

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR: UMA AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE A MONOTERAPIA E A TERAPIA COMBINADA

TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: A COMPARATIVE EVALUATION BETWEEN MONOTHERAPY AND COMBINED THERAPY

LAÍS FERNANDES GUIMARÃES^{1*}, TARCÍSIO NERY DE SOUZA¹, FOLMER QUINTÃO TORRES²

1. Acadêmico oitavo período do curso de graduação do curso Medicina da Faculdade de Minas-BH, Integrantes da Liga Acadêmica de Farmacologia Médica da FAMINAS-BH; 2. Cardiologista Pediátrico, Professor de Saúde da Criança e do Adolescente II do curso Medicina da Faculdade de Minas-BH.

* Rua Gama Cerqueira, número 201, bairro Jardim América, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30421-372. lais.fernandis@hotmail.com

Recebido em 11/09/2017. Aceito para publicação em 19/09/2017

RESUMO

A Hipertensão pulmonar (HP) pode ser vista como uma consequência, oriunda principalmente da infecção pelo *Schistosoma mansoni*², provocando uma alteração do sistema circulatório, prevalecendo um aumento da resistência vascular. Entretanto, o tratamento farmacológico da HAP, tende a não evoluir para cura e o baixo arsenal terapêutico dessa doença limita o clínico na busca das melhores opções para seu paciente. Devido às constantes dúvidas e adversidades encontradas pelo médico ao tentar definir a melhor opção terapêutica, entre as poucas existentes, para o tratamento da HP, justifica-se a construção deste artigo que compara os diferentes métodos terapêuticos desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão pulmonar, terapia combinada, Monoterapia

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) can be seen as a consequence, mainly due to infection with *Schistosoma mansoni*², causing a change in the circulatory system, with an increase in vascular resistance. However, the pharmacological treatment of PAH tends not to evolve to cure and the low therapeutic arsenal of PAH limits the clinician in the search for the best options for his patient. Due to the constant doubts and adversities encountered by the physician in trying to define the best therapeutic option among the few available for the treatment of PH, it is justified to construct this article that compares the different therapeutic methods of this disease.

KEYWORDS: Pulmonary hypertension, combination therapy, Monotherapy

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão pulmonar (HP) ou Hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ser conceituada do ponto de vista hemodinâmico como uma doença que há prevalência de uma pressão média da artéria pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30mmHg durante exercício, com certa oclusão por pressão da artéria

pulmonar ou pressão de átrio esquerdo menor que 15 mmHg. Em relação à sua epidemiologia, acomete principalmente mulheres jovens, durante a terceira década de vida e começa a atingir os homens depois da quarta década de vida^{1,2}.

A fisiopatologia da HP pode ser vista como uma consequência, oriunda principalmente da infecção pelo *Schistosoma mansoni*², provocando uma alteração do sistema circulatório, prevalecendo um aumento da resistência vascular na pequena circulação, devido a diversos mecanismos como, vasoconstrição, remodelamento da parede arterial e trombos. Como consequência, o aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) pode levar à insuficiência ventricular direita (IVD) e, em casos mais graves, à morte, que tende a ser prematura e elevada, visto que uma vez dado o diagnóstico a sobrevida varia em torno de 3 anos para adultos e menor que 1 ano para crianças^{2,3}.

As alterações clínicas observadas incluem sinais e sintomas inespecíficos. As crianças menores podem apresentar falha no crescimento, letargia, irritabilidade, taquipneia e taquicardia, enquanto as crianças maiores e os adultos referem dispneia, fadiga, cefaleia (com fotofobia), dor torácica (devido à isquemia ventricular direita), episódios de síncope desencadeadas por esforços e, eventualmente, até morte súbita. Associados a essa sintomatologia pode haver “shunt” intrapulmonares e intracardíacos da direita para esquerda através do forame oval e/ou canal arterial, evoluindo com palidez de extremidades e cianose^{4,5}.

O tratamento da HP sofreu diversas alterações de acordo com o estudo aprofundado de sua fisiopatologia. A Diretriz Brasileira para Manejo da Hipertensão Pulmonar, 2005 conclui que:

“A vasoconstrição, o remodelamento da parede dos vasos pulmonares e a trombose in situ são fatores envolvidos no aumento da resistência vascular pulmonar na HAP. Porém, acredita-se que o remodelamento vascular pulmonar seja o principal determinante da patogenia e da evolução da HAP.”

Portanto, o principal mecanismo a ser contido pela medicação deve ser a remodelação vascular pulmonar, associado a isso deve-se também combater os fatores associados e tentar promover a dilatação vascular².

2. MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais e métodos empregados para a construção deste do artigo foi uma revisão bibliográfica sistemática baseada em publicações pesquisadas principalmente nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline) e do Google Acadêmico. Para as buscas de artigos foram utilizados descritores e combinações entre esses, em português e em inglês, como “hipertensão pulmonar”, “tratamento da hipertensão pulmonar”, “bosentana” e “sildenafil”. A análise crítica do conjunto de informações levantadas permitiu interpretar as diferentes abordagens terapêuticas, resultados e tendências, e elaborar as avaliações e conclusões apresentadas no presente estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

O tratamento farmacológico da HAP, infelizmente, tende a não evoluir para sua cura e o baixo arsenal terapêutico dessa doença limita o clínico na busca das melhores opções para seu paciente. Estes medicamentos têm contribuído na vasodilatação seletiva de vasos pulmonares melhorando o prognóstico desses pacientes^{1,6}.

Tratar a HAP, de acordo com as diretrizes brasileiras, deve se basear em duas etapas: o tratamento dos fenômenos associados e dilatação e a promoção da anti-remodelação vascular pulmonar. A primeira etapa se baseia na utilização de fármacos no tratamento de condições presentes concomitantemente à HAP, como o uso de anticoagulantes que é justificado em pacientes com alto risco de fenômenos tromboembólicos. Os diuréticos são indicados em pacientes gravemente edemaciados como consequência da IVD ou edema associado ao uso de altas doses de Bloqueadores do Canal de Cálcio (BCC). A oxigênio-terapia é indicada em pacientes com a condição associada de hipoxemia, principalmente a que ocorre mesmo em repouso. Recorre-se aos digitálicos quando a contratilidade miocárdica está deficiente, ao ponto de estimular a progressão da IVD, o que torna a digoxina um importante estimulante da contração cardíaca para a reversão do quadro de exacerbação da HAP. As administrações desses medicamentos não têm efeitos comprovados mediante a ensaios randomizados, sua eficácia foi demonstrada através de experiências no meio clínico e herdada pela medicina atual, consequentemente devem ter seu emprego de forma limitada e à curto prazo, pois seu uso a longo prazo não demonstra benefícios relevantes^{1,2,6}.

Durante a etapa da anti-remodelação vascular

pulmonar baseia-se no uso de diversas classes de medicamentos com o intuito de agir nos mecanismos fisiopatológicos da HP, impedindo sua progressão. Os análogos de prostaciclina, ou a prostaciclina sintética (Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost) são potentes vasodilatadores pulmonares e inibem a ação plaquetária, porém sua infusão é feita em ambiente hospitalar em pacientes internados, tornando difícil a avaliação do uso desses fármacos na melhora da qualidade de vida de um paciente com HAP^{1,2}.

A promoção da anti-remodelação pulmonar está associada ao aumento da sobrevida do paciente, os principais medicamentos relacionados a esse efeito são o Bosentana e o Sildenafil. O Bosentana é considerado, no Brasil, como terapia de primeira linha para HP², entretanto para uma melhor escolha terapêutica deve-se basear no aspecto clínico e individual de cada paciente. Trata-se de um fármaco antagonista não seletivo dos receptores da endotelina, um potente vasoconstritor, cuja principal vantagem é sua administração via oral, permitindo o tratamento domiciliar^{1,2}. Estudos randomizados e controlados, duplo-cegos mostraram melhora da capacidade ao exercício e diminuição da resistência vascular pulmonar e do grau da dispnéia dos pacientes^{2,8}. Os efeitos adversos relacionados ao uso do Bosentana é sua hepatotoxicidade dose dependente^{1,7} e síncope⁸. É contraindicado durante a gestação e para crianças menores de 12 anos. Já o Sildenafil é um importante inibidor da fosfodiesterase (PDE) que, assim como o Bosentana, melhorou tanto hemodinâmica cardiopulmonar quanto a capacidade de exercício do paciente. Entretanto, diferente do inibidor da endotelina, o Sildenafil possui efeitos secundários menores (por exemplo, cefaleias, congestão nasal e perturbações visuais)⁶. Outra vantagem deste medicamento é quanto a sua eficácia no espectro pediátrico¹. O Sildenafil também se mostrou eficaz na associação com o óxido nítrico (ON) em pacientes com HP severa ao promover uma resistência vascular pulmonar a sistêmica⁹. Entretanto, existem poucos estudos comparando a eficácia da monoterapia entre esses dois fármacos, existindo apenas um estudo¹⁰ que fez essa comparação, concluindo não haver diferenças significativas no desfecho da doença, devendo o clínico avaliar as necessidades terapêuticas do paciente e definir qual a melhor escolha.

A terapia combinada é uma opção atraente para abordar os múltiplos mecanismos fisiopatológicos que estão presentes na HAP. Estudos apontam que, após a falha da monoterapia com Bosentana, a associação do Sildenafil demonstrou eficácia hemodinâmica, aumentou o tempo e resistência à caminhada e os pacientes participantes obtiveram melhorara em relação à gravidade da doença, essa melhora apresentada foi a curto prazo, podendo muitos pacientes apresentarem uma piora clínica severa após o período e está mais relacionada à HP Idiopática¹¹. As combinações destes fármacos também se mostraram eficazes devido à sua praticidade de administração quando compradas à associação de Bosentana com análogos da

prostaciclina, por exemplo, pois as vias de administração dos análogos da prostaciclina (endovenosa, infusão subcutânea ou mesmo a inalatória, que tem que ser feita através de uma técnica precisa e muitas vezes ao dia) são de difícil acesso ao paciente. Contudo, o número reduzido de estudos contribui para uma evidência insatisfatória quanto aos reais efeitos, principalmente à longo prazo, da terapia combinada para o tratamento de HAP.

4. CONCLUSÃO

Apesar do baixo arsenal terapêutico e do ruim prognóstico da doença, a HAP e seu tratamento têm sido alvo de diversos estudos recentes e avanços na tentativa de entender melhor a fisiopatologia da doença e a melhor forma de intervenção. Em relação à terapia combinada, até o momento não existem evidências da sua eficácia se utilizada de maneira rotineira, embora exista razão fisiopatológica que embase seu potencial. Vários estudos estão em andamento, combinando drogas de diferentes mecanismos de ação. Até o resultado desses estudos, o uso de terapia combinada deve ser considerado como exceção, reservado para casos refratários às terapias disponíveis, usadas isoladamente.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar. *Jornal de Pediatria*. 2006; 82(05).
- [2] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*, 2005; 31(Supl 2):S1-S31.
- [3] Callou MR De A, Ramos PRM. 16. Hipertensão arterial pulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009; 93(6):156-159.
- [4] Suguihara C. Tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN). *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77(Supl 1):s17-s24.
- [5] Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar. *Jornal de Pediatria*. 2006; 82(05).
- [6] Galiè N, *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*. 25(24):2243-2278.
- [7] LIU, Chao *et al.* Treatments for pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*. 2006; 100(5):765-774.
- [8] Galiè N, *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled Trial. *The Lancet*. 2008; 371(9630):2093-2100.
- [9] Ghofrani HA, *et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002; 360(9337):895-900.
- [10] Wilkins MR, *et al.* Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 171(11):1292-1297.
- [11] Clínico, Protocolo; Terapêuticas, Diretrizes. Hipertensão Arterial Pulmonar. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. 2014; 285.