

Agonistas de Proteínas G e Bloqueadores da via NO/cGMP: Duas Fronteiras não Exploradas pelas Indústrias Farmacêuticas

G-Proteins Agonists and NO/cGMP Blockers: Unexplored Frontiers in the Pharmaceutical Industry

Paulo Roberto B. Evora

Departamento de Cirurgia e Anatomia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Há duas fronteiras terapêuticas ainda inexploradas sobre as quais a indústria farmacêutica deve esclarecer: 1) responder questões sobre a transdução do sinal das proteínas G para manter a liberação normal de NO e 2) bloquear a vasoplegia inflamatória resistente à ação de aminas, mediada pela superprodução de NO. É importante lembrar que dois prêmios Nobel estão envolvidos.

Proteínas G: potencial papel terapêutico

A liberação de óxido nítrico (NO) pode ocorrer por diferentes vias envolvendo proteínas G. A proteína Gi é responsável pela mediação dos efeitos inibitórios dos receptores nas vias adenilato ciclase e guanilato ciclase. Um estágio inicial da maioria das respostas mediadas por receptores é a ativação das proteínas G na membrana celular, alvo da modulação de uma variedade de eventos intracelulares. O papel das proteínas G na fisiopatologia do vasoespasmo após isquemia global e reperfusão ainda é questão de investigações. Sua participação foi documentada em um estudo comparativo do relaxamento vascular causado por estímulo com fluoreto de sódio, que produz respostas bifásicas nas artérias coronárias, humanas, bovinas e suínas, relaxamento dependente do endotélio e contração independente do endotélio. A disfunção das proteínas G no endotélio também foi indicada como responsável pela disfunção endotelial em condições de regeneração de células endoteliais após lesão, aterosclerose e vasoespasmo coronariano. A isquemia miocárdica e a reperfusão prejudicam seletivamente a liberação de NO mediada por receptor. No entanto, a capacidade de as células endoteliais produzirem NO ou gerarem relaxamento em resposta a agonistas dependentes de óxido não nítrico permanece intacta.^{1,2}

Em resumo: 1. As células endoteliais mantêm a capacidade de liberar NO com base na sua capacidade de receber o sinal de transdução através da sua membrana; 2. As proteínas G têm um papel fundamental na transdução do sinal; 3. Este paradigma é estendido a todas as doenças cardiovasculares vasotônicas que coexistem com a disfunção

plaquetária. Esses dados seriam altamente relevantes ao sugerir a pesquisa de drogas moduladoras de proteínas - G.

O "crosstalk" entre cGMP e cAMP é subestimado

Atualmente, o tratamento clínico da vasoplegia inflamatória associada à sepse ou anafilaxia é sintomática. Expande-se a volemia pela administração de fluidos e a baixa pressão arterial é gerenciada pela administração de inotrópicos positivos e vasoconstritores. No entanto, o choque circulatório é frequentemente refratário a altas concentrações de aminas.

Desde 1994, o bloqueio de guanilato ciclase pelo azul de metileno (AM) em choque distributivo tem sido objeto de estudo em nosso Laboratório de Função Endotelial e clinicamente utilizado pelo Grupo de Cirurgia Cardiovascular, ambos pertencentes à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Existem fortes evidências de que o AM, um inibidor da guanilato ciclase, seja uma opção terapêutica para o tratamento da síndrome vasoplégica. Com base em nossa experiência clínica e laboratorial, acumulada ao longo de 20 anos, alguns conceitos clássicos sobre o uso de AM nessa condição foram estabelecidos: 1) Os inibidores de heparina e da ECA são fatores de risco; 2) Nas doses recomendadas, o AM é considerado um medicamento seguro (a dose letal é de 40 mg/kg); 3) O AM não causa disfunção endotelial; 4) Os efeitos do AM aparecem apenas no caso de suprarregulação do óxido nítrico (NO); 5) O AM não é um vasoconstritor em si; ao bloquear o sistema GMPC, o AM "libera" o sistema AMPc por uma espécie de "conversação cruzada" (*crosstalk*), facilitando o efeito vasoconstritor da noradrenalina; 6) A dosagem mais utilizada é de 2 mg/kg de *bolus* intravenoso, seguida de infusão contínua, uma vez que a concentração plasmática diminui acentuadamente nos primeiros 40 minutos; 7) Existe uma possível "janela de oportunidade" para a eficácia do MB.³⁻⁵

Nesse contexto, surge uma questão principal: "O que podemos fazer quando o choque circulatório se torna refratário às medidas terapêuticas clássicas, incluindo administração de fluidos, inotrópicos e vasoconstritores? As respostas a esta questão estão atualmente limitadas à evidência acumulada em relação a três mecanismos vasoconstritores independentes do AMPc: 1) vasoconstrição dependente de cGMP/NO (a mais importante); 2) administração de vasopressina e; 3) vasoconstrição dependente da hiperpolarização. Por que essas alternativas terapêuticas nem sempre funcionam? "Acreditamos que existem, pelo menos, cinco aspectos relacionados a essa questão: 1) A não consideração de "diretrizes" ou de "medicina baseada em evidências" em relação às opções disponíveis de tratamentos

Palavras-chave

Proteínas de Ligação ao GTP; Células Endoteliais; Tecnologia Farmacêutica; Medicamentos de Referência.

Correspondência: Paulo Roberto B. Evora •
Rua Rui Barbosa, 367 apt.15. CEP 14015-120, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: prbevora@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170139

aceitos; 2) A falta de conhecimento dos diferentes mecanismos de vasodilatação; 3) a possibilidade de “crosstalk” entre os diferentes mecanismos de vasodilatação; 4) a atividade enzimática da guanilil ciclase solúvel (GCs) e; 5) o uso comum do AM como uma tentativa terapêutica “de resgate” ou “final”.⁶

Embora não existam estudos multicêntricos definitivos, o uso de AM atualmente, a opção única, mais segura e mais barata para o tratamento da síndrome vasoplégica na cirurgia cardíaca. Contudo, a polêmica sobre o AM atenua o problema real da disfunção endotelial vasoplégica, cujo bloqueio poderia ser alvo de outras drogas atuais além do AM.

No entanto, no âmbito de um editorial, deve-se considerar que não existe uma resposta simples às questões apresentadas acima, uma vez que existem múltiplos fatores

que influenciam no processo de decisão nos investimentos multimilionários. Mesmo considerando os benefícios clínicos reais e potenciais, é preciso considerar a situação da patente do produto e seu desenvolvimento, bem como o potencial de mercado presente e futuro. Ainda, segundo executivos da indústria farmacêutica, existe uma possível competição por financiamento que muitas vezes gera uma competição interna entre várias linhas de pesquisa.

Essas considerações seriam especulativas, mas, em nossa opinião, a indústria farmacêutica ainda nos deve explicações sobre: 1) perguntas sobre a transdução do sinal das proteínas G para manter a liberação de NO normal e; 2) bloqueio da vasoplegia inflamatória resistente a amins medida pela superprodução de NO. É importante lembrar que dois prêmios Nobel estão envolvidos (Figura 1).

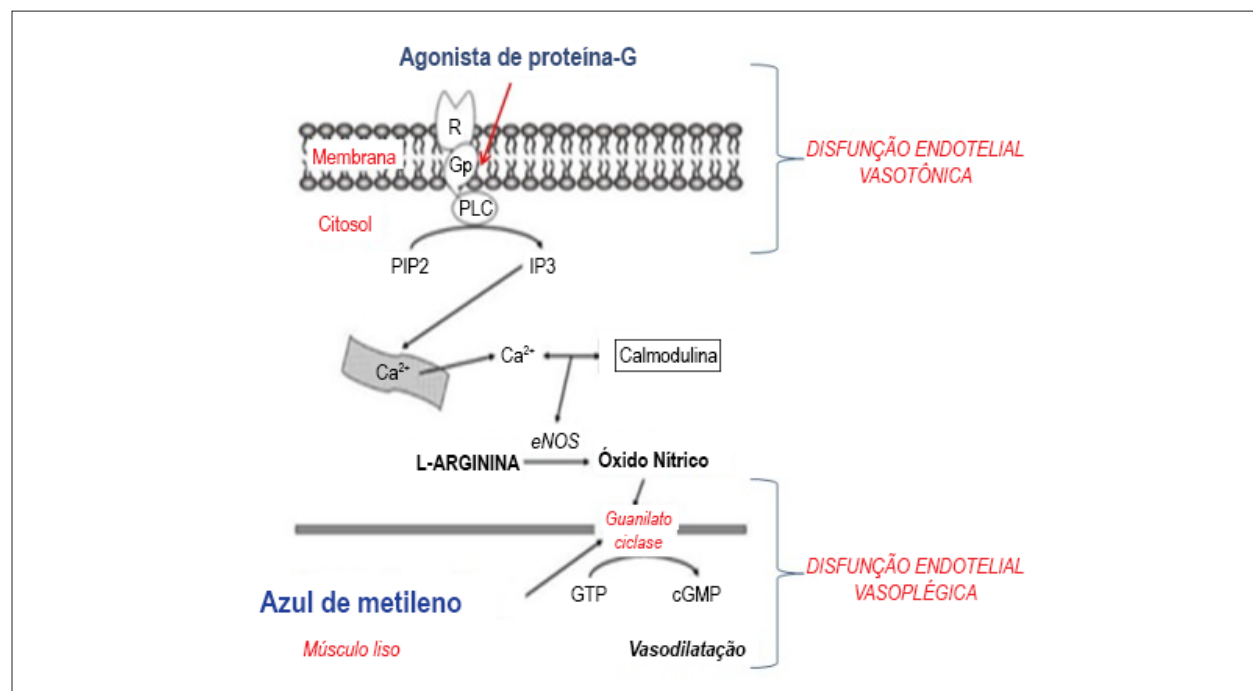


Figura 1 – A óxido nítrico sintase endotelial converte L-arginina em óxido nítrico que ativa a enzima guanilato ciclase responsável pela transformação de GTP em cGMP, que causa vasodilatação dependente do endotélio comumente associada ao choque circulatório mediado por receptores de membrana (Adaptado de Evora & Simon; *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 306-313.)⁷

Referências

1. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Impaired endothelium-dependent relaxation after coronary reperfusion injury: evidence for G-protein dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(6):1550-6 PMID: 8010801
2. Evora PR, Nobre F. The role of G-proteins in the pathophysiology of the cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(2):209-29. PMID: 10488580
3. Evora PR, Ribeiro PJ, Vicente WV, Reis CL, Rodrigues AJ, Menardi AC, Alves Junior L, Evora PM, Bassetto S. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(3):279-88. PMID:20011872.
4. Evora PR, Alves Jr L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. *Methylene blue revised.* *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(1):84-92. Doi: 10.5935/1678-9741.20140115.
5. Evora PR, Rodrigues AJ, Vicente WV, Vicente YA, Bassetto S, Basile Filho A, et al. Is the cyclic GMP system underestimated by intensive care and emergency teams? *Med Hypotheses.* 2007;69(3):564-7. PMID: 17363182.
6. Calil I, Tineli RA, Vicente WV, Rodrigues AJ, Evora PR. The concept of crosstalk and its implications for cardiovascular function and disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):e26-31 PMID: 17364108
7. Evora PR, Simon MR. Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(4):306-13. Doi: 10.1016-1206(10)60545-5.