

Devemos Considerar a Estimulação da Guanilil Ciclase Solúvel como Benéfica para o Tratamento da Hipertensão Pulmonar Pré-Capilar?

Should we Consider the Stimulation of Soluble Guanylyl Cyclase as Beneficial for Treating Pre-Capillary Pulmonary Hypertension?

Allan Kardec Nogueira de Alencar¹ 

Faculdade de Medicina de Petrópolis,¹ Petrópolis, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estimuladores de Guanilato Ciclase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento

Um dos mais raros e complexos grupos de doenças que acometem o sistema cardiopulmonar é conhecido como hipertensão pulmonar (HP), uma condição clínica com risco de vida que em estágios avançados eventualmente resulta em disfunção irreversível da câmara cardíaca direita e morte súbita cardíaca.¹ A hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a HP tromboembólica crônica (HPTEC) são dois grupos distintos dentro do sistema de classificação clínica da HP, em que a perda e o remodelamento obstrutivo dos vasos pulmonares são responsáveis por um aumento significativo da pressão arterial pulmonar (PAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP), resultando em declínio funcional do desempenho cardíaco e insuficiência progressiva do ventrículo direito (VD).¹

A HAP é uma HP do tipo pré-capilar (Grupo 1), definida hemodinamicamente por uma pressão arterial pulmonar de oclusão média (mPAP) > 20 mmHg, pressão arterial pulmonar de oclusão PA ≤ 15 mmHg e PVR ≥ 3 unidades Wood.² O remodelamento dos vasos pulmonares na HAP é representado, nas paredes das artérias pulmonares (APs), pelo acúmulo de células musculares lisas (CMLAPs) e endoteliais (CEAPs), fibroblastos, miofibroblastos e pericitos. Além disso, esse processo de remodelamento resulta em perda de artérias pré-capilares e exacerba a inflamação perivascular.¹ A perda excessiva de (CEAPs) é uma característica patológica chave da HAP.³ Este fenômeno desencadeia o desenvolvimento de um fenótipo hiperproliferativo e resistente à apoptose das CEAPs.³ Subsequentemente, uma intensa proliferação de CEAPs induz a formação de lesões plexogênicas nos vasos pulmonares, uma característica histopatológica da HAP.⁴

Pacientes com doença tromboembólica podem, conseqüentemente, desenvolver HPTEC (Grupo 4 na classificação HP)² devido a uma obstrução vascular pulmonar persistente após um evento embólico.² Fisiopatologicamente, a HPTEC pode ser multifatorial, pois envolve tanto os grandes vasos pulmonares

quanto a microcirculação.⁵ Setenta e cinco por cento dos pacientes com HP em doença tromboembólica crônica têm história de embolia pulmonar aguda,⁶ e foi sugerido que os 25% restantes apresentavam êmbolos recorrentes e silenciosos.⁶ Ressaltando as características histopatológicas da HPTEC, principalmente materiais trombóticos com grande quantidade de colágeno, elastina, raras calcificações, e comumente células inflamatórias aderem às paredes dos vasos pulmonares e obliteram esse pequeno leito vascular.⁷ Assim como a HAP, a HPTEC é outro exemplo de HP pré-capilar, na qual os pacientes podem ser diagnosticados hemodinamicamente com pPAP de oclusão ≤ 15 mmHg, RVP ≥ 3 unidades Wood e mPAP variando de 15 a 24 mmHg.²

Os tratamentos disponíveis para HP visam especificamente a redução da vasoconstrição de APs e da sobrecarga de pressão sobre o ventrículo direito (VD).^{1,8,9} Foi relatado que a estimulação da enzima guanilil ciclase solúvel (GCs) com um fármaco denominado riociguat é benéfica no quadro clínico da HAP.¹⁰ No contexto da HPTEC, a endarterectomia pulmonar é o tratamento recomendado.¹¹ No entanto, até 40% dos pacientes são tecnicamente inoperáveis e 17-31% desenvolvem HP persistente ou recorrente após a endarterectomia pulmonar.¹¹ É importante ressaltar que o riociguat foi a primeira substância a ser aprovada para o tratamento de dois grupos distintos de HP pré-capilar: HAP e HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.¹¹

Molecularmente, em CMLAPs de pacientes com HAP e HPTEC, o eixo óxido nítrico (NO)-sGC-GMP cíclico (cGMP) está desregulado, o que resulta em inflamação vascular pulmonar, trombose e vasoconstrição exacerbada.^{1,4,5} O riociguat modifica a via de sinalização do GMPC ao aumentar os níveis citosólicos desse nucleotídeo cíclico, após estímulo da GCs. Deve-se notar que esse mecanismo é independente da atividade parácrina do NO nas células vasculares pulmonares.¹² Níveis citosólicos aumentados de cGMP levam à vasodilatação e inibição da proliferação e fibrose de CMLAPs, com efeitos antitrombóticos e anti-inflamatórios adicionais.¹² Além disso, o aumento do conteúdo de GMPC após a administração de riociguat pode levar à inibição da fosfodiesterase tipo 3 em cardiomiócitos, o que conseqüentemente aumenta os níveis intracelulares de AMP cíclico e promove um efeito inotrópico positivo no coração.¹² O riociguat também pode exercer efeitos cardioprotetores e melhorar a função do VD quando potencializa a ativação da proteína cinase G, acompanhando o aumento dos níveis de cGMP.¹² Essa sinalização biomolecular é explicada principalmente pela abertura dos canais K_{ATP} mitocondriais nas células cardíacas.¹²

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Circulação Pulmonar; Pressão Arterial Pulmonar de Oclusão; Estimuladores da Guanilil Ciclase Solúvel; Riociguat.

Correspondência: Allan Kardec Nogueira de Alencar •

Faculdade Arthur Sá Earp Neto Faculdade de Medicina de Petrópolis - Av. Barão do Rio Branco, 1003. CEP 25680-120, Petrópolis, RJ - Brasil
E-mail: allankdc@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220261>

Em seu artigo inovador de 2022, Spilimbergo et al.,¹³ foram os primeiros pesquisadores a investigar retrospectivamente os efeitos do riociguat em pacientes com HAP e HPTEC por meio de um estudo real de acompanhamento de 3 anos.¹³ Esses cientistas mediram os parâmetros atuais de avaliação de risco e descobriram dados interessantes que podem ajudar a comprovar os efeitos benéficos do riociguat em indivíduos com HAP e HPTEC.¹³

Em primeiro lugar, eles mostraram que o riociguat aumentou significativamente a distância percorrida em 6 minutos (DTC6) após pelo menos 3 anos de terapia, em comparação com os dados basais, em pacientes com HAP e HPTEC.¹³ Os autores também encontraram um aumento gradual da DTC6 de 3 meses a 3 anos após o início do tratamento de pacientes com riociguat, com mediana final superior a 440 metros.¹³

É importante ressaltar que, após 3 anos de investigação, os autores não observaram alterações significativas nos seguintes parâmetros: PAP sistólica, PAP diastólica, PAPm, RVP, índice cardíaco, débito cardíaco e BNP do pró-hormônio N-terminal (NT) (NT-pro BNP).¹³ No entanto, 3 anos de tratamento com riociguat aumentaram significativamente a PAP.¹³

De acordo com os achados citados acima, os autores demonstraram que a estimulação da GCs nesta coorte diminuiu o número de pacientes em classe funcional III da Organização Mundial da Saúde (OMS), que foram então classificados como classe funcional II após o acompanhamento.¹³ Considerando apenas os pacientes que completaram 3 anos de acompanhamento, no início do estudo, 61% dos pacientes

estavam em classe funcional III, e após 3 anos de tratamento com riociguat, 10% dos pacientes continuaram em classe funcional III.¹³ Da mesma forma, no início do estudo, 32% dos pacientes estavam em classe funcional II e, após o tratamento, 71% dos pacientes estavam em classe funcional II.¹³ Também foi demonstrado que a taxa de sobrevivência em três anos entre os pacientes com HAP e HPTEC tratados com riociguat foi de 96,7%.¹³ Portanto, podemos entender que o riociguat melhorou a capacidade funcional de exercício, aumentou a PAP de oclusão e preservou as demais medidas clínicas e laboratoriais após 3 anos de tratamento, o que provavelmente transferiu a maioria dos pacientes para uma melhor classe funcional da OMS.

Finalmente, de acordo com a estratificação de risco não invasiva francesa, os pesquisadores descobriram que nenhum paciente estava em baixo risco no início do estudo, mas 7 pacientes alcançaram o status de baixo risco após 3 anos de terapia com riociguat.¹³

Na minha opinião, os autores conduziram esta investigação de forma adequada e mostraram as limitações do estudo na seção de discussão. Nesse sentido, este trabalho pode agregar dados importantes sobre a terapêutica da HP pré-capilar, embora ainda entendamos que há carência de agentes pleiotrópicos no contexto dessas doenças, principalmente quando destacamos a necessidade de novas abordagens farmacológicas que promovam ações benéficas no leito vascular pulmonar (atenuação do fenótipo proliferativo de células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos) com potencial efeito cardioprotetor adicional.

Referências

1. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801-87. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):180913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Voelkel NF, Cool C, Tarceviene-Stewart L, Geraci MW, Yeager M, Bull T, et al. Janus face of vascular endothelial growth factor: the obligatory survival factor for lung vascular endothelium controls pre-capillary artery remodeling in severe pulmonary hypertension. *Crit Care Med*. 2002;30(5 Suppl):S251-6. doi: 10.1097/00003246-200205001-00013.
4. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(8):443-55. doi: 10.1038/nrcardio.2011.87.
5. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435-41. doi: 10.1016/j.ccl.2016.04.011.
6. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
7. Albani S, Biondi F, Stolfo D, Lo Giudice F, Sinagra G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(4):159-68. doi: 10.2459/JCM.0000000000000774.
8. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1802148. doi: 10.1183/13993003.02148-2018.
9. Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, Hoette S, et al. Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):750-64. doi: 10.36660/abc.20200702.
10. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. doi: 10.1183/09031936.00090614.
11. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114.
12. Watanabe H. Treatment Selection in Pulmonary Arterial Hypertension: Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors versus Soluble Guanylate Cyclase Stimulator. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):35-7. doi: 10.15420/ecr.2017:22:2.
13. Spilimbergo FB, Assmann TS, Bellon M, Caurio LMB, Puchalski M, Hochehegger B, et al. Estimuladores de Guanilato Ciclastase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(6):1059-1066.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons