

## "HIPERTENSÃO PULMONAR: CARACTERIZAÇÃO BASEADA NA EXPERIÊNCIA DE CENTROS DE REFERÊNCIA"

Hipertensão pulmonar é uma síndrome caracterizada por elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar acima do limite de 25 mmHg. O diagnóstico definitivo depende do exame de cateterização da circulação pulmonar. A incidência de hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares ou causada pela disfunção do ventrículo esquerdo é provavelmente maior do que o estimado. Hipertensão pulmonar ocorre de modo relativamente freqüente em associação com doenças fibróticas pulmonares, atingindo níveis próximos a 30%<sup>1</sup>. A incidência de hipertensão pulmonar associada com a disfunção do ventrículo esquerdo não foi claramente determinada, porém podemos generalizar afirmando que a maioria dos casos de hipertensão pulmonar é de causa cardíaca.

De modo relativamente global, a hipertensão pulmonar pode ser subdividida como de grau clínico leve/moderado ou severo, se os níveis pressóricos estão abaixo ou acima de 45/50 mmHg, respectivamente. Como salientaremos a seguir, a morbidade e mortalidade da hipertensão pulmonar são causadas pela disfunção e falha do ventrículo direito. A gravidade do quadro clínico pode ser melhor apreciada pelo dado de 50% de mortalidade em 2,5 anos se não tratada. Nos casos de hipertensão leve/moderada, o impacto na função ventricular pode ser controlado por medicamentos ou por meio de intervenções direcionadas a doença primária, como doenças do sono ou doença pulmonar intersticial crônica. Nos casos de hipertensão pulmonar severa, os níveis pressóricos são semelhantes àqueles presentes na circulação sistêmica, causando insuficiência cardíaca e alta mortalidade meses após o diagnóstico inicial.

Nosso objetivo neste editorial é salientar aspectos do trabalho de Lapa e colaboradores<sup>2</sup> e discutir aspectos relativos à patologia e fisiopatogenia que possam complementar a discussão elaborada pelos autores do estudo. Os leitores podem se referir a uma revisão recente do autor para obtenção de uma visão histórica da área de hipertensão pulmonar e das pesquisas em circulação pulmonar nos últimos 100 anos<sup>3</sup>.

### **Hipertensão pulmonar: doença potencialmente maligna**

Lapa et al. investigaram os casos de hipertensão pulmonar nos dois maiores centros médicos da cidade de São Paulo, obtidos por meio de levantamento retrospectivo de prontuários médicos. Como estes institutos hospitalares são centros terciários de referência, os autores tiveram acesso a um número grande de casos que constumeiramente requerem cuidados especializados providos por assistência hospitalar com experiência na doença. Infelizmente, os autores não referem o total dos pacientes geralmente atendidos pelos dois centros médicos.

Desse modo, não é possível se obter uma idéia da preva-

lência da doença nesta população específica. A outra limitação do estudo é o fato de que o diagnóstico foi formulado com o uso do ecocardiograma para avaliação dos níveis de pressão pulmonar, ao invés da cateterização pulmonar, método de escolha para o diagnóstico definitivo de hipertensão pulmonar. Ecocardiografia é útil como método para rastreamento de casos potenciais, mas é sabido que tende a estimar em excesso os níveis pressóricos.

O achado principal dos autores do estudo em questão é a freqüência de hipertensão pulmonar associada à esquistossomose. De um total de 232 pacientes, Lapa e colaboradores identificaram hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI; também conhecida como hipertensão pulmonar primária antes das classificações de Evian, em 1998, e de Veneza, em 2003<sup>4</sup>) em 50% dos casos identificados. Somente 10% dos casos foram associados com doença do colágeno ou do tecido conectivo.

A estimativa da incidência de casos esporádicos de HAPI é de aproximadamente 1 ou 2 por milhões de pessoas. A incidência dos casos associados a doença do tecido conectivo e hipertensão pulmonar é aproximadamente 10 vezes maior do que a encontrada para HAPI. Estudos retrospectivos no centro reumatológico da Universidade de Johns Hopkins mostram que aproximadamente 10% a 30% dos pacientes com esclerodermia apresentam hipertensão pulmonar severa, fator decisivo de mortalidade neste grupo de pacientes (ou até 50% em casos diagnosticados por ecocardiografia). Os casos de esquistossomose são de interesse particular, pois indicam a associação de produtos do ovo de *Schistosoma mansoni* com a indução das alterações da artéria pulmonar características de hipertensão pulmonar severa. Como vários dos pacientes portadores de hipertensão pulmonar associada com esquistossomose também sofrem de hepatopatia esquistossomótica com hipertensão portal, o processo pulmonar é provavelmente afetado pelas alterações hepáticas e formação de *shunts* entre a circulação portal e a circulação pulmonar.

Como salientado pelos autores, os casos revistos são de hipertensão pulmonar grave, com importante morbidade, evidenciada pela preponderância de classes funcionais III e IV (*New York Heart Association*). Baseando-se na freqüência das diversas classes funcionais e sintomatologia, não há diferenças substanciais quando se comparam os grupos clínicos. Porém, como salientado anteriormente, o fator decisivo de mortalidade e classe funcional é o comprometimento do ventrículo direito.

### **Patologia e fisiopatogenia da hipertensão pulmonar**

Apesar de o exame histopatológico do tecido pulmonar ter caído em desuso com a introdução da cateterização de artéria pulmonar e definição de esquemas terapêuticos determinados

pelos níveis de hipertensão pulmonar, é importante revermos as características morfológicas dos vasos pulmonares e conceitos fisiopatológicos que determinarão o desenvolvimento de novos meios diagnósticos e terapias no futuro próximo.

Classicamente, patologistas descreveram o espessamento da artéria pulmonar por meio de hipertrofia de células musculares lisas na túnica média<sup>5</sup>. As alterações relativas a células musculares lisas ocorrem tanto em formas leves/moderadas como severas de hipertensão pulmonar. Por exemplo, espessamento da túnica íntima e média ocorre frequentemente em pulmões comprometidos por doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>6</sup>.

No entanto, a frequência de hipertensão pulmonar é relativamente baixa, e a maioria dos casos são de severidade leve/moderada. Na experiência deste autor, é muito difícil diagnosticar hipertensão pulmonar em biópsias com alterações exclusivas de células musculares lisas. Infelizmente, ainda não sabemos quais são as diferenças moleculares que possam distinguir as células musculares lisas de vasos pulmonares em casos de remodelagem sem hipertensão pulmonar vs. casos de hipertensão pulmonar severa.

Na experiência do autor, as lesões comprometendo as células endoteliais de vasos pulmonares estão caracteristicamente presentes em pulmões com hipertensão pulmonar severa<sup>7</sup>. Essas lesões incluem lesões plexiformes, lesões vasculares dilatadas e proliferação concêntrica, e são encontradas nas entidades investigadas por Lapa e colaboradores: HAPI e esquistossomose associadas com doenças do tecido conectivo e com anorexígenos. Essas lesões são também encontradas em pacientes com Vírus da imunodeficiência adquirida (aproximadamente 2% dos pacientes com AIDS), doença viral hepática (com ou sem cirrose) e lesões cardíacas congênitas.

Infelizmente, a área de pesquisa de hipertensão pulmonar tem sofrido com a ausência de modelos animais que possam reproduzir adequadamente as alterações em humanos e do dogma que as lesões são somente vistas em material de autópsia. De acordo com este ponto de vista, estas lesões seriam causadas pela progressão da doença, teriam caráter terminal e assim não contribuem para a patogênese da hipertensão.

Nosso grupo demonstrou, pela primeira vez, que as lesões plexiformes correspondem a uma proliferação clonogênica de células endoteliais<sup>8,9</sup>. Este achado, que é característico de processos neoplásicos, indicou que mutações em genes poderiam ser a base genética da HAPI. Nossas pesquisas demonstraram mutações no gene do receptor do fator de transformação (TGF- $\beta$ ), fazendo com que as células endoteliais afetadas percam a capacidade do TGF- $\beta$  de suprimir o crescimento desproporcional (como encontrado em tumores malignos intestinais)<sup>10</sup>.

Neste mesmo período, o gene associado com a forma genética de HAPI foi identificado, correspondendo ao receptor

da proteína de morfogênese do osso (*bone morphogenetic protein receptor*-(BMP-R) 2)<sup>11,12</sup>. Estes dois receptores fazem parte da mesma família de moléculas envolvidas em organogênese, diferenciação celular e sinalização celular. Infelizmente, apesar de pesquisas intensas desenvolvidas em vários centros médicos nos últimos cinco anos, ainda não sabemos como estas mutações causam HAPI.

Os mecanismos envolvidos na patogenia da hipertensão pulmonar são vários, pois pacientes com doença do tecido conectivo ou AIDS não têm mutações do BMPR-2. No entanto, progressos recentes relacionados com a investigação de processos celulares e moleculares têm demonstrado que vários destes processos são semelhantes àqueles envolvidos em câncer<sup>13</sup>, talvez explicando o caráter maligno da doença, a dificuldade de diagnóstico precoce e de medidas terapêuticas eficazes.

## **Futuro da hipertensão pulmonar: limitações, desafios, e novas terapias**

Claramente, as maiores limitações no cuidado dos pacientes com hipertensão pulmonar grave são:

1. Identificação de marcadores biológicos presentes no sangue periférico que possam ser usados para diagnóstico precoce de hipertensão pulmonar e seguimento clínico. É importante salientar que os casos relatados por Lapa e colaboradores correspondem a casos adiantados da doença, com alta mortalidade. Esta experiência clínica é a mesma de centros no resto do mundo.

As tentativas mais recentes de identificação de marcadores biológicos decorreram do achado de aumento no número de células endoteliais no sangue periférico de pacientes com hipertensão pulmonar<sup>14</sup> e a determinação de que estas células apresentam uma assinatura molecular característica da doença<sup>15</sup>.

2. Desenvolvimento de modalidades terapêuticas voltadas para melhorar a função do ventrículo direito. A pressão atrial direita é o fator mais importante de mortalidade em pacientes com hipertensão pulmonar. Apesar da ênfase da cardiologia em estudos voltados para o ventrículo esquerdo, nossa compreensão dos mecanismos envolvidos na disfunção do ventrículo direito é praticamente inexistente e rudimentar. Por causa da experiência dos transplantes pulmonares em pacientes com hipertensão pulmonar, sabemos que as alterações ventriculares direitas são normalizadas após o restabelecimento da circulação pulmonar. Especialistas em hipertensão pulmonar reportam a experiência com pacientes que, com níveis malignos de pressão da artéria pulmonar, têm evolução clínica estável, contanto que o ventrículo direito compense com hipertrofia. Com base na experiência da Universidade de Johns Hopkins, doenças do tecido conectivo causam disfunção mais severa e mais rápida do ventrículo direito quando comparadas com HAPI com mesmo nível pressórico pulmonar.

3. Desenvolvimento de novas terapias. Quando se analisa retrospectivamente a evolução das terapias voltadas para hipertensão pulmonar, podemos nos confortar com as numerosas medicações que têm modificado o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com a doença nos últimos 15 anos. As medicações foram introduzidas na clínica após aproximadamente 10 anos de desenvolvimento pré-clínico, depois de terem sido inventadas e usadas em modelos animais. O melhor exemplo desta evolução é a prostaciclina, descoberta nos anos 70, usada em pacientes no começo dos anos 80 e validada em estudos controlados no começo dos anos 90. Inicialmente foi utilizada em pacientes com HAPI e, presentemente, usada também em pacientes com doença do tecido conectivo. Porém, essas medicações têm importantes limitações, como por exemplo efeitos colaterais, dificuldade de administração, custo excessivo e incapacidade de reverter a remodelagem dos vasos pulmonares. O leitor deve ser lembrado de que essas terapias foram desenvolvidas primariamente como agentes vasodilatadores, com efeitos antiproliferativos secundários, como resultado de pesquisas baseadas no conceito de que a doença seria causada por vasoconstrição pulmonar. O futuro das medicações voltadas para hipertensão pulmonar depende dos estudos relacionados à fisiopatogenia.

O conceito de que hipertensão pulmonar pode resultar de alterações moleculares relacionadas à transformação neoplásica levará à introdução de novos medicamentos desenvolvidos pelos colegas oncologistas. Consistente com esta visão é a promissora publicação do uso da medicação contra o oncogene c-abl (presente em leucemias), conhecido com Gleevac<sup>TM</sup>, em modelos animais de hipertensão pulmonar<sup>16</sup> e o relato do uso em um paciente com HAPI com efeitos clínicos promissores<sup>17</sup>. Finalmente, a terapia baseada em células-tronco ou progenitoras pode levar a uma revolução na terapia de hipertensão pulmonar. O grupo do cardiologista Duncan Stewart na Divisão de Cardiologia da Universidade de Toronto relatou a eficácia do tratamento de hipertensão pulmonar severa em ratos com células progenitoras transformadas com o DNA da enzima que sintetiza óxido nítrico. Esta combinação resultou em restabelecimento da circulação de pequenos vasos neste modelo experimental, após evidência de obliteração e dano severo promovido pelo agente monocrotalina, que causa injúria à célula endotelial do vaso pulmonar<sup>18</sup>. Estudos clínicos de fase I estão em estágio adiantado de planejamento.

## CONCLUSÃO

Estudos como o de Lapa et al. são importantes para educar os profissionais de saúde sobre como melhor cuidar destes pacientes e sobre a gravidade e complexidade do quadro clínico. O estado grave dos pacientes, devido ao comprometimento avançado das artérias pulmonares e à disfunção cardíaca direita com séria disfunção cardíaca global, requer que estes pacientes sejam tratados em centros de referência com

experiência neste grupo de doenças. A nossa intenção com este editorial é disseminar informação atualizada da doença, e por este meio incentivar pesquisas que utilizem modelos pertinentes a agentes etiológicos presentes em regiões geográficas específicas. Estudos direcionados para a patogênese da hipertensão pulmonar causada por esquistossomose podem gerar dados potencialmente importantes e permitir o desenvolvimento de marcadores biológicos e novas terapias.

RUBIN M. TUDER

## Referências

1. Tudor RM, Cool CD, Jennings C et al. Pulmonary vascular involvement in interstitial lung disease. In: Schwartz SM, King TEJ, editors. Interstitial lung disease. Hamilton: B.C. Decker; 1998. p.251-63.
2. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins BCS, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. Rev Assoc Med Bras 2006; 52(3):144-7.
3. Zaiman A, Fijalkowska I, Hassoun PM, Tudor RM. One hundred years of research in the pathogenesis of pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33:425-31.
4. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Seeger W, Domenighetti G, Gibb S, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(12 Suppl 1):S5-S12.
5. Chazova I, Loyd JE, Newman JH, Zhdanov VS, Belenkov Y, Meyrick B, et al. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. Am J Pathol 1995;146:389-97.
6. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgoza T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. Eur Resp J 2002;19:632-38.
7. Tudor RM, Zaiman AL. Pathology of pulmonary vascular disease. In: Peacock A, Rubin LJ, editors. Pulmonary circulation. London: Hodder Arnold, Health Sciences; 2003.
8. Tudor RM, Groves BM, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am J Pathol 1994;144:275-85.
9. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. J Clin Invest 1998;101:927-34.
10. Yeager ME, Halley GR, Golpon HÁ, Voelkel NF, Tudor RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. Circ Res 2001;88:e8-e11.
11. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JÁ 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2 encoding a TGF- $\beta$  receptor cause familial pulmonary hypertension. Nat Genet 2000;26:81-4.
12. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000;67:737-44.
13. Voelkel NF, Cool CD, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tudor RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. Chest 1999;114(1 Suppl):225S-30S.
14. Bull TM, Golpon H, Hebbel RP, Solowey A, Cool CD, Tudor RM, et al. Circulating endothelial cells in pulmonary hypertension. Thromb Haemost 2003;90:698-703.
15. Bull TM, Coldren CD, Moore M, Sotto-Santiago SM, Pham DV, Nana-Sinkam SP, et al. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:911-9.
16. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HÁ, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. J Clin Invest 2005;115:2811-21.
17. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:1412-3.
18. Zhao YDD, Courtman DW, Deng YP, Kugathasan L, Zhang Q, Stewart DJ, et al. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells - Efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. Circ Res 2005;96:442-50.