil to improve the RV function of HF patients. One possibility may be related to the HF etiology in the patients enrolled in these studies. Evidence has been found of an etiology-dependent PDE5 expression in the RV myocytes of patients with HF [10] and this may influence the response to Sildenafil treatment. The regulation of PDE5 RNA expression differs in normal and hypertrophied RV. A previous study has demonstrated that in the whole heart, and at even in a cardiomyocyte, there is an increase in contractility with PDE inhibition for right ventricle hypertrophy [9] but not for those with normal ventricular function, such as the patients in this study. This suggests that the effect of sildenafil is probably minor or restricted to certain groups of patients, which may explain the absence of effect in this population, which has impaired RV function but normal RV volume. Another explanation may be related to investigational procedures and parameters analyzed. Most of the studies that demonstrate RV improvement used invasive techniques for RVEF evaluation, whereas most that did not demonstrate such an effect used non-invasive techniques, while other studies did not assess changes in RVEF. However, this study used a reliable non-invasive technique for RV function measurement and did not find any changes in RVEF associated with Sildenafil administration. These factors suggest that Sildenafil might be able to improve the RV function of patients with HF, highlighting a process that is incompletely understood. As demonstrated in previous studies, this effect is probably minor and/or restricted to a certain group of patients.

The absence of improvement in left ventricular parameters and in the fractional area change of the pulmonary artery in this study probably reflect the same rationale that applies to the minimal changes in the parameter for RV function. Thus, these findings reinforce the minimal impact of a single dose of Sildenafil on cardiac function.

Certain study limitations should be addressed. Despite the accuracy of CMR in evaluating heart function, the effect of Sildenafil on systolic function may be so small as to fall within the normal variation that may result from two points of evaluation. The study used

a 50mg dose of Sildenafil citrate and it is possible that a 100mg dose could have had an impact on RV function. Furthermore, this was not a prospective study and did not evaluate the impact of the long-term use of Sildenafil.

This study demonstrated that a single dose of Sildenafil did not significantly improve RV function as measured by the CMR of patients with HF. Since controversies persist regarding the effect of Sildenafil on cardiac function in the setting of HF, more studies are required to elucidate this issue, particularly in certain groups of patients with heart failure.

## Acknowledgements

We would like to thank Cressida Evans for assistance in preparing this manuscript.

## References

1. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, et al (2010) Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 121(2):252–8.
2. Haddad F, Kudelko K, Mercier O, Vrtovec B, Zamanian RT, et al (2011) Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. *Prog Cardiovasc Dis* 54(2):154–67.
3. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, et al (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353(20):2148–57.
4. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S et al (2005) Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 11(2):214–22.
5. Hassan MAH, Ketat AF (2005) Sildenafil citrate increases myocardial cGMP content in rat heart, decreases its hypertrophic response to isoproterenol and decreases myocardial leak of creatine kinase and troponin T. *BMC Pharmacol* 5:10.
6. Salloum FN, Abbate A, Das A, Houser J-E, Mudrick CA, et al (2008) Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294(3):H1398–406.

7. Hsu S, Nagayama T, Koitabashi N, Zhang M, Zhou L, et al (2009) Phosphodiesterase 5 inhibition blocks pressure overload-induced cardiac hypertrophy independent of the calcineurin pathway. *Cardiovasc Res* 81(2):301–9.
8. Nagayama T, Hsu S, Zhang M, Koitabashi N, Bedja D, et al (2009) Sildenafil stops progressive chamber, cellular, and molecular remodeling and improves calcium handling and function in hearts with pre-existing advanced hypertrophy caused by pressure overload. *ECG J Am Coll Cardiol.* 53(2):207–15.
9. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, et al (2011) Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 116(3):238–48.
10. Shan X, Quaile MP, Monk JK, French B, Cappola TP, et al (2012) Differential expression of PDE5 in failing and nonfailing human myocardium. *Circ Heart Fail* 5(1):79–86.
11. Andersen A, Nielsen JM, Peters CD, Schou UK, Sloth E, et al (2008) Effects of phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil in the pressure overloaded right heart. *Eur J Heart Fail* 10(12):1158–65.
12. Borgdorff MAJ, Bartelds B, Dickinson MG, Boersma B, Weij M, et al (2012) Sildenafil enhances systolic adaptation, but does not prevent diastolic dysfunction, in the pressure-loaded right ventricle. *Eur J Heart Fail* 14(9):1067–74.
13. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, et al (2007) Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115(1):59–66.
14. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, et al (2007) Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116(14):1555–62.
15. Lewis GD, Shah R V, Pappagianopolas PP, Systrom DM, Semigran MJ (2008) Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circ Heart Fail* 1(4):227–33.

16. Dumitrescu D, Seck C, Möhle L, Erdmann E, Rosenkranz S (2012) Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 154(2):205–6.
17. Potter BJ, White M, Carrier M, Pellerin M, L'Allier PL, et al (2012) Hemodynamic and clinical benefits associated with chronic sildenafil therapy in advanced heart failure: experience of the Montréal Heart Institute. *Can J Cardiol* 28(1):69–73.
18. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, Pirk J, Goncalvesova E, et al (2013) The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol* 168(1):60–5.
19. Kind T, Mauritz G-J, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, et al (2012) Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:35.
20. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, et al (2007) Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-Dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 20:445-55



## Figure legends

**Figure 1. Flow chart of patients who participated in the trial.** MR: magnetic resonance

## Supporting Information Legends

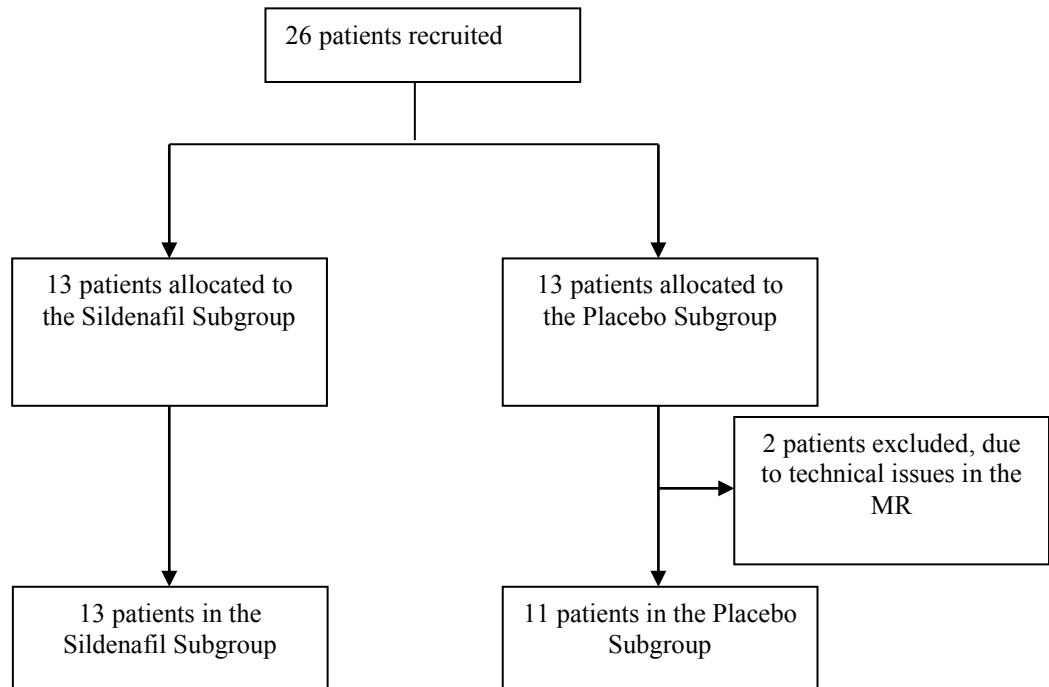
**Table 1. Comparison of clinical baseline characteristics between study groups.** BMI: body mass index.

**Table 2. Cardiovascular baseline characteristics of the study group measured by magnetic resonance.** Data presented as median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles). RVESV: right ventricle end-systolic volume; RVEDV: right ventricle end-diastolic volume; RVEF: right ventricle ejection fraction; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular systolic excursion; TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change; LVESV: left ventricle end-systolic volume; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVEF: left ventricle ejection fraction.

**Table 3. Cardiovascular effects of the interventions on treatment groups.** Data presented as median (25th-75th percentiles). RVEF: right ventricle ejection fraction; TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change; RV: Right ventricle; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVESV: left ventricle end-systolic volume.

**Table 3.1. Absolute right ventricle parameters changes before and after the Sildenafil and placebo.** RVEF: right ventricle ejection fraction; TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change; RV: Right ventricle; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVESV: left ventricle end-systolic volume.

Figure 1. Flow chart of patients who participated in the trial.



MR: magnetic resonance

Table 1. Comparison of clinical baseline characteristics between study groups.

	Sildenafil (n= 13)	Placebo (n= 11)	<i>P</i>
<b>Demographic</b>			
Gender (male)	10 (76.9)	7 (63.6)	0.66
Age (years)*	58 (49.5-64)	63 (50-68)	0.33
<b>Clinical</b>			
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )*	25.5 (23.1-27.9)	23.1 (20.8-26.2)	0.20
Hypertension	10 (76.9)	7 (63.6)	0.66
Myocardial infarction	5 (38.5)	2 (18.2)	0.39
Chagas disease	2 (15.4)	1 (9.1)	1
<b>Medication</b>			
ACE Inhibitors	7 (53.8)	7 (63.6)	0.63
Beta-blockers	11 (84.6)	11 (100)	0.17
Spirolactone	10 (76.9)	8 (72.7)	0.81
Furosemide	11 (84.6)	9 (81.8)	0.86
Digoxin	9 (69.2)	8 (72.7)	0.85

BMI: body mass index. Data presented as absolute frequencies (%).

\*Data presented as medians (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles).

Table 2. Cardiovascular baseline characteristics of the study group measured by magnetic resonance.

Study group (24 patients)	
<b>Right ventricle</b>	
RVESV (mL)	79.5 (43.5-119.3)
RVEDV (mL)	101.5 (61-161.8)
RVEF (%)	28 (17.8-33)
RV systolic area (cm <sup>2</sup> )	15.5 (11-21.2)
RV diastolic area (cm <sup>2</sup> )	21.6 (16.4-30.6)
RV fraction area change (%)	30.8 (20.3-41.2)
TAPSE (cm)	1.6 (1.2-1.9)
TAAD (cm)	7 (5.7-7.5)
Fractional TAAD (%)	0.25 (0.18-0.28)
Septum to free wall RV dimensions (mm)	
Section 1	23.65 (6.1-31.6)
Section 2	26.8 (14.3-40.6)
Section 3	30.8 (15.9-46.3)
Section 4	29.6 (16.2-36.7)
Section 5	25 (16.8-38.6)
Section 6	24.1 (16.7-34.6)
Section 7	22.9 (18.1-32)
<b>Pulmonary artery</b>	
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg)*	48 (34.5-70)
Systolic pulmonary artery area (cm <sup>2</sup> )	7.8 (6.6-9.3)
Diastolic pulmonary artery area (cm <sup>2</sup> )	6.7 (5.7-8.2)
Pulmonary artery relative area change (%)	13 (10.6-20.8)
<b>Left chambers</b>	
LVESV (mL)	174.5 (146.5-252)
LVEDV (mL)	235 (193.3-286.8)
LVEF (%)	19.5 (14.3-24)
Left ventricular mass (g)	122 (96-136)
Septum wall thickness (cm)	0.7 (0.6-0.8)
Lateral wall thickness (cm)	0.7 (0.6-0.8)
Left atrium diameter (cm)	4.1 (3.9-5)

Data presented as median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles). RVESV: right ventricle end-systolic volume; RVEDV: right ventricle end-diastolic volume; RVEF: right ventricle ejection fraction; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular systolic excursion; TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change; LVESV: left ventricle end-systolic volume; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVEF: left ventricle ejection fraction.

\*Systolic pulmonary artery pressure was measured by an echocardiography exam at least 6 months prior to study enrollment.

Table 3. Cardiovascular effects of the interventions on treatment groups.

Variable	Sildenafil group		P value	Placebo group		P value
	Before*	After*		Before*	After*	
Right Ventricle						
RVEF (%)	29 [21-33]	26 [16-32.5]	p=0.55	25 [16-35]	32 [11-46]	p=0.54
RVEDV (ml)	132 [68-174]	114 [80-119]	P=0.12	102 [44-164]	121 [64-152]	P=0.50
RVESV (ml)	95 [50-128]	88 [52-103]	P=0.27	77 [33-123]	91 [40-137]	P=0.08
TAPSE						
TAAD						
Fractional TAAD (%)	0.25 [0.22-0.29]	0.30 [0.21-0.36]	p=0.20	0.22 [0.16-0.28]	0.22 [0.19-0.32]	p=0.72
RV fractional area change (%)	34.3 [25.2-43.6]	42.9 [28.5-46.7]	p=0.04	28.1 [9.2-34.8]	29.2 [22.5-38.8]	p=0.86
Pulmonary artery						
Pulmonary artery relative area change (%)	13 [9.6-21.4]	18.4 [12.9-24.7]	p=0.21	13 [9.7-22.8]	11.9 [6.7-18.9]	p=0.33
Left Ventricle						
LVEF (%)	20 [15-23.5]	20 [13.3-25]	p=0.78	18 [14-25]	22 [15-25]	p=0.62
LVEDV (mL)	242 [199-275.5]	220 [185-273]	p=0.86	228 [154-317]	264 [197-324]	p=0.80
LVESV(mL)	184 [152-244.5]	176 [159.5-235.5]	p=0.81	162 [129-271]	193 [145-269]	p=0.16

Data presented as median (25th-75th percentiles). RVEF: right ventricle ejection fraction; TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change; RV: Right ventricle; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVESV: left ventricle end-systolic volume.

\* Cardiovascular parameters measured by magnetic resonance imaging at baseline (before) and one hour following the administration of Sildenafil or the placebo pill (after).

Table 3.1. Absolute right ventricle parameters changes before and after the Sildenafil and placebo

Variable	Sildenafil treatment group (n=13)	Placebo treatment group (n=11)	Difference between groups	95% confidence interval	P value
Mean (SD)					
RVEF	-2.3 (14.7)	+3.3(13.2)	-5.6	-17.5 to 6.3	0.34
RVEDV	-18.2 (37.2)	+19.6 (27.8)	-37.8	-66.0 to -9.5	0.01
RVESV	-6.9 (34.6)	+14.5 (21.8)	-21.4	-46.4 to 3.6	0.91
TAPSE	+0.22 (0.6)	+0.14 (0.4)	0.08	-0.4 to 0.5	0.74
Fractional TAAD	+0.04 (0.1)	+0.01 (0.08)	0.03	-0.05 to 0.1	0.47
RV fractional area change	+4.9 (7.2)	+1.4 (10.7)	3.5	-4.1 to 11.1	0.35
Pulmonary artery relative area change	+1.3 (12.9)	-1.9 (5.4)	3.2	-5.2 to 11.5	0.43

RVEF: right ventricle ejection fraction; TAAD: tricuspid-annulus-apex distance change; RV: Right ventricle; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVEDV: left ventricle end-diastolic volume; LVESV: left ventricle end-systolic volume.

#### **4. CONCLUSÃO**

Em conclusão, neste estudo a função sistólica ventricular direita não melhorou com o uso de 50mg sildenafil quando avaliada uma hora após o uso da droga.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esse foi o primeiro ensaio clínico publicado na literatura que avalia a função ventricular direita através da ressonância magnética após o uso de sildenafil. Muitos estudos têm sido realizados para avaliação do impacto dos inibidores de fosfodiesterase, porém a maioria é invasivo ou prospectivo. Esse é o primeiro estudo na literatura a avaliar o impacto do sildenafil nesse grupo de pacientes usando uma técnica de alta acurácia para avaliação de função ventricular de forma não invasiva.

Existiram algumas limitações que devem ser citadas: um número reduzido de pacientes, uma baixa dose de sildenafil, assim como a ausência de uma análise a longo prazo do efeito da droga.

## **6. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS**

Novos estudos poderão ser realizados usando sub grupos de pacientes mais propensos a uma possível resposta a droga. O desenho de um novo estudo poderá ser prospectivo viabilizando um possível efeito a longo prazo da droga em pacientes com hipertensão pulmonar e disfunção sistólica de ventrículo direito associada a hipertrofia dessa câmara.

## 7. ANEXO I

### Cópia da confirmação de aceite do artigo no periódico PLOS ONE .

PONE-D-14-39030R3

The immediate effect of Sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial.

Dear Dr. Fernandes:

I am pleased to inform you that your manuscript has been deemed suitable for publication in PLOS ONE. Congratulations! Your manuscript is now with our production department.

If you or your institution will be preparing press materials for this manuscript, you must inform our press team in advance. Your manuscript will remain under strict press embargo until 2 pm Eastern Time on the date of publication. For more information please contact [onepress@plos.org](mailto:onepress@plos.org).

For any other questions or concerns, please email [plosone@plos.org](mailto:plosone@plos.org).

Thank you for submitting your work to PLOS ONE.

With kind regards,

PLOS ONE Editorial Office Staff  
on behalf of

Dr Guy A MacGowan  
Academic Editor  
PLOS ONE