

"Pulmonary Hypertension. What is the Future?"

Incluída no Programa Científico dos "2nd Challenges in Cardiology", que decorreu na Batalha, nos dias 6 e 7 de Julho de 2012, realizou-se a sessão "Pulmonary Hypertension. What is the future?", que foi presidida pela Dra. Graça Castro e teve como conferencista o Dr. Miguel Angel Sanchez e como arguentes as Dras. Joana Correia e Teresa Schiang.



Da esq. para a dir., Dra. Teresa Schiang, Dr. Miguel Angel Sanchez, Dra. Graça Castro e Dra. Joana Correia.

Na sua conferência, o Dr. Miguel Angel Sanchez resumiu o panorama dos avanços terapêuticos mais próximos na hipertensão arterial pulmonar (HAP), na hipertensão pulmonar (HP) devida a doença cardíaca esquerda e na HP tromboembólica crónica (HPTEC). Relativamente a novas terapêuticas para a HAP, e mesmo para a HPTEC inoperável (nesta patologia a endarterectomia é o tratamento de primeira linha) ou residual (após endarterectomia), destacou o riociguat, primeiro fármaco de uma nova classe, a dos estimuladores da enzima guanilato ciclase solúvel (sGC), que actua de forma dupla sobre a via do NO: 1) Estimula de forma independente do NO a produção de sGC, que gera monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que vai modular a vasodilatação, a remodelagem, a inflamação e a fibrose vasculares; 2) Sensibiliza a sGC ao NO naturalmente presente no organismo.

A estimulação da produção de sGC de forma independente do NO é muito importante na HAP, porque a disfunção endotelial associada a esta última pode resultar em depleção do NO, limitando os efeitos terapêuticos dos inibidores da

fosfodiesterase tipo-5 (cujo efeito terapêutico está dependente de uma produção natural mantida de NO). O riociguat assegura a produção de cGMP, mesmo nas condições de disfunção endotelial progressiva que se associam a níveis baixos de NO.

O conferencista salientou que o riociguat já se encontra na Fase III do seu desenvolvimento: os estudos clínicos de Fase III do riociguat a decorrer incluem os estudos multicêntricos internacionais e conduzidos em dupla ocultação, PATENT (*Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial*) 1 e 2 (Figura 1), e CHEST (*Chronic Tromboembolic Pulmonary Hypertension sGC-Stimulator Trial*) 1 e 2 (Figura 2)*. ■

Reportagem: Carlos Pina e Brito
Fotografia: José Jorge Soares

* Nota do repórter: Foram recentemente (23/10/2012) divulgados resultados preliminares dos estudos PATENT-1 e CHEST-1. No estudo PATENT-1, efectuado em doentes com HAP, o riociguat demonstrou conseguir uma melhoria estatisticamente significativa do teste de 6 minutos de marcha (T6MM), quer

nos doentes nunca antes tratados, quer nos doentes pré-tratados, em monoterapia, com antagonistas dos receptores da endotelina (AREs) ou prostanóides não administrados por via intravenosa, tendo sido bem tolerado e evidenciado um bom perfil de segurança. No estudo CHEST-1, conduzido em doentes com HPTEC, inoperável ou residual, o riociguat demonstrou



Dr. Miguel Angel Sanchez
Unidade de Insuficiência Cardíaca, Transplante e Hipertensão Pulmonar, Hospital Universitário "Doce de Octubre", Madrid, Espanha.

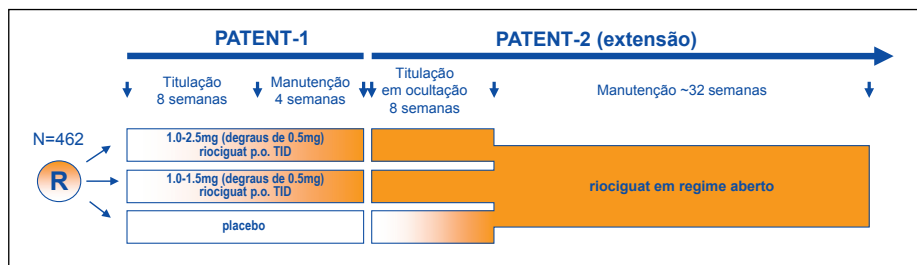


Figura 1 - Desenho dos estudos PATENT-1 e PATENT-2.

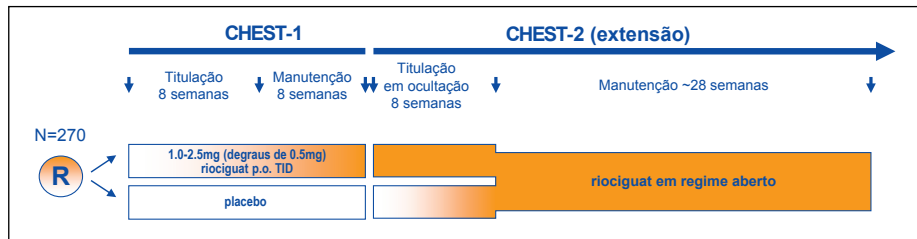


Figura 2 - Desenho dos estudos CHEST-1 e CHEST-2.

também conseguir uma melhoria estatisticamente significativa do teste de 6 minutos de marcha (T6MM), tendo também sido bem tolerado e evidenciado um bom perfil de segurança.

O PATENT (*Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial*) é um programa de estudos clínicos de Fase III para avaliar a eficácia e segurança do riociguat, administrado por via oral, no tratamento de doentes com HAP, nunca antes tratados ou pré-tratados. É um programa multicêntrico, internacional, que inclui centros em 30 países. O programa inclui um ensaio clínico aleatorizado, realizado em dupla ocultação e controlado com placebo (PATENT-1) e um ensaio de extensão em regime aberto (PATENT-2).

No estudo PATENT-1, 443 doentes com HAP sintomática foram aleatorizados para tratamento com placebo ou duas doses diferentes de riociguat oral, durante um período de 12 semanas. O riociguat foi titulado, durante um período de 8 semanas, com incrementos de 0.5 mg a 1.0 mg, para uma dose de até 2.5 mg/3x/dia ou de até 1.5 mg/dia (num braço exploratório). Após a fase de titulação, os doentes foram seguidos durante mais 4 semanas. O PATENT-1 atingiu o seu *endpoint* primário, demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa do teste de 6 minutos de marcha (T6MM): os doentes tratados com riociguat evidenciaram uma melhoria de 36 metros (IC 95% [20-52 metros]) $p < 0.0001$ relativamente à linha de base e comparativamente ao placebo. O estudo PATENT-1 incluiu quer doentes nunca antes tratados, quer doentes pré-tratados, em monoterapia, com ARES ou prostanóides não injectáveis. Em ambos os grupos de doentes tratados com riociguat, o da monoterapia e o da terapêutica de combinação com ARES ou prostanóides não injectáveis, registou-se uma melhoria estatisticamente signifi-

cativa da capacidade de exercício, avaliada pelo T6MM: respectivamente 38 metros vs. linha de base [IC 95% 15-62 metros]) e 36 metros vs. linha de base [IC 95% 15-56 metros]), comparativamente ao placebo. Observou-se uma tendência positiva relativamente aos *endpoints* secundários, incluindo resistência vascular pulmonar (RVP) ($p < 0.0001$), níveis de NT-pro BNP ($p < 0.0001$), classe funcional da OMS ($p = 0.0033$), tempo até agravamento clínico ($p = 0.0046$) e índice de dispneia de Borg ($p = 0.0022$). Observou-se também uma tendência positiva na avaliação com o questionário de qualidade de vida - EQ-5D - ($p = 0.0660$) e com o questionário específico para hipertensão pulmonar - LPH ($p = 0.0019$).

O estudo PATENT-1 mostrou que, nos doentes com HAP, quer em monoterapia, quer em combinação com ARES ou prostanóides não injectáveis, o riociguat é bem tolerado e tem um bom perfil de segurança. Os dez eventos adversos mais frequentes relacionados com o riociguat foram (vs. placebo): cefaleias (27% vs. 20%), dispepsia (19% vs. 8%), edema periférico (17% vs. 11%), náuseas (16% vs. 13%), tonturas (16% vs. 12%), diarreia (14% vs. 10%), nasofaringite (10% vs. 11%), dispneia (6% vs. 11%), tosse (5% vs. 10%) e vômitos (10% vs. 9%). Após o estudo PATENT-1 os doentes tinham a opção de participar num estudo de extensão em regime aberto (estudo PATENT-2), após completarem um período de falsa titulação, em ocultação, com 8 semanas de duração. O PATENT-2 está a investigar a longo prazo os resultados a nível de eficácia e de segurança, do riociguat nos doentes com HAP. Os resultados do PATENT-2 serão apresentados em meados de 2013.

O CHEST (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension sGC-Stimulator Trial*) é um programa de estudos clínicos para

avaliar a eficácia e segurança do riociguat oral no tratamento de doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperável ou hipertensão pulmonar (HP) persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar (EAP). O CHEST é um programa multicêntrico e internacional, que abrange centros de 26 países. O programa inclui um estudo clínico de Fase III, aleatorizado, conduzido em dupla ocultação e controlado com placebo (CHEST-1) e um ensaio clínico de extensão em regime aberto (CHEST-2).

No estudo CHEST-1, 261 doentes com HPTEC inoperável ou HP persistente ou recorrente após cirurgia (endarterectomia pulmonar) foram aleatorizados e tratados com riociguat ou placebo, por via oral, durante 16 semanas. O riociguat foi titulado, durante um período de 8 semanas, com incrementos de 0.5 mg, de 1.0 mg até 2.5 mg, três vezes por dia. Após a fase de titulação, os doentes foram seguidos durante mais 8 semanas. O CHEST-1 atingiu o seu *endpoint* primário, demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa do teste de 6 minutos de marcha (T6MM): os doentes tratados com riociguat evidenciaram uma melhoria de 46 metros (IC 95% [25-67 metros]) $p < 0.0001$ relativamente à linha de base, comparativamente aos tratados com placebo. No estudo CHEST-1, o riociguat mostrou também melhorias estatisticamente significativas a nível dos *endpoints* secundários, incluindo resistência vascular pulmonar (RVP) ($p < 0.0001$), níveis de NT-pro BNP ($p < 0.0001$) e da classe funcional da OMS ($p = 0.0026$). Observou-se uma tendência positiva relativamente ao tempo até agravamento clínico ($p = 0.1724$), ao índice de dispneia de Borg ($p = 0.0035$), ao de qualidade de vida - EQ-5D - ($p < 0.0001$) e ao questionário específico da hipertensão pulmonar - LPH ($p = 0.1220$).

O estudo CHEST-1 mostrou que, nos doentes com HPTEC, o riociguat é bem tolerado e tem um bom perfil de segurança. Os dez eventos adversos mais frequentes relacionados com o riociguat foram (vs. placebo): cefaleias (25% vs. 14%), tonturas (23% vs. 13%), edema periférico (16% vs. 21%), tosse (5% vs. 18%), dispepsia (18% vs. 8%), nasofaringite (15% vs. 9%), dispneia (5% vs. 14%), náuseas (11% vs. 8%), diarreia (10% vs. 5%) e vômitos (10% vs. 3%).

No seguimento do ensaio CHEST-1 os doentes de ambos os grupos deste (riociguat e placebo) tinham a opção de participar num estudo de extensão em regime aberto (CHEST-2), após completarem um período de falsa titulação, em ocultação, com 8 semanas de duração. O CHEST-2 está a investigar a sustentabilidade a longo prazo dos resultados a nível de eficácia e de segurança, do riociguat nos doentes com HPTEC. Os resultados do CHEST-2 serão apresentados em meados de 2013.