

Hipertensão pulmonar associada à síndrome da imunodeficiência adquirida: apresentação de cinco casos e revisão da literatura

Pulmonary hypertension associated with acquired immunodeficiency syndrome: presentation of five cases and review of the literature

Adriano Assis Mendes¹, Carlos Guilherme Piscoya Roncal¹, Vicente Luiz Vaz da Costa², Flávio Adolfo Aranha Japyassu³, Flávio Roberto Azevedo Oliveira³, Diana Lamprea Sepúlveda¹, Cícero Antônio da Silva¹, Eugênio Soares Albuquerque¹, Roberto José Vieira de Melo⁴, Ricardo Loureiro⁵ e Maria Tereza Cartaxo Muniz⁶

RESUMO

Diversas doenças cardiorespiratórias podem complicar a síndrome da imunodeficiência adquirida. A hipertensão pulmonar é uma rara doença com um pobre prognóstico. Nós descrevemos esta síndrome em cinco pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida em nosso serviço com revisão da literatura.

Palavras-chaves: Hipertensão pulmonar. Síndrome da imunodeficiência adquirida. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Several cardiorespiratory diseases may complicate the acquired immunodeficiency syndrome. Pulmonary hypertension is a rare clinical disorder with a poor prognosis. We describe this syndrome in five patients seen at our service who presented infection with the acquired immunodeficiency virus, and we review the literature.

Key-words: Pulmonary hypertension. Acquired immunodeficiency syndrome. Heart failure.

Alterações cardiovasculares relacionadas à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) são bem conhecidas, e incluem pericardite, miocardite e miocardiopatia dilatada. Atualmente com o aumento da sobrevivência dos pacientes decorrente do tratamento antiretroviral (TARV) e profilaxia otimizada das infecções oportunistas, condições não infecciosas têm sido reconhecidas, entre elas a hipertensão arterial pulmonar (HAP). A hipertensão arterial pulmonar é uma doença grave da circulação pulmonar, caracterizada por alterações na parede vascular localizadas inicialmente nos segmentos pré-capilares da circulação pulmonar

e que evoluem com remodelação, vasoconstrição e trombose *in situ*.³¹ Evolui com aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, falência ventricular direita e morte quando não tratada. A incidência de HAP associada ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é 0,5%, e na população geral em torno de 0,02%¹⁵. Em estudo multicêntrico e prospectivo na era da TARV, a prevalência de HAP foi de 0,46%³³. Descrevemos as características clínicas, hemodinâmicas e evolução de cinco pacientes com HAP associadas ao HIV acompanhados na Divisão de Doenças Infecciosas e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

1. Divisão de Cardiologia do Pronto Socorro de Cardiologia de Pernambuco, Universidade de Pernambuco, Recife; 2. Divisão de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife. 3. Setor de Hemodinâmica, Hospital Memorial São José, Recife, PE. 4. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE. 5. Setor de Imagem Cardiovascular CardioScan-Unineuro, Recife, PE. 6. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE.

Endereço para correspondência: Dr. Adriano Assis Mendes. Rua Neto de Mendonça, 165/904, Tamarineira, 52050-100 Recife, PE.

Tel 55 81 9949-8200

e-mail: adrianoamendes@terra.com.br

Recebido para publicação em 19/02/2009

Aceito em 20/07/2009

RELATO DOS CASOS

Foram analisados e acompanhados cinco pacientes com HAP associada ao HIV no período de 2005 a 2008 através de revisão de prontuários. Todos os casos de HIV relacionados a HAP estão sumarizados na **Tabela 1 e 2**. Dos cinco casos três eram do sexo feminino, a idade variou de 22 a 51 anos com média de 33 anos. A média do intervalo de tempo entre o diagnóstico de HIV e o diagnóstico de hipertensão pulmonar foi de 4,3 anos (variando de 3 meses a 13 anos). Não foi encontrada nenhuma relação

TABELA 1

Características clínicas e hemodinâmicas de cinco pacientes com hipertensão pulmonar associada ao HIV.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Média
Sexo	F	M	M	F	F	F
Idade (anos)	31	51	33	31	22	33
CF(NYHA)	IV	III	II	IV	IV	-
PSAP (mmHg)	91	110	115	97	108	104
NT-proBNP(ng/mL)	4028	9787	3773	1008	167	3752
PmAP (mmHg)	37	73	66	69	73	63
PmAD	9	31	27	15	36	23
RPT(Dyn/seg/cm ⁵)	1148	4514	2632	2599	2132	2605
RAP(Dyn/seg/cm ⁵)	775	3091	1914	2071	1606	1891
IC(L/min/m ²)	1,85	0,79	1,29	1,47	1,98	1,47

HIV: human immunodeficiency virus, CF: classe funcional, NYHA: New York Heart Association, PSAP: pressão sistólica artéria pulmonar, NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral, PmAP: pressão média artéria pulmonar, PmAD: pressão média átrio direito, RPT: resistência pulmonar total, RAP: resistência arteriolar pulmonar, IC: índice cardíaco.

TABELA 2

Tempo do diagnóstico de hipertensão pulmonar após diagnóstico da infecção pelo HIV, diagnóstico clínico e evolução.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Diagnóstico HIV para HAP	3 meses	10 meses	13 anos	1,6 anos	6anos
Sintomas HAP até o diagnóstico de HAP	6 meses	6 meses	3 meses	5 meses	4 meses
Evolução HAP	óbito	óbito	óbito	viva	viva
Após diagnóstico	9 meses	12 meses	10 meses	38 meses	7 meses

HIV: human immunodeficiency virus, HAP: hipertensão arterial pulmonar.

existente entre contagens de células CD4 e carga viral ou presença de infecção com o desenvolvimento e progressão da HAP. Todos os pacientes estavam em uso de TARV.

Três dos cinco pacientes encontravam-se no momento do diagnóstico em classe funcional (CF) IV, de acordo com a New York Heart Association (NYHA)¹⁰. O intervalo de tempo médio entre os sintomas e o diagnóstico da hipertensão pulmonar foi de 4,8 meses (3 a 6 meses). O sintoma clínico mais importante foi a dispnéia, em 100% dos casos (Tabela 3). Edema de membros inferiores esteve presente em todos os pacientes. Dor precordial apenas no caso 5. Outros sintomas referidos foram, cianose em três casos, fadiga em cinco, síncope em três casos. Os sinais principais do exame cardiológico foram os seguintes: segunda bulha (P2) hiperfônica, galope do ventrículo direito e sopro sistólico de regurgitação pulmonar estiveram presentes em todos os pacientes no momento do diagnóstico. Outros sinais incluíram estase jugular importante, edema periférico, ascite e estertores pulmonares.

A radiografia de tórax demonstrou cardiomegalia e dilatação do tronco da artéria pulmonar em todos os pacientes. O eletrocardiograma (ECG) mostrou sinais de hipertrofia ventricular direita, desvio do eixo para direita, taquicardia sinusal e alterações de repolarização ventricular inespecíficas. Todos com ritmo sinusal. O ecocardiograma demonstrou em todos,

TABELA 3

Parâmetros clínicos de cinco pacientes com HAP associado ao HIV.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Parâmetros clínicos	+	+	+	+	+
Dispnéia	+	+	+	+	+
Edema	+	+	+	+	+
Fadiga	+	+	+	+	+
P2 hiper	+	+	+	+	+
Galope de VD	+	+	+	+	+
Sopro IP	+	+	+	+	+
Estase jugular	+	+	+	+	+
Hepatomegalia	+	+	+	+	-
Síncope	+	+	-	-	+
Cianose	+	+	-	-	+
Ascite	+	+	-	+	-
Estertores pulmão	+	+	+	-	-
Dor precordial	-	-	-	-	+

HAP: hipertensão arterial pulmonar, HIV: human immunodeficiency virus, VD: ventrículo direito, IP: insuficiência pulmonar.

sinais de dilatação de câmaras direitas, regurgitação tricúspide e movimentação paradoxal do septo interventricular (SIV) (Figura 1A). A ressonância magnética de coração, mostrou dilatação importante do ventrículo direito com hipocontratibilidade, hipertrofia de suas paredes, leve derrame pericárdico além de rechaço importante do septo interventricular para o ventrículo esquerdo (Figura 1B). A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi mensurada através do refluxo tricúspide em todos os pacientes, variando de 91 a 115mmHg (média de 104mmHg). O teste de caminhada dos seis minutos (TC6m) teve como média 156 metros. O peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) foi mensurado em todos os pacientes com média de 3752ng/mL (167 a 9787ng/mL).

O diagnóstico de HAP foi confirmado pelo cateterismo cardíaco direito e esquerdo com teste de vasoreatividade pulmonar com óxido nítrico. A média da pressão média da artéria pulmonar foi de 63mmHg (37 a 73mmHg), pressão média do átrio direito 23mmHg (9 a 36mmHg), resistência pulmonar total de 2605Dyn/seg/cm⁵ (1148 a 4514), resistência arteriolar pulmonar de 1891Dyn/seg/cm⁵ (775 a 3091), com índice cardíaco de 1,47L/min/m² (0,79 a 2,72L/min/m²).

As drogas utilizadas para o tratamento da HAP, relacionada ao HIV, incluíram sildenafil, bosentana, digital, furosemida, aldactone, oxigênio, warfarin. Apenas dois, caso 4 e 5, pacientes permanecem vivos, em uso de sildenafil associado ao bosentana há 38 meses e bosentana há 7 meses respectivamente. Os demais pacientes faleceram por insuficiência cardíaca direita refratária, sendo um (caso 2) por morte súbita.

O estudo anatomo patológico realizado apenas no caso dois (Figuras 2A, 2B, 3A e 3B), demonstrou coração com significativo aumento de volume às custas do ventrículo direito, com dilatação da câmara ventricular associada a hipertrofia da parede. Os pulmões estavam congestos. Os grandes vasos, artéria pulmonar e aorta, apresentavam placas ateromatosas, assim como

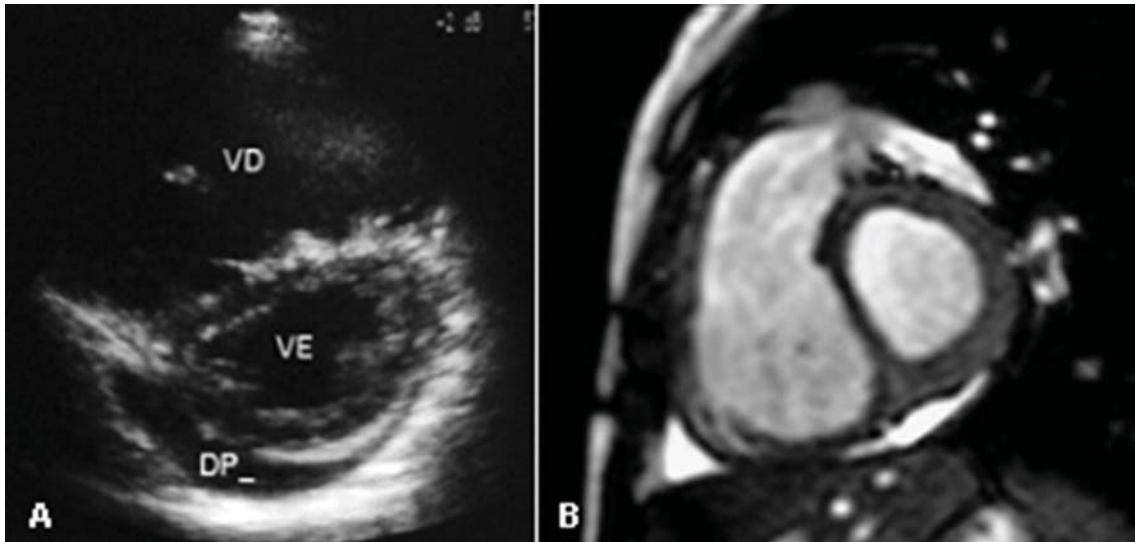


FIGURA 1

A) Ecocardiograma mostrando aumento de ventrículo direito e derrame pericárdico (caso 3). B) Ressonância magnética visualizando ventrículo direito com aumento de sua cavidade, hipertrofia importante e rechaço do septo interatrial para o ventrículo esquerdo (caso 5).

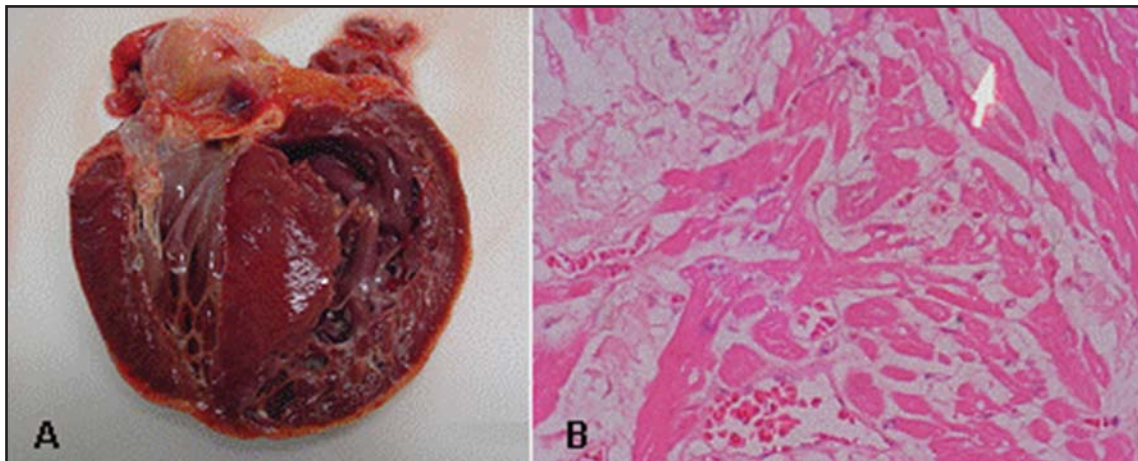


FIGURA 2

A) Hipertrofia da parede do VD e septo com dilatação da câmara ventricular. B) Hipertrofia de fibras miocárdicas do VD com desarranjo mio-sinicial com fibrose intersticial importante (caso 2). (H-E 100x).

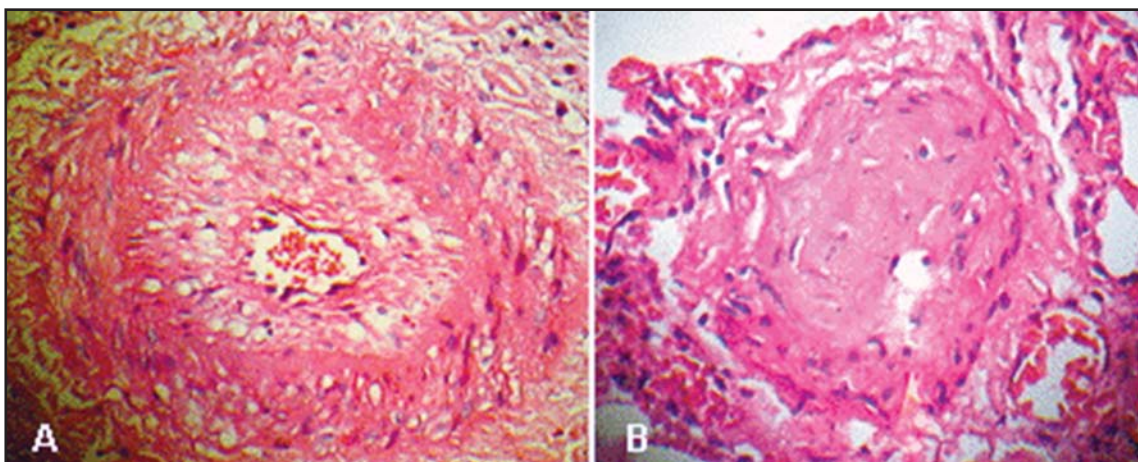


FIGURA 3

A) Artéria pulmonar distal com hipertrofia de suas paredes e obstrução quase completa de seu lúmen. B) Oclusão total da artéria pulmonar distal, com neovascularização adventicial (caso 2) (H-E 100x).

em seus ramos mais próximos. Ao exame histológico observou-se, em vasos distais do pulmão, hipertrofia da camada íntima e média com oclusão subtotal da luz vascular, por vezes oclusão completa associada a neovascularização adventicial. O coração apresentou significativa hipertrofia de suas fibras associada a desarranjo mio-sinicial com fibrose intersticial.

DISCUSSÃO

O primeiro caso de HAP associado ao HIV foi descrito em 1987 por Kim e Factor em um paciente hemofílico que também apresentava glomerulonefrite membranoproliferativa¹⁶. Posteriormente, diversos casos têm sido descritos em pacientes sem outro fator além da infecção pelo HIV para explicar a presença de hipertensão pulmonar¹¹. Em recente estudo, a sobrevida média em três anos de pacientes com HAP associado ao HIV em classe funcional III e IV da NYHA foi de 28% enquanto em classe funcional I e II foi de 84%²⁶.

Atualmente, são muito comuns manifestações cardiovasculares não infecciosas da SIDA, como cardiomiopatia dilatada, derrame pericárdico, endocardite trombótica não bacteriana, acelerada aterosclerose e hipertensão pulmonar, todos devido a maior e melhor sobrevida assim como a profilaxia de germes oportunistas e controle da doença. Com a introdução da TARV, tem-se observado melhor controle da infecção pelo HIV podendo diminuir o risco de desenvolvimento da HAP nestes pacientes. Nos casos apresentados todos estavam em TARV.

O mecanismo de desenvolvimento da HAP em pacientes com HIV permanece desconhecido. Postula-se que o vírus poderia atuar através da liberação e ativação de mediadores como citocinas¹⁴, fatores de crescimento¹⁴ e em particular a endotelina-1⁷. A atuação direta do vírus no tecido pulmonar não está comprovada, devido a ausência do DNA viral nas células endoteliais pulmonares^{14,22}. Tem sido descrita maior prevalência de HLA-DR6 e HLA-DR52, em pacientes infectados pelo HIV com HAP²⁴, porém, houve ausência da mutação *BMPR2* (*bone morphogenetic protein type 2*) em 30 pacientes²⁶.

A hipertensão arterial pulmonar é uma síndrome resultando de uma redução do fluxo através da circulação pulmonar devido ao aumento da resistência vascular pulmonar e evoluindo para insuficiência ventricular direita e morte. Hoje admitida como uma doença de causa multifatorial (origem genética, molecular e celular), apresentando uma intensa remodelação vascular. É considerada hoje como uma síndrome clínica, caracterizada por sustentada elevação da pressão arterial pulmonar (PAP) e resistência vascular pulmonar (RVP) sendo definida hemodinamicamente como pressão média de artéria pulmonar (PmAP) acima de 25mmHg em repouso e 30mmHg no exercício, com pressão capilar pulmonar de 15mmHg ou menos, para excluir doenças cardíacas no lado esquerdo do coração⁹. A histopatologia da HAP idiopática é semelhante aquela HAP associada ao HIV (**Figuras 2 e 3**). Na doença vascular primária, a histopatologia é classificada em arteriopatia pulmonar primária (arteriopatia trombótica, hipertrofia medial, com fibrose da íntima, arteriopatia plexiforme), doença veno-oclusiva pulmonar e hemangiomas capilar²⁹.

Estudo em 85 macacos infectados com um retrovírus homólogo ao HIV, mostram que 19 deles desenvolveram arteriopatia similar à encontrada em pacientes com HAP associado ao HIV, mas a presença de vírus ou do DNA viral em células endoteliais não foi demonstrado³. Inflamação perivascular tem sido detectada em casos de HAP com lesões plexiformes, sugerindo que mediadores inflamatórios e fatores de crescimento podem representar fator importante no desenvolvimento da hipertensão pulmonar³⁴. Tem sido demonstrado que proteínas do HIV ativam células endoteliais e liberam diferentes mediadores celulares como fator de necrose tumoral, endotelina-1, fator de crescimento e interleucina-6^{7,12}.

O diagnóstico de hipertensão pulmonar em pacientes com HIV positivo, requer alto grau de suspeita clínica, pois os sinais e sintomas não são específicos. A dispnéia é o sintoma principal em pacientes com HAP, porém, em pacientes com HIV deve-se excluir uma causa infecciosa, principalmente de origem respiratória. Todos os pacientes relatados apresentavam dispnéia e fadiga como principal sintoma, e entre outros, dor precordial, síncope e astenia (Tabela 3). Quatro dos cinco pacientes apresentaram CF III e IV de acordo com NYHA, e em todos, com galope ventricular direito, ao exame, demonstrando que, no momento do diagnóstico, estes pacientes se encontravam em avançado estágio clínico da HAP, com insuficiência ventricular direita. O tempo médio entre os sintomas, para estabelecer o diagnóstico de hipertensão pulmonar, em nossos pacientes com HIV foi de 4,8 meses, onde em revisão recente, foi de seis meses²¹, enquanto em pacientes com HAP idiopática o tempo médio tem sido de 2,5 anos³⁰.

A radiografia de tórax identificou alterações na grande maioria dos casos com dilatação do tronco da artéria pulmonar e cardiomegalia. O eletrocardiograma demonstra eixo desviado para direita e sinais de hipertrofia ventricular direita. O teste de caminhada de seis minutos (TC6m) é um importante instrumento para evolução da gravidade da doença, avaliação do efeito do tratamento e tem forte valor prognóstico refletindo assim a função ventricular direita^{8,23,35}. Em nossos pacientes, a média do TC6m foi de 104 metros, isto é, com prognóstico bastante reservado.

Os peptídeos natriuréticos (PN) são neuro-hormônios cuja concentração aumenta com sobrecarga de volume e pressão em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente o peptídeo natriurético cerebral terminal (NT-proBNP)⁵. Atualmente, o NT-proBNP tem sido empregado como marcador sérico para diagnóstico e acompanhamento terapêutico de HAP de etiologia idiopática²⁵, associada ao tromboembolismo pulmonar agudo¹⁷. Níveis elevados têm sido associados com pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica². Níveis de NT-proBNP se correlacionam positivamente com as classes funcionais da NYHA e com parâmetros hemodinâmicos do ventrículo direito, incluindo pressão média da artéria pulmonar, resistência arterial pulmonar média e mortalidade^{25,20}. A média de 3752ng/mL do NT-proBNP, em nosso estudo, demonstrou o grau de gravidade da descompensação ventricular direita em nossos pacientes, e os dois vivos são os que apresentam menores níveis de NT-proBNP.

A ressonância magnética de coração e pulmão é o melhor método para avaliação do ventrículo direito e medidas de

fluxo pulmonar com grande acurácia e reprodutibilidade²⁸. Pacientes com HAP podem apresentar reduzida fração de ejeção do ventrículo direito, com conseqüente comprometimento na capacidade funcional, tornando-se importante a identificação deste grupo¹⁸. O ecocardiograma é de grande importância para diagnóstico de HAP e contribui em orientar a necessidade de realização do cateterismo direito para sua confirmação diagnóstica. É também útil para descartar patologias outras como valvopatias e miocardiopatias.

O estudo hemodinâmico por cateterização cádiaca direita e esquerda é o método padrão-ouro para diagnosticar e quantificar a HAP. Por meio de suas variáveis hemodinâmicas, podem ser identificados pacientes com pior prognóstico¹⁸. O grupo de pacientes apresentados neste trabalho apresentava elevadas pressões médias de átrio direito, artéria pulmonar e baixo índice cardíaco, sendo estas três principais variáveis para sobrevida e prognóstico em HAP, refletindo a história natural da falência ventricular direita⁶.

A terapêutica de eleição de pacientes com HAP, associada ao HIV, é desconhecida, e não tem sido muito clara se comparada à outras formas de HAP. Nenhum estudo determinou, até o momento, qual a droga de escolha para a HAP com HIV. Muitos pacientes obtêm melhora sintomática com diuréticos, digital e oxigênio⁴. Anticoagulação oral tem sido usada ainda que sua eficácia seja incerta^{11, 4}. A terapêutica com anticoagulante oral pode ser contraindicada devido a freqüente redução das plaquetas, dificuldade de aderência e potenciais interações com medicamentos antiretrovirais⁹.

Em um estudo não controlado com seis pacientes, com HAP grave associada ao HIV, em uso de prostaciclina (epoprostenol), este foi efetivo em melhorar a classe funcional e hemodinâmica em 12 a 47 meses¹. Recentemente, melhoras clínicas e hemodinâmicas têm sido mostradas com o uso de bosentana em uma série de 16 pacientes com HAP associada ao HIV³². Estudos não controlados sugeriram que estes pacientes respondam favoravelmente à combinação de TARV, associada a epoprostenol e ou bosentana. O tratamento antiretroviral é frequentemente utilizado nestes pacientes, e alguns autores recomendam iniciar o tratamento em todos os pacientes independente da carga viral ou contagem de células CD4. Em um estudo em pacientes com HIV e HAP, tratados com TARV, houve diminuição significativa da pressão média de átrio direito em relação ao grupo não tratado²⁷.

Em síntese, a hipertensão arterial pulmonar associada ao SIDA é uma doença grave onde metade dos pacientes falece em um período de seguimento de 8 meses, após o diagnóstico²¹. O HIV é reconhecidamente um fator de risco independente para o desenvolvimento de HAP²¹. Pacientes infectados com HIV, que desenvolvem sintomas cardiopulmonares, principalmente dispnéia inexplicada, devem ser investigados para a possibilidade de hipertensão pulmonar, porém o "screening" de rotina para HAP em pacientes com HIV, não é recomendado, devido a baixa prevalência da doença¹⁹. Estes pacientes podem responder favoravelmente à terapêutica combinada com TARV associada a agentes vasodilatadores pulmonares, prostaciclina, bosentana ou inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil)¹⁵, melhorando o seu prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 162:1846-1850, 2000.
2. Burger MR, Burger AJ. BNP in decompensated heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic potential. *Current Opinion Investigation Drugs* 2:929-935, 2001.
3. Chalifoux IV, Simon MA, Pauley DR, Mackey JJ, Wyand MC, Ringler DJ. Arteriopathy in macaques infected with simian immunodeficiency virus. *Laboratory Investigation* 67:338-349, 1992.
4. Conraads VM, Colebunders RL, Boshoff C. Primary pulmonary hypertension in a patient with HIV infection. *Acta Cardiologica* 53:367-369, 1998.
5. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coast AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptide assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 350:1349-1353, 1997.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage GH, Detre KM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Annals Internal Medicine* 115:343-349, 1991.
7. Ehrenreich H, Reickmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *Journal Immunology* 150:4601-4609, 1993.
8. Galié N, Menes A, Branzi A. The new clinical trial on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 20:1037-1049, 2002.
9. Galié N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Oisichewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 25:2243-2278, 2004.
10. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF. Comparative reproducibility and validity of systes for assessing cardiovascular functionalclass: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 64:1227-1234, 1981.
11. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, Schiller NB, Starksen NF, Warnock M, Cheitlin MD. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal Cardiology* 64:1396-1399, 1989.
12. Hofman FM, Wright AD, Dohadwala MM, Wong-Staal F, Walker SM. Exogenous tat protein activates human endothelial cells. *Blood* 82:2774-2780, 1993.
13. Hoper MM, Galié N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 165:1209-1216, 2002.
14. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, Emilie D. Platele derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *European Respiratory Journal* 11:554-559, 1998.
15. Humbert M, Nunes H, Sitbon O. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clinical Chest Medicine* 22:459-475, 2001.
16. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathology* 18:1293-1296, 1987.
17. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic paptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 107:2545-2547, 2003.
18. Loureiro R, Mendes AA, Bandeira PA, Cartaxo HQ, Sá DT. Oral sildenafil improves functional status and cardiopulmonary hemodynamic in patients with severe pulmonary hypertension secondary to chronic pulmonary schistosomiasis: a cardiac magnetic resonance study. *Circulation* 110 (supp III): 572, 2004.
19. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. ACC/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 53:1573-1619, 2009.
20. Mendes AA. NT-proBNP em pacientes com hipertensão pulmonar esquistossomótica: correlação clínico-hemodinâmica. Dissertação mestrado, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, 2008.

21. Metha NJ, Khan IA, Metha RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension. Analytic review of 131 cases. *Chest* 118:1133-1141, 2000.
22. Mette AS, Palevsky HI, Pietra GG, Williams TM, Bruder E, Prestipino AJ, Patrick AM, Wirth JA. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *American Review Respiratory Disease* 145:1196-1200, 1992.
23. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 161:487-492, 2000.
24. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, Flaster ER, Sinha G, Zhang Y, Fotino M. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. An outcome determined by particular HLA class II alleles. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 153:1299-1301, 1996.
25. Nagaya N, Nishikimi I, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangaa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102:865-870, 2000.
26. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Gall CL, Parent F, Garcia G, Hervé P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus associated pulmonary arterial hypertension. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 167:1433-1439, 2003.
27. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirshel B, Luthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV cohort study. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 155:990-995, 1997.
28. Pattynama PM, De Ross A, Van Der Wall EE, Van Voorthuisen AE. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. *American Heart Journal* 128:595-607, 1994.
29. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Histopathology of primary pulmonary hypertension. *Circulation* 80:1198-1206, 1989.
30. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals Internal Medicine* 107:216-223, 1987.
31. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 336:111-117, 1997.
32. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald OS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JE, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 170:1212-1217, 2004.
33. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JE, Yeni PG, Raffi F, Zuttere DD, Gressin V, Cleron P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Therapy Era. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 177:108-113, 2008.
34. Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and element of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *American Journal Pathology* 144:275-285, 1994.
35. Wensel R, Opitz CE, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 106:319-324, 2002.