

Hipertensão Pulmonar na Prática do Cardiologista

Pulmonary Hypertension in General Cardiology Practice

Daniela Calderaro,¹ José Leonidas Alves Junior,¹ Caio Júlio César dos Santos Fernandes,¹ Rogério Souza¹

Instituto do Coração - Hospital das Clínicas HCFMUSP - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

O achado de hipertensão pulmonar (HP) em avaliação ecocardiográfica é frequente e preocupante. No entanto, o ecocardiograma é apenas um exame sugestivo e não diagnóstico de HP. Quando se suspeita de acometimento direto da circulação pulmonar, está indicada medida hemodinâmica invasiva para estabelecer o diagnóstico. Essa avaliação permite, além da confirmação diagnóstica, a correta identificação do território vascular predominantemente acometido (arterial pulmonar ou pós-capilar). O tratamento com as medicações específicas de HP (inibidores da fosfodiesterase 5, antagonistas do receptor de endotelina, análogos da prostaciclina e estimulador da guanilil ciclase solúvel) é comprovadamente eficaz para pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas seu uso em pacientes com HP decorrente de doença cardíaca de câmaras esquerdas pode até mesmo ser prejudicial. Discutiremos nesta revisão o critério diagnóstico, a maneira de proceder a investigação etiológica, a classificação clínica e, finalmente, as recomendações terapêuticas na HP.

Introdução

No cotidiano do cardiologista, é extremamente comum o achado ecocardiográfico de hipertensão pulmonar (HP). A HP ao ecocardiograma pode ser identificada em até 2,8% da população geral¹ e em mais da metade dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Estima-se que quase 100% dos indivíduos com insuficiência mitral sintomática e a maioria daqueles com estenose aórtica importante apresentem algum grau de elevação da pressão sistólica de artéria pulmonar.^{2,3}

O diagnóstico de HP tem implicações prognósticas importantes, tanto quando é atribuível a doenças cardiovasculares⁴ quanto a doenças pulmonares,⁵ ou ainda no acometimento vascular pulmonar isolado. A sobrecarga das câmaras cardíacas direitas e a insuficiência de ventrículo direito conferem o pior prognóstico aos pacientes com HP. Infelizmente, é comum o início indiscriminado de tratamento específico para HP apenas com os dados ecocardiográficos, o que, em alguns contextos, pode aumentar

a mortalidade.⁶ É fundamental realizar investigação criteriosa para a confirmação diagnóstica e entendimento do mecanismo predominantemente envolvido na HP e assim nortear a correta abordagem terapêutica, tópicos que discutiremos na presente revisão. Esse trabalho foi realizado a partir de revisão da literatura na base de dados Medline, com enfoque nos ensaios clínicos e nos consensos recentemente publicados.

Definição

Classicamente, a definição de HP é feita por meio de medida hemodinâmica invasiva, com recente revisão do valor assumido como patológico. Desde 1973, considerava-se arbitrariamente HP quando a pressão de artéria pulmonar média (PAPm) era igual ou superior a 25 mmHg.⁷ Entretanto, dados recentes mostram que, mesmo com valores inferiores de PAPm, existe aumento da mortalidade.⁸ Dessa forma, em dezembro de 2018 foi publicado o consenso resultante do 6-o Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, redefinindo HP para a situação na qual a PAPm é superior a 20mmHg e a resistência vascular pulmonar maior ou igual a 3 unidades Wood.⁹

Quando, na presença desse nível de pressão pulmonar, a pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) é igual ou inferior a 15 mmHg, o acometimento circulatório é iniciado na circulação pulmonar, quer por hipertensão arterial pulmonar (HAP), quer por tromboembolismo pulmonar ou por doença de parênquima pulmonar. Quando a POAP é superior a 15 mmHg, a HP é reconhecida como pós-capilar. Nesse caso, a elevação da pressão do território arterial pulmonar ocorre por transmissão retrógrada do aumento da pressão hidrostática do átrio esquerdo, para as veias pulmonares, passando para os capilares pulmonares, até a circulação arterial pulmonar. Há situações em que a POAP está acima de 15 mmHg, mas não parece suficiente para justificar a magnitude de elevação da PAPm. Esses pacientes apresentam resistência vascular pulmonar maior ou igual a 3 unidades Wood e geralmente o gradiente diastólico pulmonar superior a 7 mmHg (GDP - diferença entre a pressão diastólica de artéria pulmonar e a pressão de capilar pulmonar).¹⁰

Denomina-se essa condição de HP combinada pré e pós capilar. Esse perfil hemodinâmico pode ocorrer em pacientes com doença cardíaca de câmaras esquerdas e remodelamento vascular pulmonar secundário à congestão crônica, mas também pode ser observado em pacientes com HAP muito hipervolêmicos com o fenômeno de Bernheim reverso (HP tão pronunciada que o septo interventricular se desvia para o ventrículo esquerdo (VE), aumentando a pressão de átrio esquerdo e, conseqüentemente, a POAP).¹¹

A realização do cateterismo direito é imprescindível para o diagnóstico de HP. Sua taxa de complicação é de 1,1%, com mortalidade de 0,055%, em centros com experiência.¹² Por outro lado, sua implicação na assertividade diagnóstica é

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Doença Cardiopulmonar; Ecocardiografia/métodos; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Enfisema Pulmonar; Fibrose Pulmonar.

Correspondência: Daniela Calderaro •

Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05412-001, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: daniela.calderaro@incor.usp.br

Artigo recebido em 30/08/2018, revisado em 14/02/2019, aceito em 20/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190188

contundente. Em estudo de centro de referência de HP no Brasil,¹³ dos 384 pacientes com ecocardiograma sugestivo de HP submetidos a cateterismo cardíaco direito, apenas 78,6% tinha de fato PAPm \geq 25 mmHg (limiar definidor de doença na época). Ou seja, se basearmos o nosso diagnóstico de HP apenas no ecocardiograma, erraremos em mais de 20% das situações. Além disso, no mesmo estudo, dos pacientes com HP, 18,3% tinham HP pós-capilar (POAP > 15 mmHg), fato com implicação direta no tratamento. Sem o cateterismo, um número bastante considerável de pacientes seria inadequadamente diagnosticado e tratado.

Classificação da hipertensão pulmonar

A classificação atual de HP considera dados da apresentação clínica, fisiopatologia, achados anatomopatológicos e parâmetros hemodinâmicos,^{7,9,11} e propõe a divisão em 5 grupos distintos (Tabela 1). Ressalta-se que desde 2003, os termos HP primária e secundária já não constam no consenso mundial.

Grupo 1

Pacientes com HAP. São os pacientes com HAP idiopática, hereditária, associada à infecção pelo HIV, associada às doenças do tecido conectivo, hipertensão portal, drogas ou doenças congênitas. Também está classificada no grupo I, a doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP) e a hemangiomatose capilar pulmonar (HCP).¹⁴ A HAP pela esquistossomose tem grande relevância epidemiológica no Brasil, e compõe esse grupo.¹⁵⁻¹⁸ Pacientes do grupo 1 apresentam no cateterismo padrão de HP pré-capilar (POAP \leq 15 mmHg), e não apresentam doença pulmonar significativa ou tromboembolismo pulmonar crônico. Os achados histológicos são vasoconstrição, remodelamento vascular com lesões plexiformes e microtrombose da vasculatura pulmonar.¹⁹ Os estudos com medicamento específico para tratamento de HP contemplam principalmente esse grupo.

Grupo 2

Pacientes com HP decorrente de doença cardíaca esquerda: valvar, disfunção ventricular diastólica ou sistólica. Esses pacientes apresentam padrão hemodinâmico de hipertensão pós-capilar. Nos casos de componente pré-capilar associado ao pós, o prognóstico é pior que o de pacientes com o componente pós-capilar isolado.²⁰ A estratégia de identificação desse perfil hemodinâmico pode ser sensibilizada com a utilização de prova de volume durante o cateterismo. Pacientes idosos, portadores de síndrome metabólica, fibrilação atrial ou alterações de câmaras esquerdas ao

ecocardiograma têm elevada probabilidade de que sua HP se deva a componente pós-capilar. Nessas situações, se a POAP é \leq 15 mmHg e > 12 mmHg, deve ser considerada prova de volume durante o cateterismo.²¹ Recomenda-se a administração de 500 mL de solução salina em 5 minutos e assume-se o componente pós-capilar quando a PAOP aferida logo após o volume for superior a 18 mmHg.²¹ Essa é a forma mais prevalente de HP no mundo.²²

Grupo 3

Pacientes com HP decorrente de doenças pulmonares e/ou hipóxia. Por exemplo: doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, apneia obstrutiva do sono, exposição crônica a alta altitude. O padrão hemodinâmico é de hipertensão pulmonar pré-capilar.⁹

Grupo 4

Pacientes com HP devido à tromboembolismo pulmonar crônico (HPTEC) ou obstrução de artérias pulmonares por arterites, tumores ou estenose congênita de artéria pulmonar, com padrão hemodinâmico de HP pré-capilar.²³ O alvo do tratamento dessa população deve ser a restauração de fluxo sanguíneo aos territórios vasculares obstruídos.

Grupo 5

Pacientes com HP e mecanismos desconhecidos ou multifatoriais, como nos casos de insuficiência renal, sarcoidose, doenças mieloproliferativas e anemia hemolítica.⁷

Avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar

A suspeita diagnóstica se dá frente a sintomas inespecíficos (dispneia aos esforços e/ou síncope), nem sempre com sinais sugestivos de HP ou disfunção ventricular direita (hiperfonesse de segunda bulha, sopro sistólico tricúspide, estase jugular, hepatomegalia e edema de membros inferiores). Frente a esses achados, o exame não invasivo de escolha para iniciar a investigação é o ecocardiograma transtorácico.¹⁹

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de HP é aproximadamente dois anos, dificultando intervenções terapêuticas precoces.⁷

A investigação deve começar pela pesquisa dos fatores causais de maior prevalência: doença das câmaras cardíacas esquerdas, doença pulmonar ou tromboembolismo pulmonar. Apenas após exclusão dessas condições, deve-se considerar a presença de HAP, conforme proposto no algoritmo (Figura 1).

Tabela 1 – Classificação da hipertensão pulmonar^{7,9}

Grupo 1	Hipertensão arterial pulmonar
Grupo 2	Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda
Grupo 3	Hipertensão Pulmonar por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia
Grupo 4	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica e outras Obstruções da Artéria Pulmonar
Grupo 5	Hipertensão Pulmonar por Mecanismos Desconhecidos Multifatoriais

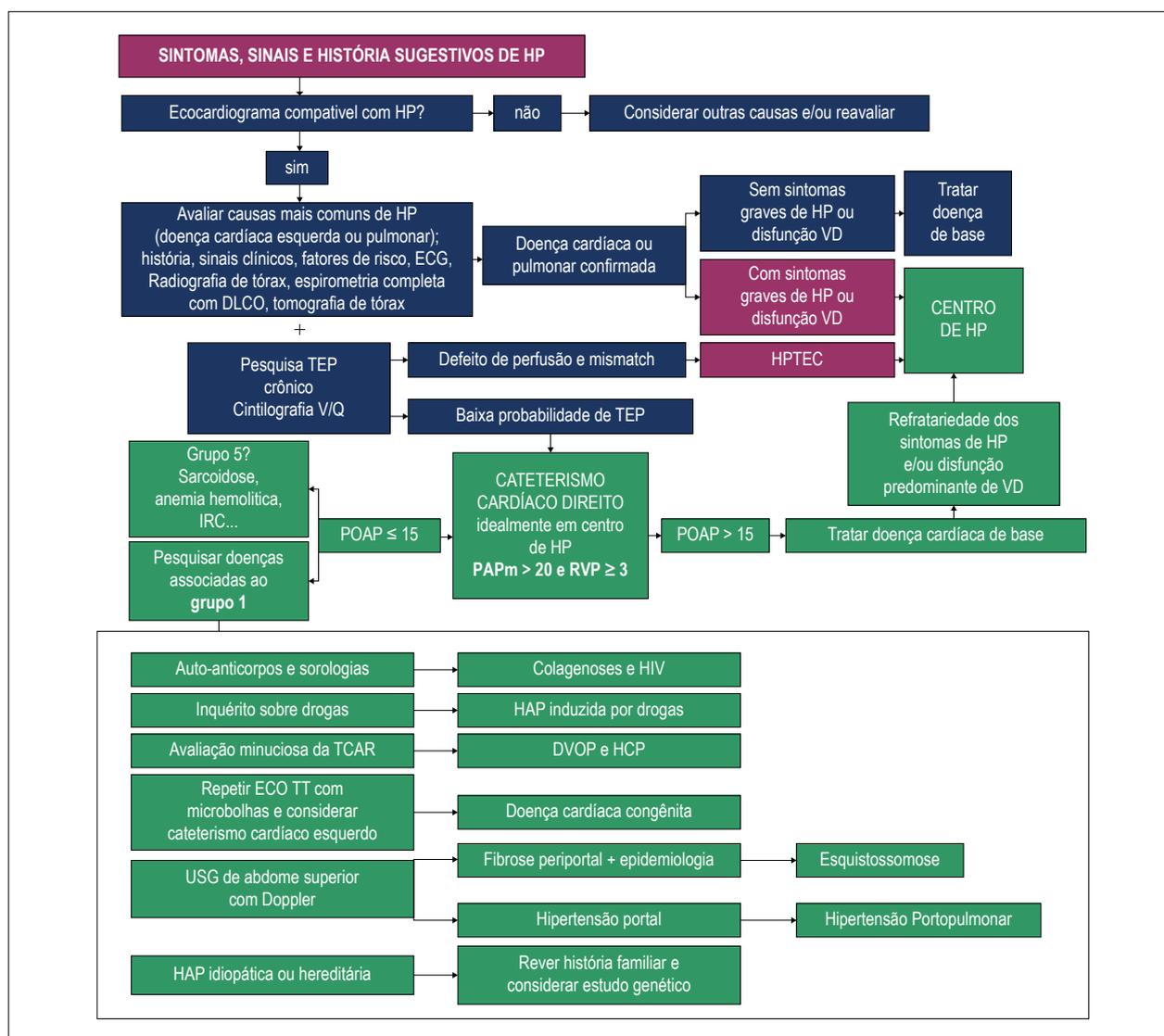


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico (adaptado de Alves-Jr et al.¹⁹). DLCO: capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono; cintilografia V/Q: cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico; CCD: cateterismo cardíaco direito; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; ECO TT: ecodoppler cardiograma transtorácico; DVOP: doença veno-oclusiva pulmonar; HCP: hemangiomatose capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; PAPd: pressão diastólica de artéria pulmonar; USG: ultrassom.

Radiografia de tórax

Pode evidenciar aumento do diâmetro do tronco da artéria pulmonar, de seus ramos direito (> 16 mm) e/ou do esquerdo (> 18 mm), aumento de câmaras direitas (abaulamento do contorno direito do mediastino, coração em forma de bota e preenchimento do espaço retroesternal).²⁴ Essas alterações costumam ser mais pronunciadas apenas em fases avançadas da doença.

Eletrocardiograma

Classicamente, o eletrocardiograma apresenta sinais de sobrecarga de câmaras direitas – desvio do eixo para a direita e onda P pulmonale (amplitude de onda p ≥ 2,5 mm em DII); de forma semelhante à radiografia, as alterações

eletrocardiográficas são mais evidentes nas fases em que há repercussão cardíaca estrutural. Em até 13% dos casos, o eletrocardiograma é normal.²⁵

Tomografia computadorizada de tórax

A tomografia computadorizada de tórax é relevante no diagnóstico diferencial de HP e em sua classificação, auxiliando na investigação de doenças que cometem o parênquima pulmonar e da doença tromboembólica crônica. Pode também aumentar a suspeita do diagnóstico de DVOP. O achado tomográfico de aumento do diâmetro da artéria pulmonar também é indicativo de HP, e dessa forma desempenha função indireta de rastreamento. Essa medida do tamanho da artéria pulmonar tem especificidade bastante elevada para a presença de HP quando o diâmetro é maior que 33,2 mm.²⁶

Cintilografia ventilação-perfusão

A cintilografia ventilação-perfusão é fundamental para o rastreamento de HPTec devido à sua alta sensibilidade (96-97%) associada à especificidade de 90-95%, enquanto a angiotomografia de tórax convencional pode ter sensibilidade de até 50%.²⁷ No entanto, tomógrafos modernos e com a tecnologia de dupla energia têm mostrado a mesma sensibilidade e especificidade para diagnóstico HPTec que a cintilografia.²⁸

Ecocardiograma

Constitui o melhor exame não-invasivo para o rastreamento da HP, embora não estabeleça nem o diagnóstico definitivo, nem a diferenciação clara entre os diferentes grupos de HP (Tabela 1). O ecocardiograma permite estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar – com base na medida direta da velocidade do jato de regurgitação tricúspide e da estimativa da pressão de átrio direito – além de avaliar as funções ventriculares direita e esquerda. Especificamente quanto à avaliação do ventrículo direito, vários índices são utilizados, além das dimensões cavitárias, como o TAPSE – *tricuspid anular plane systolic excursion*, a comparação da área do VD entre a sístole e a diástole, chamada de *right ventricular fractional area change (FAC)*, o índice de performance miocárdica, a fração de ejeção em duas e três dimensões (2D e 3D), a velocidade sistólica do anel lateral da tricúspide pelo Doppler tecidual (onda S') e o *strain* longitudinal.²⁹

Avaliação prognóstica

Mesmo considerando todos os avanços das últimas duas décadas, a HAP continua sendo uma doença com alta mortalidade (cerca de 25% em 3 anos, de acordo com registros recentes).³⁰ Vários são os marcadores associados ao prognóstico da HAP que podem ser utilizados na prática clínica para o seguimento terapêutico dos pacientes sob terapia específica.³¹ Conforme o resultado desses marcadores prognósticos, pode-se optar pela estabilização ou escalonamento da terapêutica. A Tabela 2 traz os valores considerados de melhor, intermediário ou pior prognóstico de cada marcador.¹¹ Trabalhos recentes apontam para a possibilidade de seguimento com marcadores prognósticos não invasivos (BNP, teste de caminhada de seis minutos e classe funcional) com boa predição de sobrevida.³²

Tratamento

Hipertensão Arterial Pulmonar (Grupo 1)

Após definição diagnóstica, pode-se considerar início do tratamento. Cabe ressaltar que embora o limiar de PAPm para diagnóstico de HP tenha sido reduzido para 20 mmHg, os estudos clínicos de tratamento foram conduzidos com a definição pregressa, de forma que o tratamento deve ser iniciado quando a PAPm estiver igual ou superior a 25 mmHg. Pacientes com PAPm entre 21 e 24 mmHg devem ser cautelosamente monitorizados. Ressalta-se que nos pacientes com HP associada à infecção pelo HIV, ou em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou doença mista do tecido

conjuntivo, deve-se tratar a doença de base, o que já pode ser suficiente para tratar a HAP.²⁴

As medidas gerais na HP envolvem: reabilitação física, evitar atividade extenuante, suporte psicossocial, evitar gravidez, vacina para influenza e pneumococo. Diuréticos, oxigênio e digoxina são considerados terapia de suporte. A anticoagulação deve ser considerada na HAP idiopática, hereditária ou relacionada a anorexígenos.¹⁹

Os bloqueadores de canal de cálcio estão indicados apenas nos casos de HAP com teste agudo de vasoreatividade positivo. Esse teste é realizado durante o cateterismo, com a inalação de óxido nítrico (NO) 10-80 ppm durante 10 minutos, e está indicado para os casos de HAP idiopática, hereditária ou associada a drogas.⁷ Também podem ser utilizados para o teste epoprostenol, iloprost ou adenosina. Considera-se o teste positivo quando, após o vasodilatador, a PAPm cai para valores abaixo de 40 mmHg, com variação de pelo menos 10 mmHg, associado à manutenção ou elevação do débito cardíaco. Essa avaliação permite identificar a subpopulação de pacientes com HAP (aproximadamente 10%) que tem como mecanismo fisiopatológico principal a vasoconstrição pulmonar, com melhor prognóstico em médio e longo prazo.³³ Altas doses de bloqueadores de canal de cálcio só devem ser utilizadas nessa situação, pois pioram o prognóstico dos pacientes que não apresentam resposta ao teste.

A partir da década de 90, surgem as medicações específicas para HP grupo 1. Essas medicações têm como alvo três vias fisiopatológicas da doença: a via da prostaciclina, a via do NO, e a via da endotelina (Tabela 3).

Os antagonistas de receptor da endotelina 1 (ambrisentana, bosentana e macitentana) e os inibidores da fosfodiesterase 5 (via do NO – sildenafil e tadalafila) são fármacos mais conhecidos no Brasil, sendo geralmente utilizadas como monoterapia ou em combinação como primeira linha no tratamento da HAP.^{15,34}

Os prostanoides foram a primeira classe de medicamento utilizada em HAP e, além de melhora da morbidade e da capacidade ao exercício, o epoprostenol foi o único medicamento a demonstrar melhora de sobrevida em estudo clínico randomizado.³⁵ Essa classe de fármaco sempre deve ser considerada para pacientes em classe funcional IV (NYHA).^{35,36}

Em situações de doença progressiva, ou mesmo em casos nos quais a estratificação prognóstica na abordagem inicial já é indicativa de alto risco, o uso de terapia combinada deve ser considerado.³⁶ Deve-se combinar medicamentos que atuem em vias distintas (Figura 2).³⁷ Deve-se sempre buscar os parâmetros de baixo risco. Esgotadas as possibilidades de controle clínico da HAP, pode-se considerar a realização de septostomia atrial, ou ainda, o transplante de pulmão.¹¹

Hipertensão Pulmonar por doença cardíaca esquerda (Grupo 2)

A HP em pacientes com cardiopatia esquerda é a forma mais frequente de HP. É difícil estabelecer a sua prevalência exata pois a maioria dos relatos são embasados em achados ecocardiográficos, sem confirmação diagnóstica por cateterismo. A congestão pulmonar, decorrente da transmissão retrógrada das pressões de enchimento elevadas

Tabela 2 – Avaliação do risco em hipertensão arterial pulmonar (adaptada do consenso europeu de HP 2015¹¹)

Marcador prognóstico/Risco	Baixo risco (Mortalidade estimada < 5% ao ano)	Risco intermediário (Mortalidade estimada 5-10% ao ano)	Alto risco (Mortalidade estimada > 10% ao ano)
Sinais de insuficiência cardíaca	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionais	Frequentes
Classe funcional	I, II	III	IV
Teste de caminhada de seis minutos	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Teste de exercício cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15ml/min/kg (> 65% predito) Slope VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15ml/min/kg (35-65% predito) Slope VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11ml/min/kg (< 35% predito) Slope VE/VCO ₂ ≥ 45
Níveis de BNP	BNP < 50 ng/L NT-pro BNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
Imagem	Área AD < 18cm ² Sem derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm ² Sem derrame pericárdico ou mínimo	Área AD > 26 cm ² Com derrame pericárdico
Hemodinâmica	AD < 8 mmHg In.C ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	AD 8-14 mmHg In.C > 2-2,5 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	AD > 14 mmHg In.C < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: liberação de dióxido de carbono; Slope VE/VCO₂: equivalente respiratório para o dióxido de carbono; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-pro BNP: fragmento N-terminal do pró BNP; AD: átrio direito; In.C: índice cardíaco; SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio.

Tabela 3 – Fármacos específicos disponíveis para o tratamento de HP (modificado de Galie N et al.¹¹)

Via Fisiopatológica	Classe	Fármaco
Endotelina	Antagonistas dos Receptores de Endotelina 1	Ambrisentana
		Bosentana
		Macitentana
Óxido Nítrico	Inibidores de Fosfodiesterase 5	Sildenafil
		Tadalafil
		Vardenafila
		Riociguat
Prostaglandinas	Prostaciclina	Epoprostenol
		Iloprost
		Treprostnil
		Beraprost
	Agonista seletivo do Receptor IP de prostaciclina	Selexipag

em câmaras esquerdas, determina diretamente elevação da pressão em circulação arterial pulmonar; ocorre que além desse mecanismo passivo, a congestão também está associada à ativação de mecanismos neuro-hormonais e finalmente ao remodelamento vascular. Dessa forma, pode surgir um componente pré-capilar, somado ao componente pós-capilar característico da doença cardíaca de câmaras esquerdas. Nesse contexto, talvez existisse racional para uso dos medicamentos específicos para HAP em pacientes com HP grupo 2; entretanto, até o momento, não existem evidências de benefício de tal abordagem, como discutiremos a seguir para cada uma das classes medicamentosas.

Epoprostenol

Há 20 anos, Califf et al.³⁸ conduziram um estudo para avaliar o impacto do epoprostenol em 471 pacientes

com IC avançada (fração de ejeção de VE < 25%, classe funcional NYHA III ou IV e terapia otimizada para a época: IECA/ diuréticos/digitálico; muitos com necessidade de dobutamina).³⁸ Os pacientes do grupo epoprostenol apresentavam PAPm = 38 mmHg e o grupo controle PAPm = 40 mmHg. Apesar da evidência de melhora dos parâmetros hemodinâmicos com o uso do epoprostenol (aumento do índice cardíaco, redução da pressão de capilar pulmonar e redução das resistências vasculares pulmonar e sistêmica), o estudo foi interrompido precocemente devido a aumento da mortalidade em 6 meses: 48% vs 37%. Não houve diferença significativa em sintomas, qualidade de vida ou distância caminhada. Estudos menores apontaram dados conflitantes de melhora clínica e/ou hemodinâmica, mas sem nenhum poder para analisar mortalidade.³⁹ Até o momento, a utilização do epoprostenol (ou dos análogos dos prostanoídes

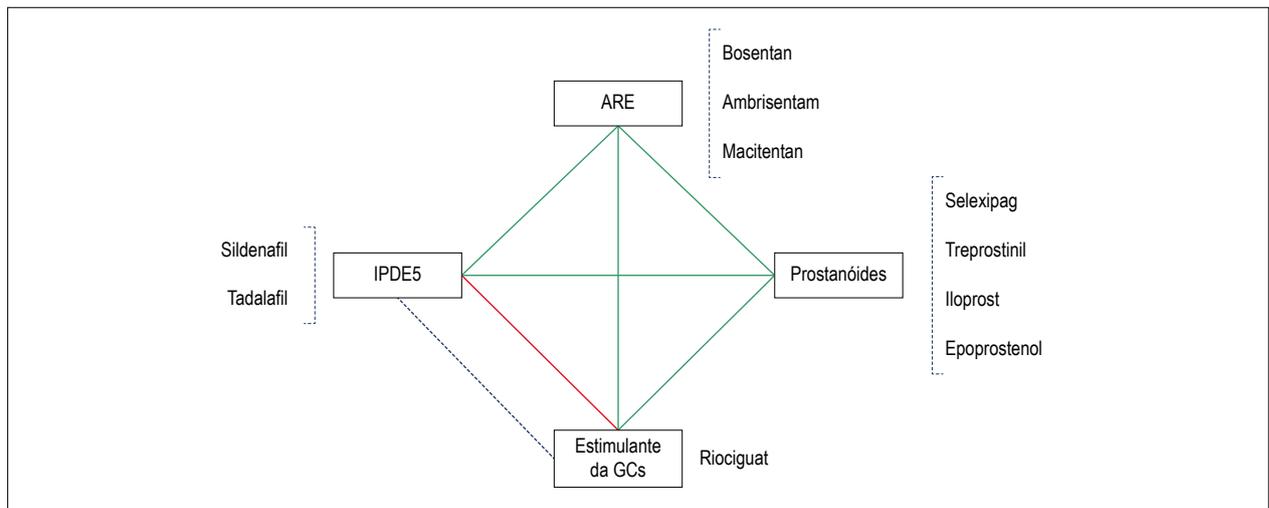


Figura 2 – Vias fisiopatológicas na terapia específica da hipertensão arterial pulmonar com potenciais combinações terapêuticas. Linhas verdes: combinações possíveis; Linha vermelha: combinação não recomendada; Linha azul pontilhada: potencial terapia de substituição dentro da mesma via. ARE: antagonistas dos receptores de endotelina; IPDE5: inibidor de fosfodiesterase 5; GCs: Guanilil ciclase solúvel. Modificado de Dos Santos Fernandes CJC et al.,³⁷

iloprote, treprostinil, beraprost, ou ainda do selexipag, um estimulador seletivo do receptor IP, da mesma via das prostaglandinas) não é recomendada em HP grupo 2.

Antagonistas dos receptores da endotelina

Bloquear a via da endotelina em pacientes com HP grupo 2 é potencialmente interessante não apenas pelos efeitos já reconhecidos em circulação pulmonar, mas também pelo seu potencial benefício direto na circulação sistêmica e no miocárdio. Em 1998, Sütsch et al.,⁴⁰ observaram aumento do débito cardíaco, queda da pressão de capilar pulmonar e resistências vasculares pulmonar e sistêmica agudamente em pequeno número de pacientes com IC avançada, randomizados para receber 1g de bosentana (inibidor não seletivo dos receptores A e B de endotelina).⁴⁰ Quatro anos mais tarde, no estudo ENABLE, 1613 pacientes com IC CF III ou IV por disfunção ventricular esquerda (FE < 35%) receberam bosentana (125 mg 2X/dia) ou placebo; não houve diferença no desfecho primário (morte ou hospitalização por IC) e houve maior retenção hídrica no grupo que recebeu o medicamento.^{41,42} No estudo HEAT, 157 pacientes com IC CF III (e índice cardíaco $\leq 2,6\text{L}/\text{min}.\text{m}^2$ e PCP ≥ 12 mmHg) foram randomizados para receber placebo ou darusentana (inibidor seletivo do receptor A de endotelina). O grupo que recebeu darusentana apresentou aumento do índice cardíaco (desfecho primário do estudo) e queda da resistência sistêmica após 3 semanas de tratamento, sem alterações em resistência vascular pulmonar, pressão de artéria pulmonar ou pressão de capilar pulmonar (também end-point primário). Entretanto, houve mais descompensação clínica nos pacientes que receberam o medicamento, notadamente nos grupos de dose mais elevada.⁴³ O mesmo medicamento foi novamente estudado em 642 pacientes com IC CF II-IV e FEVE < 35%. Não houve monitorização por cateterismo cardíaco direito. Os pacientes foram randomizados para placebo ou darusentana (5 posologias) por 6 meses. O desfecho primário do estudo era

mudança do volume diastólico de VE aferido por ressonância cardíaca. Não houve impacto do inibidor seletivo de receptor de endotelina no remodelamento cardíaco ou em parâmetros clínicos, novamente com tendência a mais descompensação da IC com doses moderadas a altas do medicamento estudado.⁴⁴

Outro estudo, com bosentana, avaliou o impacto do medicamento em alta dose (500 mg 2x d) e por tempo prolongado (26 semanas) em 370 pacientes com IC avançada, em CF III ou IV e com FEVE < 35%. O desfecho primário foi a piora clínica. O estudo foi interrompido precocemente devido à alta incidência de hepatotoxicidade, de forma que menos da metade da casuística havia completado as 26 semanas de seguimento. Esse dado é importante pois, de forma geral, não houve diferença entre os grupos bosentana e placebo, mas para aqueles pacientes que completaram os 6 meses de seguimento, o uso de bosentana foi associado a melhora clínica. Não dispomos de dados hemodinâmicos no referido estudo.⁴⁵

Discutimos até esse momento estudos que analisaram pacientes com disfunção sistólica de VE e em sua maioria, porém não na totalidade, documentação de HP (nem sempre por cateterismo cardíaco direito). Se na fase inicial de uso de inibidor de receptor de endotelina parece haver melhora hemodinâmica, pode haver descompensação clínica, provavelmente por retenção hidrosalina. Em médio prazo, o uso sustentado pode conferir benefício clínico, conforme sugerido no último estudo comentado.⁴⁵ Recentemente, os resultados do estudo MELODY-1 (*Macitentan in subjects with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction*) podem ser incorporados à discussão sobre qual o papel dos inibidores de receptor de endotelina em pacientes com HP por disfunção de VE.⁴⁶ Os autores restringiram o estudo para pacientes com HP grupo 2 e com critério hemodinâmico de componente pré e pós-capilar pulmonar (resistência vascular pulmonar > 3 unidades Wood e gradiente diastólico pulmonar > 7 mmHg). De acordo com a fisiopatologia da doença,

Artigo de Revisão

acreditava-se que esse seria o subgrupo de pacientes com HP grupo 2 de maior potencial para resposta ao tratamento específico. Os 63 pacientes foram randomizados para macitentan ou placebo. Houve mais retenção hídrica ou piora clínica no grupo macitentan, principalmente pelo primeiro quesito: 22,6% X 12,5%. Após as 12 semanas, não foi observada diferença entre os grupos nos parâmetros hemodinâmicos, BNP ou teste de caminhada de 6 minutos. Apesar de selecionar entre os pacientes com IC o subgrupo para o qual é mais plausível o benefício de medicamento específico para HAP, os autores observaram pior evolução quando a utilizaram,⁴⁷ sendo agora uma das mais fortes evidências contra o uso de inibidor de receptor de endotelina na HP grupo 2.

Inibidores da fosfodiesterase 5

Em 2007 Lewis et al.,⁴⁸ randomizaram 34 pacientes com IC CF II-IV e FEVE \leq 40% para receber sildenafil ou placebo por 3 meses. Os pacientes que receberam sildenafil melhoraram a classe funcional da IC, a capacidade aeróbica, a distância caminhada em 6 minutos e apresentaram redução significativa da resistência vascular pulmonar em relação ao parâmetro basal, sem elevação da pressão de capilar pulmonar ou mudança no índice cardíaco.⁴⁸ Na mesma época foram publicadas casuísticas animadoras de melhora hemodinâmica com o uso de sildenafil em candidatos a transplante cardíaco, com redução da resistência vascular pulmonar e melhora de débito cardíaco.⁴⁹

Outros estudos pequenos também demonstraram benefícios hemodinâmicos em pacientes com disfunção sistólica de VE que receberam sildenafil, ainda que após a primeira dose.⁵⁰ Entretanto, não há dados disponíveis de estudos multicêntricos randomizados para estabelecer o impacto do sildenafil em pacientes com disfunção sistólica de VE. No estudo *Sildenafil Versus Placebo in Chronic Heart Failure* (SilHF), ainda em andamento, pacientes com IC e FEVE $<$ 40% e HP grupo 2 (critério ecocardiográfico) são randomizados para receber sildenafil 40 mg 3x ao dia ou placebo.⁵¹ Será um importante estudo, porém a falta de monitorização hemodinâmica por cateterismo direito poderá ser um problema na interpretação dos seus resultados.

Em pacientes com IC de fração de ejeção preservada foi testado o impacto do sildenafil comparado a placebo ao longo de 12 semanas. Nesse estudo multicêntrico, 216 pacientes foram randomizados e não houve diferença no desfecho primário (pico de consumo de O₂) ou no quadro clínico.⁵² Não dispomos de dados de cateterismo cardíaco direito, de forma que não sabemos quantos pacientes tinham, de fato, HP grupo 2.

Por fim, um subgrupo que merece bastante atenção é o dos valvopatias. A maioria dos pacientes com valvopatia aórtica significativa apresenta HP e quase a totalidade dos pacientes com insuficiência mitral sintomática também. Mesmo após a correção da valvopatia, alguns pacientes persistem com HP e alguns que não apresentavam antes do tratamento cirúrgico, podem desenvolver HP evolutivamente. Recentemente, o impacto do sildenafil em pacientes com HP remanescente após tratamento cirúrgico valvar foi avaliado em

estudo multicêntrico e randomizado.³ Ao todo 200 pacientes com pressão média de artéria pulmonar \geq 30 mmHg e sem lesão valvar significativa foram randomizados para receber sildenafil 40 mg 3 vezes ao dia ou placebo, por 6 meses. O desfecho composto de mortalidade, internação por descompensação de IC ou piora funcional ocorreu mais no grupo sildenafil que no placebo (OR 0,39; IC 0,22-0,67; $p <$ 0,001), principalmente às custas de mais internações por descompensação. Importante ressaltar que embora a etiologia da cardiopatia fosse valvar, e apenas pacientes sem lesão valvar residual significativa tenham sido randomizados, os dados hemodinâmicos apontam padrão de HP grupo 2 com pouco componente pré-capilar associado ao pós; em pouco mais da metade (57%) a resistência pulmonar era maior que 3 unidades Wood.

Dessa forma, embora os dados iniciais e de casuísticas pequenas de centros isolados sejam animadoras para o uso do sildenafil na HP grupo II, não há evidência que embase a sua recomendação de forma rotineira.

Riociguate

Atuando na mesma via que os inibidores da fosfodiesterase-5, o riociguate age estimulando diretamente a guanilil ciclase solúvel e tem papel comprovado no manejo de pacientes com HP por tromboembolismo pulmonar crônico (grupo 4) e na HAP. Seu papel na HP grupo 2 foi recentemente testado no estudo LEPHT.⁵³ Os pacientes apresentavam IC sintomática, com FEVE \leq 40% e HP por critério de cateterismo cardíaco. Ao todo, 201 pacientes foram randomizados para receber riociguate (3 posologias diferentes) ou placebo. Não houve diferença na pressão média de artéria pulmonar entre os grupos (end-point primário), mas o grupo riociguate 2 mg 3x ao dia apresentou aumento do índice cardíaco e redução das resistências vasculares pulmonar e sistêmica. Não foi observada diferença em classe funcional ou no desfecho composto de morte ou internação por IC descompensada.

Assim, até o momento, não há indicação de uso rotineiro de nenhuma das medicações específicas para HP grupo 1 em indivíduos com HP grupo 2. Em casos selecionados, quando após a otimização da cardiopatia, com especial atenção para volemia, persiste HP com componente pré-capilar evidente ao cateterismo cardíaco, a decisão sobre uso de medicamento específico deve ser individualizada, em centro de referência, preferencialmente no contexto de estudo clínico.

Hipertensão Pulmonar por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia (Grupo 3)

É considerada a segunda causa mais comum de HP e as doenças pulmonares mais comumente associadas à HP são doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar combinada e enfisema.⁵⁴

Embora exista alta prevalência de elevação da pressão arterial pulmonar em pacientes com doenças pulmonares crônicas, apenas uma minoria desses pacientes apresenta HP grave, caracterizada por PAPm $>$ 35 mmHg. Em alguns pacientes com doença pulmonar e HP, especialmente em pacientes com doença pulmonar leve, mas com HP grave, pode ser difícil determinar se a HP é causada por doença

pulmonar ou relacionada a processo vascular pulmonar paralelo.⁵⁵ Até o momento, não há evidência de que as medicações específicas utilizadas na HAP sejam benéficas no tratamento de HP Grupo 3, e pacientes com suspeita de doença vascular associada devem ser encaminhados para centros de referência.

Hipertensão Pulmonar por Tromboembolismo Pulmonar Crônico e outras Obstruções da Artéria Pulmonar (Grupo 4)

A HPTEC é a principal doença do grupo 4, sendo caracterizada por obstrução crônica da artéria pulmonar e remodelamento vascular decorrente de tromboembolismo pulmonar. É a única causa potencialmente curável de HP, desde que realizada a tromboendarterectomia pulmonar efetiva. Por esse motivo, sempre deve-se pesquisar tromboembolismo pulmonar crônico em pacientes com HP, e encaminhar os casos diagnosticados para centro de referência.⁵⁶ Em casos de contraindicação à cirurgia ou HP persistente após a mesma, há evidências favoráveis ao uso do riociguato.⁵⁷ A macitentan também confere benefício clínico e hemodinâmico para pacientes com HPTEC sem indicação cirúrgica.⁵⁸ A anticoagulação plena é recomendada sempre, mesmo após a cirurgia; diuréticos e oxigênio estão indicados em caso de IC e hipoxemia, respectivamente.¹¹ A abordagem com a angioplastia de artérias pulmonares vem se difundindo nos últimos anos nos grandes centros de HP e deve ser considerada para pacientes que não são candidatos ao tratamento cirúrgico.⁵⁹

Hipertensão Pulmonar por Mecanismos Multifatoriais Desconhecidos (Grupo 5)

O grupo 5 engloba várias doenças que podem se comportar de maneira semelhante a outros grupos, mas cujos mecanismos relacionados ao desenvolvimento da HP ainda não são claros. Dessa forma, o tratamento é heterogêneo e essencialmente voltado para doença de base.⁶⁰

Referências

1. Moreira EM, Gall H, Leening MJ, Lahousse L, Loth DW, Krijthe BP, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130072.
2. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D100-8.
3. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1255-64.
4. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):222-31.
5. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1292-301.
6. Leary PJ, Maron BA, Tedford RJ, Lahm T. Pulmonary Hypertension: Good Intentions, But a Questionable Approach. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(6):664-6.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
8. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016;133(13):1240-8.
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowkaet M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
10. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41(1):217-23.

Conclusão

A HP é uma condição complexa e heterogênea, cuja confirmação depende do cateterismo cardíaco direito. Para pacientes com HP Grupo 1, o uso da terapêutica específica é recomendado. Infelizmente, nas formas mais comuns de HP: grupo 2 (causa cardíaca) ou grupo 3 (causas respiratórias) não está indicado o uso rotineiro de terapêutica específica. A complexidade da avaliação dos pacientes com HP reforça a necessidade desses pacientes serem seguidos em centros de referência em circulação pulmonar, onde a abordagem multidisciplinar permite a otimização de recursos existentes e a adequação do tratamento às recomendações atuais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Calderaro D, Alves Junior JL, Fernandes CJCS, Souza R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
12. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-52.
13. Gavilanes F, Alves Jr JL, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, et al. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2014;40(6):609-16.
14. Souza R, Fernandes CJ, Jardim CV. Other causes of PAH (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):448-57.
15. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501.
16. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):675-81.
17. Julio Cesar Fernandes C, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Leonidas Alves J, Jr., Felipe Lopes Prada L, et al. Survival of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2018; 51(6).
18. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):408-14.
19. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(5):561-70.
20. Palazzini M, Dardi F, Manes A, Bacchi Reggiani ML, Gotti E, Rinaldi A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):248-55.
21. Vachiery J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53(1).
22. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
23. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
24. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811.
25. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*. 2002;122(2):524-7.
26. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves-Jr JL, Gavilanes F, Prada LF, et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2015;15:118.
27. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Cin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-4.
28. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2018; 28(12):5100-5110.
29. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713
30. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
31. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D73-81.
32. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
33. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
34. de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R. Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):e195-7.
35. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
36. Jardim C, Fernandes CJ, Souza R. Goal-oriented treatment of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):409-13.
37. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
38. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134(1):44-54.
39. Sueta CA, Gheorghiadu M, Adams KF, Jr., Bourge RC, Murali S, Uretsky BF, et al. Safety and efficacy of epoprostenol in patients with severe congestive heart failure. Epoprostenol Multicenter Research Group. *Am J Cardiol*. 1995;75(3):34A-43A.
40. Sutsch G, Kiowski W, Yan XW, Hunziker P, Christen S, Strobel W, et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98(21):2262-8.
41. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol*. 2002;85(2-3):195-7.
42. Packer M, McMurray JJV, Krum H, Kiowski W, Massie BM, Caspi A, et al. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism With Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):317-26.
43. Luscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002;106(21):2666-72.
44. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):347-54.

45. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005;11(1):12-20.
46. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutryra M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018;51(2).pii: 1701886. doi: 10.1183/13993003.01886-2017.
47. Hsu S, Tedford RJ. Will we be singing a different tune on combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2018;51(2).
48. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;116(14):1555-62.
49. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(6-7):674-7.
50. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation.* 2002;106(9):1097-103.
51. Cooper TJ, Guazzi M, Al-Mohammad A, Amir O, Bengal T, Cleland JG, et al. Sildenafil in Heart failure (SilHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):119-22.
52. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268-77.
53. Ghio S, Bonderman D, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis ED, Mitrovic V, et al. Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat trial (LEPHT): rationale and design. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):946-53.
54. Seger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D109-16.
55. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in COPD - Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018.
56. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016;133(9):859-71.
57. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:279-313.
58. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785-94.
59. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1394-402.
60. Fernandes CJ, Jardim C, Carvalho LA, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(4):603-5.

