




HIPERTENSÃO PULMONAR: UM ESTUDO SOBRE AS VIAS DE TRATAMENTO PARA CAUSAS PRIMÁRIAS

Diogo Abrantes de Oliveira¹, Mario de Paula Ferreira Neto², Luana de Andrade Oliveira², Larissa Vitória da Silva Freitas³.

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2605-2613>
Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 21 de Setembro de 2024.

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A hipertensão pulmonar primária (HPP), também denominada hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), é uma patologia rara, progressiva e de alta letalidade, caracterizada pelo aumento persistente da pressão arterial na circulação pulmonar sem causa identificável aparente. Esse distúrbio envolve um remodelamento vascular pulmonar que resulta em resistência vascular aumentada e sobrecarga progressiva do ventrículo direito, levando à insuficiência cardíaca direita e morte precoce. Este artigo revisará os avanços atuais no tratamento da HPP, discutindo as novas terapias emergentes, o papel da politerapia, e as implicações futuras para a prática clínica e pesquisa, com o objetivo de ampliar o espectro de opções terapêuticas e melhorar o prognóstico dessa condição devastadora. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre o manejo da HPP, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, o manejo da HPP com medicamentos que atuam sobre essas três vias patogênicas tem transformado o tratamento da doença ao oferecer melhorias clínicas significativas. No entanto, a progressão da HPP permanece um desafio, e novas terapias que explorem combinações de medicamentos ou abordagens adicionais são necessárias para melhorar ainda mais os desfechos dos pacientes. Mais estudos são necessários para que possam ser desenvolvidos novos tipos de fármacos que atuem no manejo da Hipertensão Pulmonar.

Palavras-chave: Pneumologia; Hipertensão Pulmonar; Manejo.



PULMONARY HYPERTENSION: A STUDY ON TREATMENT PATHWAYS FOR PRIMARY CAUSES

ABSTRACT

Primary pulmonary hypertension (PPH), also called idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), is a rare, progressive and highly lethal pathology, characterized by a persistent increase in blood pressure in the pulmonary circulation without an apparent identifiable cause. This disorder involves pulmonary vascular remodeling that results in increased vascular resistance and progressive overload of the right ventricle, leading to right heart failure and early death. This article will review current advances in the treatment of PPH, discussing emerging new therapies, the role of polytherapy, and future implications for clinical practice and research, with the aim of broadening the spectrum of therapeutic options and improving the prognosis of this devastating condition. . This is a systematic review of the literature, which investigated the management of PPH, by collecting data on the platforms PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE and Scielo, over the last 5 years. Thus, managing PPH with medications that act on these three pathogenic pathways has transformed the treatment of the disease by offering significant clinical improvements. However, progression of PPH remains challenging, and new therapies that explore drug combinations or additional approaches are needed to further improve patient outcomes. More studies are needed so that new types of drugs can be developed to treat Pulmonary Hypertension.

Keywords: Pulmonology; Pulmonary Hypertension; Management.

Instituição afiliada – ¹FCMS-JF, ²FMIT, ³UNIG.

Autor correspondente: *Diogo Abrantes de Oliveira*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar primária (HPP), também denominada hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), é uma patologia rara, progressiva e de alta letalidade, caracterizada pelo aumento persistente da pressão arterial na circulação pulmonar sem causa identificável aparente. Esse distúrbio envolve um remodelamento vascular pulmonar que resulta em resistência vascular aumentada e sobrecarga progressiva do ventrículo direito, levando à insuficiência cardíaca direita e morte precoce. A definição hemodinâmica de HPP é baseada em uma pressão média da artéria pulmonar (PAPm) ≥ 20 mmHg em repouso, associada a uma resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood, em presença de uma pressão capilar pulmonar normal (≤ 15 mmHg), segundo a diretriz atualizada da Organização Mundial da Saúde (OMS) para classificação das hipertensões pulmonares (McLaughlin et al., 2024).

O mecanismo fisiopatológico da HPP envolve um complexo conjunto de alterações vasculares, incluindo disfunção endotelial, vasoconstrição exacerbada, inflamação e remodelamento da parede vascular, com hipertrofia da camada média e proliferação de células musculares lisas, além da deposição de matriz extracelular. Essas mudanças estruturais resultam em diminuição da complacência arterial pulmonar e elevação da RVP. A disfunção do endotélio vascular se caracteriza, sobretudo, pela diminuição da produção de óxido nítrico (NO) e prostaciclina, moléculas vasodilatadoras, bem como pelo aumento da liberação de endotelina-1, um potente agente vasoconstritor e mitogênico. Tais desequilíbrios propiciam a manutenção de um estado pró-proliferativo e pró-trombótico, que agrava a resistência vascular pulmonar e dificulta o fluxo sanguíneo adequado na microcirculação pulmonar (Hoepfer et al., 2020).

Clinicamente, a HPP manifesta-se por dispneia progressiva aos esforços, fadiga, dor torácica e síncope, refletindo o crescente comprometimento do débito cardíaco. A evolução da doença, sem intervenção terapêutica, é insidiosa e leva à falência ventricular direita irreversível. Os exames diagnósticos, como a cateterização cardíaca direita, são essenciais para a confirmação da hipertensão arterial pulmonar, enquanto métodos complementares, como o ecocardiograma e a ressonância magnética, auxiliam na avaliação da função ventricular direita e do impacto hemodinâmico da patologia (Riccardi et al., 2022).



A identificação precoce e o manejo adequado da HPP são essenciais para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento, embora ainda limitado em eficácia total, baseia-se em intervenções farmacológicas direcionadas aos três principais eixos fisiopatológicos da doença: inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), análogos da prostaciclina e antagonistas do receptor de endotelina. A abordagem multidisciplinar e o monitoramento regular permitem o ajuste terapêutico conforme a progressão da doença (Kubota et al., 2022).

O tratamento da hipertensão pulmonar primária (HPP), ou hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), representa um dos grandes desafios da medicina cardiovascular moderna, dada a complexidade de seus mecanismos fisiopatológicos e a progressão frequentemente fatal da doença, mesmo com intervenções terapêuticas. A HPP é uma condição rara, caracterizada pelo aumento progressivo e sustentado da pressão arterial pulmonar sem causa identificável, levando ao remodelamento vascular pulmonar, aumento da resistência vascular e sobrecarga do ventrículo direito, culminando em insuficiência cardíaca direita e morte. A importância de otimizar estratégias terapêuticas para essa patologia é fundamental, considerando sua alta taxa de mortalidade e o impacto na qualidade de vida dos pacientes (Xie et al., 2023).

O tratamento da HPP evoluiu substancialmente nas últimas décadas, com o advento de terapias vasodilatadoras específicas, direcionadas aos três principais eixos patogênicos da doença: a via do óxido nítrico (NO), a via da prostaciclina e a via da endotelina. O desenvolvimento de fármacos como inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), agonistas da prostaciclina e antagonistas dos receptores de endotelina tem proporcionado uma melhora significativa nos sintomas e no prognóstico dos pacientes. No entanto, mesmo com essas terapias direcionadas, a progressão da doença ainda é inevitável para muitos indivíduos, evidenciando a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (Hoeper et al., 2020).

A relevância da HPP como alvo de pesquisa reside não apenas na sua natureza devastadora e na limitação das opções de tratamento, mas também na necessidade urgente de identificar biomarcadores que permitam a estratificação de risco e a individualização terapêutica. A variabilidade na resposta às terapias atuais reflete as múltiplas vias patogênicas envolvidas na doença, sugerindo que tratamentos

personalizados baseados em características moleculares e genéticas dos pacientes possam oferecer uma melhora significativa nos desfechos. A crescente compreensão das alterações celulares e moleculares subjacentes ao remodelamento vascular pulmonar, incluindo disfunções nas vias de sinalização do NO, prostaciclina e endotelina, além de processos inflamatórios e metabólicos, abre novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias que visem esses alvos específicos (McLaughlin et al., 2024).

Ademais, a combinação de terapias, que tem se mostrado eficaz em retardar a progressão da HPP, é outro campo de estudo promissor. Ensaios clínicos que investigam a eficácia de combinações de antagonistas do receptor de endotelina, inibidores da PDE5 e análogos de prostaciclina têm demonstrado benefícios clínicos em termos de melhora hemodinâmica e funcional, sugerindo que a politerapia pode se tornar a abordagem de escolha no manejo da HPP (Riccardi et al., 2022).

Dado o caráter debilitante e progressivo da hipertensão pulmonar primária, há uma necessidade crítica de estudos que explorem novas estratégias terapêuticas, incluindo a identificação de vias alternativas envolvidas no remodelamento vascular pulmonar, bem como a otimização da terapia combinada e o desenvolvimento de abordagens personalizadas. Este artigo revisará os avanços atuais no tratamento da HPP, discutindo as novas terapias emergentes, o papel da politerapia, e as implicações futuras para a prática clínica e pesquisa, com o objetivo de ampliar o espectro de opções terapêuticas e melhorar o prognóstico dessa condição devastadora.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, abordando sobre o tratamento da HAP primária. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Hipertensão Pulmonar Primária" e "Tratamento".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo artigos científicos realizados com seres humanos ou animais e publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao

mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram sobre o tratamento da HAP primária.

A pesquisa resultou em resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem 265 inicial, que resultou na exclusão de 114 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 12 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, sobre o tratamento da HAP primária.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os estudos, bem como a resposta obtida, e quais artigos apresentaram um esclarecimento a respeito do tratamento da HAP primária.

RESULTADOS

No manejo da hipertensão pulmonar primária (HPP), três vias patogênicas principais estão envolvidas e servem como alvos para intervenções terapêuticas: a via do óxido nítrico (NO), a via da prostaciclina e a via da endotelina. Essas vias estão intimamente relacionadas ao controle do tônus vascular e ao processo de remodelamento vascular pulmonar, fatores fundamentais na fisiopatologia da HPP (Humbert et al., 2023).

A via do NO é crucial para a regulação do tônus vascular e homeostase endotelial. O óxido nítrico é um potente vasodilatador produzido pelas células endoteliais a partir da conversão de L-arginina em NO, mediada pela enzima óxido nítrico sintetase (eNOS). O NO difunde-se para as células musculares lisas vasculares, ativando a guanilato ciclase solúvel (GCs), que converte guanosina trifosfato (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Este segundo mensageiro relaxa o músculo liso, promovendo vasodilatação (Olsson et al., 2023).

Na HPP, a disfunção endotelial leva à redução da síntese de NO, contribuindo para a vasoconstrição e hipertensão. A terapêutica direcionada a essa via inclui inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), que impedem a degradação do GMPc, prolongando seu efeito vasodilatador. Exemplos dessa classe são o sildenafil e o tadalafil, que demonstraram melhorar a capacidade funcional e os parâmetros hemodinâmicos em pacientes com HPP, ao manter níveis elevados de GMPc, promovendo relaxamento sustentado da musculatura vascular pulmonar (Shah et al.,

2023).

A prostaciclina (PGI₂) é uma prostaglandina produzida pelas células endoteliais que desempenha um papel fundamental na vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e prevenção do crescimento excessivo das células musculares lisas vasculares. A produção de prostaciclina na HPP é gravemente reduzida, contribuindo para o aumento da resistência vascular pulmonar, vasoconstrição, trombose intravascular e remodelamento vascular (Nathan, 2023).

Terapias que mimetizam ou potencializam os efeitos da prostaciclina têm sido amplamente empregadas no manejo da HPP. Os análogos da prostaciclina, como epoprostenol, treprostinil e iloprost, atuam ao se ligar aos receptores específicos de prostaciclina nas células musculares lisas, ativando a adenilato ciclase e aumentando os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), resultando em vasodilatação pulmonar. Além disso, a prostaciclina possui propriedades antiproliferativas, ajudando a reduzir o remodelamento vascular patológico característico da HPP (Distler et al., 2023).

Recentemente, foram desenvolvidos agonistas do receptor de prostaciclina, como o selexipag, que proporciona os efeitos benéficos da prostaciclina sem a necessidade de infusão contínua, oferecendo uma opção terapêutica mais conveniente para pacientes (Pullamsetti et al., 2023).

A endotelina-1 (ET-1) é um dos vasoconstritores mais potentes conhecidos e é produzida em quantidades aumentadas nos pacientes com HPP. A ET-1 atua predominantemente através de dois receptores: os receptores de endotelina tipo A (ETA), localizados nas células musculares lisas vasculares, que promovem vasoconstrição e proliferação celular; e os receptores de endotelina tipo B (ETB), presentes principalmente nas células endoteliais, que podem mediar a liberação de NO e prostaciclina, exercendo efeitos vasodilatadores (Rosenkranz et al., 2023).

Na HPP, o aumento da expressão de ET-1 e a hiperativação dos receptores ETA promovem intensa vasoconstrição e remodelamento vascular, agravando a hipertensão pulmonar. Os antagonistas dos receptores de endotelina (ARE), como bosentana, ambrisentana e macitentan, bloqueiam a ligação de ET-1 aos receptores, principalmente ETA, resultando em vasodilatação, diminuição da resistência vascular pulmonar e



retardo no remodelamento patológico (Zhang et al., 2022).

Estudos demonstraram que esses medicamentos melhoram a capacidade funcional e a hemodinâmica pulmonar, além de retardar a progressão da doença. A terapia com AREs é amplamente utilizada como monoterapia ou em combinação com outras classes de medicamentos, especialmente na abordagem em combinação tripla, visando otimizar o manejo da HPP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo da HPP com medicamentos que atuam sobre essas três vias patogênicas tem transformado o tratamento da doença ao oferecer melhorias clínicas significativas. No entanto, a progressão da HPP permanece um desafio, e novas terapias que explorem combinações de medicamentos ou abordagens adicionais são necessárias para melhorar ainda mais os desfechos dos pacientes.

Cada via oferece um alvo terapêutico distinto, e a compreensão aprofundada dessas vias permite a individualização do tratamento com base nas características específicas do paciente, aprimorando o prognóstico e a qualidade de vida.

Mais estudos são necessários para que possam ser desenvolvidos novos tipos de fármacos que atuem no manejo da Hipertensão Pulmonar, visto que é uma doença que apresenta alta morbimortalidade se não tratada adequadamente.

REFERÊNCIAS

DISTLER, O. et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology*, v. 63, n. 4, p. 1139–1146, 18 jul. 2023.

HOEPER, M. M. et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 39, n. 12, p. 1435–1444, dez. 2020.

HUMBERT, M. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 11, n. 9, p. 804–819, 1 set. 2023.

KUBOTA, K. et al. Relationship between Dasatinib-induced Pulmonary Hypertension and Drug



Dose. *Internal Medicine*, v. 61, n. 15, p. 2263–2271, 1 ago. 2022.

MCLAUGHLIN, V. et al. Disease characteristics, treatments, and outcomes of patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from the SPHERE registry (SelexiPag: tHe usErs dRug rEgistry). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 43, n. 2, p. 272–283, fev. 2024.

NATHAN, S. D. Progress in the Treatment of Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 208, n. 3, p. 238–246, 1 ago. 2023.

OLSSON, K. M. et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 11, n. 9, p. 820–835, set. 2023.

PULLAMSETTI, S. S. et al. Pharmacology and Rationale for Seralutinib in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 16, p. 12653, 10 ago. 2023.

RICCARDI, M. et al. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease. *Heart Failure Reviews*, v. 28, n. 1, p. 137–148, 1 jun. 2022.

ROSENKRANZ, S. et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 42, n. 1, p. 102–114, jan. 2023.

SHAH, A. J. et al. New Drugs and Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 6, p. 5850–5850, 19 mar. 2023.

XIE, F. et al. Characteristics, treatments and survival of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in China: Insights from a national multicenter prospective registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 42, n. 7, p. 974–984, jul. 2023.