

AS NOSSAS LEITURAS/OUR READINGS

Coordenador: Renato Sotto-Mayor

Terapêutica prolongada da Hipertensão Pulmonar Primária com um análogo da prostaciclina, o iloprost, em aerossol

Long-term treatment of Primary Pulmonary Hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue

MM HOEPER, M SCHWARZE, S EHLERLING,
A ADLER-SCHUERMEYER, E SPIEKERKOETTER,
J NIEDERMEYER, M HAMM, H. FABEL

The New England Journal of Medicine
2000; 342: 1866-1870

RESUMO

No presente estudo, os autores avaliaram a eficácia da terapêutica inalatória com iloprost (análogo estável da prostaciclina) efectuada durante o período de um ano em doentes com Hipertensão Pulmonar (HTP) severa, monitorizando, para tal, o grau de tolerância ao esforço físico e diversos parâmetros hemodinâmicos.

Foram estudados 24 doentes com o diagnóstico de Hipertensão Pulmonar Primária refractária à terapêutica médica convencional, incluindo os blo-

queadores dos canais de cálcio, que apresentavam uma grave limitação da sua capacidade de exercício físico – classes funcionais III/IV da New York Heart Association (NYHA). O grau de tolerância ao esforço foi determinado pela prova de marcha de 6 minutos e as variáveis hemodinâmicas por cateterismo cardíaco direito. Doentes com HTP secundária, bem como indivíduos com Insuficiência Cardíaca Direita grave sob terapêutica com catecolaminas foram excluídos.

Após a diluição de 50 µg de iloprost em 5 ml de solução salina isotónica, este foi administrado utilizando um nebulizador ultrassónico, durante cerca de 10 a 15 minutos, do que resultou uma dose cumulativa de iloprost entre 14 a 17 µg. Imediatamente após a inalação e a cada 15 minutos no espaço de uma hora, foram avaliadas as variáveis hemodinâmicas, no sentido de determinar o efeito máximo atingido num curto intervalo de tempo após a inalação e registar temporalmente a resposta hemodinâmica. Todos os doentes iniciaram o tratamento com 100 µg/dia de iloprost distribuídos por 6 a 8 nebulizações com o intervalo de 2 a 3 horas (interrupção nocturna) de acordo com a informação obtida pelo cateterismo cardíaco direito efectuado anteriormente. Se a resistência vascular pulmonar diminuía mais de 20% em relação ao valor basal, mas retomava ao mesmo num período inferior a 60 minutos, o indivíduo era submetido a 8 inalações/dia. A dose foi aumentada até 150 µg em 6 doentes cujo grau de tolerância ao esforço não sofreu qualquer alteração após 3 meses de terapêutica.

Os doentes foram reavaliados mensalmente em ambulatório tendo sido readmitidos aos 3 e 12 meses para determinação da capacidade de tolerância ao exercício e repetição do cateterismo cardíaco.

co. A prova de marcha foi efectuada mais de 1 hora após a última inalação e o cateterismo antes da 1ª inalação diária, isto é, 10 a 12 horas após a última administração do iloprost.

A idade média dos doentes era de 38 ± 12 anos, sendo 15 do sexo feminino e estando 20 na classe III da NYHA e 4 na classe IV.

A distância percorrida na prova de marcha aumentou cerca de 75 ± 67 m, após 3 meses de tratamento, não ocorrendo alterações do valor atingido até ao fim do estudo em análise.

Tendo em consideração os parâmetros hemodinâmicos basais (pressão arterial pulmonar, pressão auricular direita, resistência vascular pulmonar, volume de ejeção, débito cardíaco e saturação do O_2 no sangue venoso misto) registou-se, também, uma melhoria significativa dos mesmos, após um ano de terapêutica com iloprost em aerossol. Observou-se diminuição das seguintes variáveis: pressão arterial pulmonar $7 \pm 8,7$ mmHg (-12%); pressão auricular direita 3 ± 4 mmHg, resistência vascular pulmonar 339 ± 260 dym.sec. cm^{-5} (-3%). O volume de ejeção aumentou 9 ± 16 ml (+20%), o débito cardíaco $0,6 \pm 1,3$ l/min. (+16%) e a saturação de O_2 no sangue venoso misto $5 \pm 8\%$ (+8%). Após comparação da diminuição imediata da resistência vascular pulmonar desencadeada pela inalação de iloprost no início do estudo com o valor obtido antes da inalação do mesmo, após 12 meses de terapêutica, verificou-se que os doentes que apresentavam uma resposta inicial mais pronunciada tinham, também, uma maior probabilidade de manterem a redução da resistência vascular pulmonar a longo prazo.

O aumento deste último parâmetro foi, no entanto, detectado em 4 doentes, dos quais 2 continuaram com o mesmo fármaco por via endovenosa, tendo sido submetidos, posteriormente, a transplante pulmonar. Apenas 1 doente não revelou quaisquer alterações hemodinâmicas com a terapêutica em discussão.

O tratamento com iloprost em aerossol foi bem tolerado. O aparecimento da tosse durante a inalação foi comum nos primeiros dias, mas desapareceu espontaneamente até à 4ª semana. Apenas 5 doentes revelaram *flushing*, cefaleias ou artralguas no final da nebulização, mas estes efeitos secundários foram ligeiros, não tendo sido necessário tratamento sintomático ou a interrupção da terapêuti-

ca. Não se verificaram, também, episódios de hipotensão ortostática. Contudo, a maioria dos doentes referiu alguma flutuação na sua tolerância ao esforço, a qual era, usualmente, maior logo após a inalação, deteriorando-se progressivamente até à próxima administração.

COMENTÁRIO

A Hipertensão Pulmonar Primária é uma patologia rara, progressiva que se caracteriza por uma pressão arterial pulmonar média, determinada por cateterismo cardíaco direito, superior a 25 mmHg em repouso, ou a 30 mmHg sob exercício, não atribuível a valvulopatia, doença coronária, cardiopatia congénita, patologia pulmonar crónica, conectivopatia ou doença tromboembólica crónica, entre outras causas.

Embora não exista um tratamento curativo, têm sido desenvolvidos esforços significativos, na última década, para identificar qual a medida terapêutica mais eficaz a implementar nas situações de Hipertensão Pulmonar Primária com conseqüente melhoria do prognóstico da mesma.

O transplante pulmonar constituiu, até alguns anos atrás, a única opção terapêutica nos indivíduos refractários ao tratamento médico convencional, com particular relevância para os bloqueadores dos canais de cálcio em altas doses, cujo uso prolongado se traduz numa melhoria significativa da sobrevida destes doentes, facto este amplamente demonstrado em diversos estudos científicos.

Em 1995 foi aprovada a utilização da prostaciclina – epoprostenol – por via endovenosa em doentes com HTP nas classes funcionais III e IV da NYHA no sentido de melhorar as alterações hemodinâmicas e a qualidade de vida destes indivíduos. O epoprostenol apenas pode ser administrado em perfusão contínua devido à sua semivida curta (3 - 5 min.), necessitando, para isso, de uma seringa perfusora portátil ligada a uma linha subcutânea até à veia subclávia (catéter de Hickman). As infecções, trombose ou anomalias de funcionamento da bomba infusora com subdosagem ou sobredosagem, constituem os efeitos secundários mais graves deste tipo de terapêutica, tendo os doentes que estar treinados na preparação da medicação e resolução dos problemas técnicos. É um fármaco

instável à temperatura ambiente e fotossensível.

Posteriormente, surgiram os análogos da prostaciclina de que é exemplo o iloprost, também utilizado por via endovenosa. Embora os resultados clínicos e hemodinâmicos sejam sobreponíveis aos obtidos com o epoprostenol, o iloprost tem como vantagens uma maior semivida (20-30 min.), ser estável em solução salina e à temperatura ambiente e não ser fotossensível.

Ambos podem ser utilizados por via inalatória, o que constitui uma alternativa atraente, pois permite uma vasodilatação apenas de zonas pulmonares bem ventiladas. No entanto, o iloprost apresenta uma maior facilidade de preparação e de armazenamento, o que o torna mais adequado para a terapêutica crónica.

Outra vantagem da utilização do iloprost inalado sobre a administração endovenosa resulta de não requerer a inserção permanente de um catéter venoso central.

Tal como Hoepfer demonstrou no presente trabalho, também Olschewski confirmou que a terapêutica prolongada com iloprost em aerossol conduz a uma vasodilatação pulmonar selectiva, um aumento do débito cardíaco e uma melhoria da oxigenação venosa e arterial em doentes que apresentam deterioração progressiva, apesar da terapêutica convencional optimizada.

No entanto, há algumas questões que ficam por esclarecer no trabalho de Hoepfer e colaboradores. Será que, alterando o intervalo entre as inalações e/ou as doses de iloprost, se obteriam maiores benefícios? De salientar que nos estudos efectuados com epoprostenol endovenoso, as doses utilizadas foram aumentadas progressivamente, enquanto que Hoepfer manteve constante a dose de iloprost inalado... Torna-se, assim, fundamental comparar os resultados a longo prazo entre a terapêutica endovenosa com epoprostenol e a administração por via inalatória de iloprost, pois esta última é substancialmente menos onerosa.

O presente estudo permite-nos comprovar, pois, que o tratamento a longo prazo com iloprost em aerossol é eficaz na Hipertensão Pulmonar Primária em fase avançada, aumentando, desta forma, as opções terapêuticas disponíveis, mas, também, as incertezas em relação a qual a medida de 1ª linha a implementar nos indivíduos com esta patologia.

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar Primária; análogos de prostaciclina; iloprost; via inalatória.

MENSAGEM

- A terapêutica inalatória com análogos estáveis da prostaciclina apresenta-se como uma medida promissora nas situações de Hipertensão Pulmonar Primária refractária à terapêutica médica convencional.
- O iloprost inalado reduz eficazmente a resistência vascular pulmonar e a pressão arterial pulmonar, aumentando, simultaneamente, o débito cardíaco e a saturação de O₂ no sangue venoso misto.
- O grau de tolerância ao esforço melhora significativamente com a referida terapêutica.

3. HOEPER MM, OLSCHESKI H, GHOFrani HA, WILKENS H, WINKLER J, BARST MM, NIEDERMEYER J, FABEL H, SEEGER W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176-182.
4. OLSCHESKI H, GHOFrani HA, SCHMEHL T, WINKLER J, WILKENS H, HÖPER MM, BEHR J, KLEBER FX, SEEGER W. Inhaled iloprost to treat Severe Pulmonary Hypertension. An uncontrolled trial. *Am J Intern Med* 2000; 132: 435-443.
5. RICH S ed. Primary Pulmonary Hypertension Executive Summary World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension 1998 Evian, France. September 1998; 6-10.
6. RUBIN LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.

Fátima Caeiro, 01/06/29

BIBLIOGRAFIA

1. GAINE SP, RUBIN LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-725.
2. HIGENBOTTAM T, BUTT AY, McMAHON, WESTERBECK R, SHARPLES L. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe Pulmonary Hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-155.

