

Orientações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar

Grupo de Trabalho para o Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Pulmonar da European Society of Cardiology (ESC) e da European Respiratory Society (ERS), com o apoio da International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Autores/Membros do Grupo de Trabalho: Nazzareno Galie (Presidente) (Itália)*, Marius M. Hoeper (Alemanha), Marc Humbert (França), Adam Torbicki (Polónia), Jean-Luc Vachery (França), Joan Albert Barbera (Espanha), Maurice Beghetti (Suíça), Paul Corris (R.U.), Sean Gaine (Irlanda), J. Simon Gibbs (R.U.), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Espanha), Guillaume Jondeau (França), Walter Klepetko (Áustria), Christian Opitz (Alemanha), Andrew Peacock (R.U.), Lewis Rubin (E.U.A.), Michael Zellweger (Suíça), Gerald Simonneau (França)

Comissão da ESC para as orientações práticas (COP): Alec Vahanian (Presidente) (França), Angelo Auricchio (Suíça), Jeroen Bax (Holanda), Claudio Ceconi (Itália), Veronica Dean (França), Gerasimos Filippatos (Grécia), Christian Funck-Brentano (França), Richard Hobbs (R.U.), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (R.U.), Keith McGregor (França), Bogdan A. Popescu (Roménia), Zeljko Reiner (Croácia), Udo Sechtem (Alemanha), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polónia), Panos Vardas (Grécia), Petr Widimsky (República Checa)

Revisores do Documento: Udo Sechtem (Coordenador da Revisão do COP) (Alemanha), Nawwar Al Attar (França), Felicita Andreotti (Itália), Michael Aschermann (República Checa), Riccardo Asteggiano (Itália), Ray Benza (E.U.A.), Rolf Berger (Holanda), Damien Bonnet (França), Marion Delcroix (Bélgica), Luke Howard (R.U.), Anastasia N Kitsiou (Grécia), Irene Lang (Áustria), Aldo Maggioni (Itália), Jens Erik Nielsen-Kudsk (Dinamarca), Myung Park (E.U.A.), Pasquale Perrone-Filardi (Itália), Suzanna Price (R.U.), Maria Teresa Subirana Domenech (Espanha), Anton Vonk-Noordegraaf (Holanda), Jose Luis Zamorano (Espanha)

A filiação de todos os autores pode ser encontrada na página dedicada a estas orientações no sítio da Internet da ESC (www.escardio.org/guideline)

Índice

Abreviaturas e acrónimos	72	6. Genética, epidemiologia, e factores de risco para a hipertensão pulmonar	78
Preâmbulo	73	7. Hipertensão arterial pulmonar (grupo I)	79
1. Introdução	74	7.1 Diagnóstico	80
2. Definições	75	7.1.1 Apresentação clínica	80
3. Classificação clínica da hipertensão pulmonar	76	7.1.2 Electrocardiograma	80
4. Patologia da hipertensão pulmonar	77	7.1.3 Radiografia do tórax	80
5. Fisiopatologia da hipertensão pulmonar	77		

* Correspondência: Institute of Cardiology, Bologna University Hospital, Via Massarenti, 9, 40138 Bologna, Italy. Tel: +39 051 349 858, Fax: +39 051 344 859, Email: nazzareno.galie@unibo.it
O conteúdo destas Orientações da *European Society of Cardiology* (ESC) foi publicado unicamente para uso pessoal e educativo. Não está autorizado o seu uso comercial. Nenhuma parte das Orientações da ESC pode ser traduzida ou reproduzida sob qualquer forma sem a autorização por escrito da ESC. A autorização pode ser obtida mediante apresentação de um pedido por escrito dirigido à Oxford University Press, ao editor do *European Heart Journal* e ao responsável por dar essa autorização em nome da ESC.

Renúncia de responsabilidade. As Orientações da ESC expressam a opinião da ESC e foram elaboradas após cuidadosa consideração das evidências disponíveis à data da sua redacção. Os profissionais de saúde são encorajados a tê-las em consideração no exercício da sua avaliação clínica. No entanto, as orientações não se devem sobrepor à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões ajustadas com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se for caso disso e exigido, com o representante ou encarregado do doente. Cabe igualmente ao profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos à data da prescrição do tratamento.

© The European Society of Cardiology 2009. Todos os direitos reservados. Qualquer pedido de autorização deve ser dirigido por e-mail para o seguinte endereço: journals.permissions@oxfordjournals.org.

0870-2551/\$ – see front matter. Edição portuguesa da obra em inglês: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. © da Edição Original, ESC 2009. © da Edição Portuguesa, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2011. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved. Todos os direitos reservados. Não poderá reproduzir-se a presente edição na totalidade ou em parte, armazenar-se sob qualquer sistema de recuperação ou transmitir-se por qualquer procedimento eletrónico ou mecânico, incluindo fotocópia, sem autorização escrita do titular do copyright.

7.1.4	Provas de função respiratória e gasometria arterial	80	7.4.2	Hipertensão arterial pulmonar associada a <i>shunts</i> cardíacos congénitos	100
7.1.5	Ecocardiograma	80		Diagnóstico	100
7.1.6	Cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão	82		Tratamento	100
7.1.7	Tomografia computadorizada da alta resolução, tomografia computadorizada com contraste e angiografia pulmonar	82	7.4.3	Hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conjuntivo	101
7.1.8	Ressonância magnética cardíaca	83		Diagnóstico	101
7.1.9	Análises laboratoriais e imunologia	83		Tratamento	101
7.1.10	Ecografia abdominal	83	7.4.4	Hipertensão arterial pulmonar associada a hipertensão portal	101
7.1.11	Cateterização cardíaca direita e vaso-reactividade	83		Diagnóstico	102
7.1.12	Algoritmo diagnóstico	84		Tratamento	102
7.2	Avaliação da gravidade	85	7.4.5	Hipertensão arterial pulmonar associada à infecção por VIH	102
7.2.1	Parâmetros clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos	85		Diagnóstico	103
7.2.2	Capacidade de exercício	86		Tratamento	103
7.2.3	Marcadores bioquímicos	86	8. Doença pulmonar veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar (grupo 1')		103
7.2.4	Avaliação abrangente do prognóstico	87	8.1 Doença pulmonar veno-oclusiva		103
7.2.5	Definição do estado clínico do doente	87	8.1.1	Diagnóstico	103
7.2.6	Objectivos terapêuticos e estratégia de seguimento (ver também secção 7.3.7 e Tabela 22)	88	8.1.2	Tratamento	104
7.3	Tratamento	89	8.2 Hemangiomatose capilar pulmonar		104
7.3.1	Medidas gerais	89	9. Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda (grupo 2)		104
	Actividade física e reabilitação supervisionada	89	9.1	Diagnóstico	104
	Gravidez, controlo de natalidade e terapêutica hormonal de substituição pós-menopausa	89	9.2	Tratamento	105
	Viagens	89	10. Hipertensão pulmonar devida a doenças pulmonares e/ou hipóxia (grupo 3)		106
	Apoio psico-social	89	10.1	Diagnóstico	106
	Prevenção de infecções	89	10.2	Tratamento	106
	Cirurgia electiva	89	11. Hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica (grupo 4)		106
7.3.2	Terapêutica de suporte	90	11.1	Diagnóstico	107
	Anticoagulação oral	90	11.2	Tratamento	107
	Diuréticos	90	12. Definição de centro de referência para a hipertensão arterial pulmonar		108
	Oxigénio	90	Referências bibliográficas		109
	Digoxina	90			
7.3.3	Terapêutica farmacológica específica	90	Abreviaturas e acrónimos		
	Bloqueadores dos canais de cálcio	90	AIR	<i>Aerosolized Iloprost Randomized study</i> (Estudo Aleatorizado com Iloprost em suspensão)	
	Prostanóides	91	ALPHABET	<i>Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial</i> (Ensaio Europeu sobre Hipertensão Arterial Pulmonar e Beraprost)	
	Antagonistas dos receptores da endotelina	93	AP	artéria pulmonar	
	Inibidores da fosfodiesterase tipo-5	93	ARE	antagonista do receptor da endotelina	
	Compostos experimentais e estratégias médicas alternativas	95	ARIES	<i>Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, Efficacy Study</i> (O Ambrisentan na hipertensão arterial pulmonar; um estudo de eficácia multicêntrico, duplamente cego e controlado por placebo)	
	Terapêutica de combinação	95	BCC	bloqueador dos canais de cálcio	
	Interações medicamentosas	95	BENEFIT	<i>Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension</i> (Efeitos do Bosentan nas formas inoperáveis de hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica)	
7.3.4	Tratamento de arritmias	96	b.i.d.	duas vezes por dia	
7.3.5	Septostomia auricular com balão	96	BREATHE	<i>Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy</i> (Ensaio aleatorizado de terapêutica com o antagonista da endotelina Bosentan)	
7.3.6	Transplantação	96			
7.3.7	Algoritmo terapêutico	97			
7.3.8	Cuidados de fim de vida e considerações éticas	98			
7.4	Subgrupos específicos de hipertensão arterial pulmonar	99			
7.4.1	Hipertensão arterial pulmonar pediátrica	99			
	Diagnóstico	99			
	Terapêutica	99			

CCD	cateterismo do coração direito
COMBI	<i>COMBination therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension</i> (Terapêutica combinada com bosentan e iloprost em aerossol na hipertensão arterial pulmonar idiopática)
DC	débito cardíaco
DCC	doença cardíaca congénita
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crónica
DPVO	doença pulmonar veno-oclusiva
DSA	defeito do septo auricular
DTC	doença do tecido conjuntivo
EAP	endarterectomia pulmonar
EARLY	<i>Endothelin Antagonist tRIal in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients</i> (Ensaio com antagonista de endotelina em doentes com hipertensão arterial pulmonar moderadamente sintomática)
ECA	ensaio controlado e aleatorizado
ECG	electrocardiograma
e.v.	endovenoso
GPT	gradiente de pressão transpulmonar (PAP média – PEAP média)
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HAP	hipertensão arterial pulmonar
HAPA	Hipertensão arterial pulmonar associada
HAPI	hipertensão arterial pulmonar idiopática
HP	hipertensão pulmonar
HPCTE	hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica
IC	índice cardíaco
i.d.	uma vez por dia
INR	<i>international normalized ratio</i>
NT-proBNP	fragmento N-terminal do pro-péptido natriurético cerebral
ON	óxido nítrico
PACES	<i>Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil</i> (Estudo combinado de Epoprostenol e Sildenafil na hipertensão arterial pulmonar)
PAD	pressão na aurícula direita
PAP	pressão arterial pulmonar
PAP	pressão na artéria pulmonar
PEAP	pressão de encravamento da artéria pulmonar
PHIRST	<i>Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil</i> (Hipertensão arterial pulmonar e resposta ao Tadalafil)
PNA	péptido natriurético auricular
PSAP	pressão sistólica da artéria pulmonar
RVP	resistência vascular pulmonar
SAB	septostomia auricular com balão
STEP	<i>Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension</i> (Ensaio piloto para avaliação de segurança e eficácia de iloprost inalado em combinação com bosentan na hipertensão arterial pulmonar)
STRIDE	<i>Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise</i> (Aumento da resistência ao exercício físico com Sitaxsentan)
SUPER	<i>Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension</i> (Utilização do Sildenafil na hipertensão arterial pulmonar)
T6MM	teste dos 6 minutos de marcha
TAPSE	excursão sistólica do plano do anel tricúspide (<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>)
TC	tomografia computadorizada
t.i.d.	três vezes por dia
TRIUMPH	<i>inhaled TReprostnil sodiUM in Patients with severe Pulmonary arterial Hypertension</i> (Treprostnil sódico inalado em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave)

VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VIH	vírus da imunodeficiência humana
WHO-FC	<i>World Health Organization – Functional Class</i>

Preâmbulo

As Orientações, assim como os Documentos de Consenso de Peritos, resumem e avaliam todas as evidências presentemente disponíveis em relação a determinada questão com vista a ajudar os médicos a seleccionar as estratégias de tratamento que melhor se ajustam a determinado doente, com uma patologia específica, tendo em conta não só o impacto sobre os resultados, mas também a relação risco-benefício de um diagnóstico ou procedimento terapêutico específico. As Orientações não se destinam a substituir os manuais. As implicações legais das orientações médicas já foram previamente discutidas.

Nos últimos anos têm sido publicadas várias Orientações e Documentos de Consenso de Peritos pela *European Society of Cardiology* (ESC) e por outras sociedades e organizações. Devido ao impacto na prática clínica, foram estabelecidos critérios de qualidade para a elaboração das orientações com o intuito de tornar todas as decisões claras para o utilizador. Podem encontrar-se as recomendações relativas à elaboração e emissão de Orientações e Documentos de Consenso de Peritos da ESC no sítio da Internet da ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Em resumo, são seleccionados especialistas nas áreas em questão com o propósito de levarem a cabo uma revisão alargada das evidências publicadas para o tratamento e/ou prevenção de uma determinada condição. Os resultados de ensaios clínicos não publicados não são levados em conta. É efectuada uma avaliação crítica dos processos diagnósticos e terapêuticos, incluindo a avaliação da relação risco-benefício. Sempre que existam dados disponíveis, são também incluídas estimativas de resultados clínicos esperados. O nível de evidência e a força das recomendações relativamente a determinada opção de tratamento é ponderado e classificado de acordo com escalas pré-definidas, conforme apresentado nos *Tabelas 1 e 2*.

Os especialistas dos painéis de redacção forneceram declarações de todas as ligações que possam ser consideradas como fontes reais ou potenciais de conflitos de interesse. Tais declarações ficarão arquivadas na *European Heart House*, a sede da ESC. Quaisquer alterações ao nível de conflitos de interesse que surjam durante o período de redacção devem ser comunicadas à ESC. O relatório do Grupo de Trabalho foi financiado conjuntamente e na íntegra pela ESC e pela *European Respiratory Society* (ERS), e foi elaborado sem qualquer envolvimento da indústria.

Cabe à Comissão da ESC para as Orientações Práticas (COP) acompanhar e coordenar a preparação das novas Orientações e Documentos de Consenso de Peritos produzidos por Grupos de Trabalho, grupos de peritos ou painéis de consenso. A Comissão é igualmente responsável pelo apoio destas Orientações e Documentos ou declarações de Consenso de Peritos. Uma vez concluído o documento e aprovado pelos especialistas que constituem o Grupo de Trabalho, é submetido a revisão por especialistas externos. O documento será revisto, aprovado pela COP e subsequentemente publicado.

As Orientações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar foram desenvolvidas por um Grupo de Trabalho conjunto, entre a ESC e a ERS e o documento foi aprovado pela COP da ESC e pela Comissão Científica da ERS.

Tabela 1 Classes de recomendações

Classes de recomendações	Definição
Classe I	Evidência e/ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz.
Classe II:	Evidências contraditórias e/ou divergências de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Classe IIa	Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia.
Classe IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
Classe III	Evidências ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento não é útil/eficaz e que poderá ser prejudicial em certas situações.

Tabela 2 Níveis de evidência

Nível de Evidência A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
Nível de Evidência B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
Nível de Evidência C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

^aOu ensaio(s) de grande precisão ou resultado, no caso de testes ou estratégias diagnósticas.

Após a publicação, a disseminação da mensagem reveste-se de capital importância. É útil para os prestadores de cuidados a existência de versões de bolso ou que possam ser descarregadas para assistentes pessoais digitais (PDAs). Alguns inquéritos têm demonstrado que os utilizadores finais alvo nem sempre têm conhecimento da existência das orientações ou simplesmente não as utilizam na prática. Por esse motivo, os programas de implementação das novas orientações são uma componente importante da disseminação do conhecimento. A ESC organiza reuniões dirigidas às Sociedades Nacionais que dela fazem parte e aos principais líderes de opinião europeus. Também podem ser realizadas reuniões de implementação a nível nacional, assim que as orientações sejam aprovadas pelas sociedades membro da ESC e traduzidas para os seus respectivos idiomas nacionais. São necessários programas de implementação, uma vez que tem sido comprovado que a evolução da doença pode ser influenciada de forma positiva pela aplicação minuciosa das recomendações clínicas.

Assim, a tarefa da elaboração de Orientações ou Documentos de Consenso de Peritos cobre não só a integração das mais recentes investigações, mas também a criação de ferramentas educativas e programas de implementação das recomendações. O círculo constituído pela investigação clínica, a elaboração de orientações e a sua implementação na prática clínica só se pode fechar se forem efectuados inquéritos e registos de forma a verificar se a prática real e diária cumpre o que é recomendado nas orientações. Estes inquéritos e registos tornam ainda possível a avaliação do impacto da implementação das orientações sobre os resultados dos doentes. As orientações e recomendações devem ajudar os médicos a tomar decisões na sua prática clínica diária. No entanto, a decisão final relativamente ao tratamento de um determinado doente específico deve ser tomada pelo médico responsável.

I. Introdução

As Orientações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar (HP) pretendem fornecer à comunidade médica informações teóricas e práticas actualizadas sobre a abordagem de doentes com HP. Uma vez que são várias as especialidades médicas envolvidas neste tópico e poderão ser requeridos diferentes níveis de conhecimento e experiência por médicos de diferentes especialidades, estas Orientações devem ser consideradas como que um compromisso entre requisitos heterogéneos. As novas características destas Orientações são:

- O Grupo de Trabalho conjunto da ESC e ERS desenvolveu estas Orientações. Foram também incluídos membros da *International Society for Heart and Lung Transplantation* e da *Association for European Paediatric Cardiology*.
- A HP é um estado hemodinâmico e fisiopatológico (Tabela 3) que pode ser encontrado em vários grupos clínicos. Estes foram classificados em seis grupos clínicos com características específicas¹⁻⁶ (Tabela 4). De maneira a realçar as diferenças consideráveis entre estes grupos, é apresentada uma descrição comparativa da histopatologia, fisiopatologia, genética, epidemiologia e factores de risco na primeira parte. A segunda parte apresenta informações práticas relacionadas com a apresentação clínica, características diagnósticas e tratamento, individualizadas para cada grupo.
- Uma vez que a estratégia diagnóstica em doentes com suspeita de HP é da máxima importância, é apresentado um novo algoritmo diagnóstico na secção dedicada à hipertensão arterial pulmonar arterial (HAP, grupo I). Neste caso o diagnóstico requer a exclusão de todos os outros grupos de HP.

Tabela 3 Definições hemodinâmicas para a hipertensão pulmonar^a

Definição	Características	Grupo(s) Clínico(s) ^b
Hipertensão pulmonar (HP)	PAP média ≥ 25 mmHg	Todos
HP pré-capilar	PEAP ≤ 15 mmHg	1. Hipertensão arterial pulmonar
	PAP média ≥ 25 mmHg	3. HP devida a doenças pulmonares
	DC normal ou reduzido	4. HP crónica trombo-embólica
		5. HP de causa incerta e/ou multifactorial
HP pós-capilar	PAP média ≥ 25 mmHg	2. Hipertensão devida a doença cardíaca esquerda
	PEAP > 15 mmHg	
	DC normal ou reduzido ^c	
Passiva	GTP ≤ 12 mmHg	
Reactiva (desproporcional)	GTP > 12 mmHg	

^aTodos os valores medidos em repouso.

^bDe acordo com a Tabela 4.

^cUm débito cardíaco elevado pode estar presente em condições hiperclínicas como shunts sistémico-pulmonares (somente na circulação pulmonar), anemia, hipertiroidismo, etc.

DC = débito cardíaco; GTP = gradiente de pressão transpulmonar (PAP média – PEAP média); HP = hipertensão pulmonar; PAP = pressão arterial pulmonar; PEAP = pressão de encravamento da artéria pulmonar.

- A HAP (Tabelas 4 e 5) é a patologia mais amplamente descrita devido à disponibilidade de tratamentos específicos. Tendo como base a publicação recente de ensaios controlados e aleatorizados (ECAs), é apresentado um novo algoritmo de tratamento, com níveis de evidência e classes de recomendação actualizados, assim como o estado actual de aprovação para diferentes áreas geográficas. São também incluídas definições quanto à avaliação da gravidade da doença, objectivos terapêuticos e estratégia de seguimento. As características específicas dos diferentes tipos de HAP, incluindo a HAP em idade pediátrica são realçadas.
- Os outros quatro grupos clínicos de HP de maior importância, i.e. doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO, grupo 10), HP devida a doença cardíaca esquerda (grupo 2), HP devida a doenças pulmonares (grupo 3) e a hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica (HPCTE, grupo 4) são discutidos individualmente, enquanto a heterogeneidade e raridade das doenças incluídas no grupo 5 (Tabela 4) tornam impossível uma descrição apropriada no âmbito destas orientações.

2. Definições

A HP tem sido definida como um aumento na pressão arterial pulmonar (PAP) média ≥ 25 mmHg em repouso, aferido por cateterização do coração direito (CCD) (Tabelas 3 e 5).^{7,8} Este valor tem sido utilizado para seleccionar doentes em todos os ECAs e registos clínicos de HAP.^{3,4,8} Recentemente, uma reavaliação dos dados disponíveis mostrou que a PAP média normal em repouso é de 14 ± 3 mmHg, com um limite superior do normal de ~ 20 mmHg.^{9,10} O

Tabela 4 Classificação clínica actualizada da hipertensão pulmonar (Dana Point, 2008¹)

I Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática
1.2 Hereditária
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, endoglin (associada ou não a telangiectasia hemorrágica hereditária)
1.2.3 Causa desconhecida
1.3 Induzida por drogas e toxinas
1.4 Associada a (HAPA)
1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
1.4.2 Infecção por VIH
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Cardiopatia congénita
1.4.5 Shistosomíase
1.4.6 Anemia hemolítica crónica
1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
I' Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomasose capilar pulmonar
2 Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda
2.1 Disfunção sistólica
2.2 Disfunção diastólica
2.3 Doença valvular
3 Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
3.4 Patologia respiratória do sono
3.5 Doenças com hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crónica a altitudes elevadas
3.7 Perturbações do desenvolvimento
4 Hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica
5 HP de causa incerta e/ou multifactorial
5.1 Doenças hematológicas: doenças mieloproliferativas, esplenectomia.
5.2 Doenças sistémicas: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
5.3 Doenças metabólicas: doenças de armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, patologia da tiróide
5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em diálise

ALK-1 = gene activin receptor-like kinase 1; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor; tipo 2; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HAPA = hipertensão arterial pulmonar associada a; VIH = vírus da imunodeficiência humana.

significado de uma PAP média entre 21 e 24 mmHg não é claro. Os doentes que apresentam PAP neste intervalo necessitam de uma investigação posterior nos estudos epidemiológicos.

A definição de HP com o exercício, como PAP média > 30 mmHg aferida por CCD, não é apoiada pelos dados publicados e os indivíduos saudáveis podem atingir valores muito mais elevados.^{9,11} Assim, nenhuma definição para a HP com o exercício aferida por CCD pode ser fornecida actualmente

Na Tabela 3 são apresentadas diferentes definições hemodinâmicas para a HP, de acordo com várias combinações dos valores de pressão de encravamento da artéria pulmonar (PEAP), resistência vascular pulmonar (RVP) e débito cardíaco (DC). A HP pré-capilar inclui os grupos clínicos 1, 3, 4 e 5, enquanto a HP pós-capilar inclui o grupo clínico 2 (Tabela 4).¹² As características de cada grupo serão discutidas em secções específicas.

Tabela 5 Definições importantes

- A hipertensão pulmonar (HP) é um estado hemodinâmico e fisiopatológico definido como um aumento na PAP média ≥ 25 mmHg em repouso, aferido por cateterização do coração direito (Tabela 3). A HP pode ser encontrada em diversos cenários clínicos (Tabela 4).
- A definição de HP em exercício como PAP média > 30 mmHg, aferida por cateterização cardíaca direita não é validada pelos dados publicados.
- A hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo 1) caracteriza-se pela presença de hipertensão pulmonar pré-capilar (Tabela 3) na ausência de outras causas de hipertensão pré-capilar, como a HP devida a doença pulmonar, HP crónica trombo-embólica, ou outras doenças raras (Tabela 4). A HAP abrange diferentes patologias que partilham manifestações clínicas e alterações histo-patológicas da microcirculação pulmonar semelhantes (Tabela 4).

3. Classificação clínica da hipertensão pulmonar

A classificação clínica da HP passou por uma série de alterações desde que a sua primeira versão foi proposta em 1973, na primeira conferência internacional sobre hipertensão pulmonar primária, com o apoio da Organização Mundial de Saúde.⁷ A versão prévia das Orientações da ESC-PAH adoptou a classificação de Evian-Veneza, proposta nos segundo e terceiro encontros mundiais sobre HAP, em 1998 e 2003, respectivamente.¹³ Nestas classificações, os grupos clínicos associados a HP são classificados em cinco grupos de acordo com características histopatológicas, fisiopatológicas e terapêuticas. Apesar de elevações semelhantes da PAP e RVP nos diferentes grupos clínicos, os mecanismos subjacentes, abordagem diagnóstica, prognóstico e implicações terapêuticas são completamente diferentes.

Durante o quarto Simpósio Mundial sobre HP, que teve lugar em 2008 em Dana Point, Califórnia, o consenso internacional de peritos manteve a organização e filosofia gerais das classificações de Evian-Veneza, procedendo a emendas de alguns pontos específicos, para sua clarificação, tomando em conta novas informações.

A nova classificação clínica (que deve o nome ao encontro em Dana Point) é apresentada na Tabela 4.¹ Para evitar a confusão possível entre os termos HP e HAP, as definições específicas foram incluídas na Tabela 5. Comparativamente com a versão anterior, a classificação clínica apresenta as seguintes alterações:

- Grupo 1, HAP (Tabelas 4, 6 e 7): o termo HAP familiar foi substituído por HAP hereditária porque foram identificadas mutações genéticas específicas em casos esporádicos sem história familiar. As formas hereditárias da HAP incluem a HAP idiopática clinicamente esporádica (HAPI) com mutações nas linhas germinativas (sobretudo no gene do receptor 2 da proteína morfogenética do osso e no gene da cinase tipo-1 *receptor-like* da activina ou no gene da endogлина) e os casos clínicos familiares com ou sem mutações da linha germinativa.^{14,15} Esta nova categoria de HAP hereditária não impõe a realização de testes genéticos em qualquer doente com HAPI ou em casos familiares de HAP uma vez que não altera a abordagem clínica. A classificação das doenças cardíacas congénitas (DCC) que causam HAP foi actualizada de modo a incluir uma versão clínica (Tabela 6) e anátomo-fisiopatológica (Tabela 7), para definir melhor

Tabela 6 Classificação clínica dos *shunts* sistémico-pulmonares congénitos associados à hipertensão arterial pulmonar

A. Síndrome de Eisenmenger

O síndrome de Eisenmenger inclui todos os *shunts* sistémico-pulmonares devido a grandes malformações, conduzindo a uma elevação grave da RVP e consequentemente inversão do *shunt* (pulmonar-sistémico) ou *shunt* bidireccional. Há cianose, eritrocitose e envolvimento múltiplo de órgãos.

B. Hipertensão arterial pulmonar associada a *shunts* sistémico-pulmonares

Nestes doentes com defeitos moderados a grandes, o aumento da RVP é ligeiro a moderado e o *shunt* sistémico-pulmonar ainda é considerável, não ocorrendo cianose em repouso.

C. Hipertensão arterial pulmonar associada a pequenas malformações

Nos casos com pequenas malformações (geralmente, defeitos do septo ventricular < 1 cm e defeitos do septo auricular < 2 cm de diâmetro efectivo aferido por ecocardiografia) o quadro clínico é muito semelhante à HAP idiopática.

D. Hipertensão arterial pulmonar após cirurgia cardíaca correctiva

Nestes casos, a cardiopatia congénita foi corrigida mas a HAP está presente após cirurgia ou reinstala-se meses ou anos após a intervenção na ausência de lesões congénitas residuais pós-operatórias ou lesões sequelares a cirurgias prévias.

¹O tamanho refere-se a doentes adultos.

HAP = hipertensão arterial pulmonar; RVP = resistência vascular pulmonar.

cada doente individualmente.¹⁶ A HAP associada (HAPA, Tabela 4) inclui doenças cuja apresentação clínica pode ser similar à HAPI, com achados histológicos idênticos, incluindo o desenvolvimento de lesões plexiformes.¹³ A HAPA abrange aproximadamente metade dos doentes com HAP seguidos em centros especializados.³ A shistosomiase foi incluída entre as formas de HAPA uma vez que publicações recentes demonstraram que os doentes com shistosomiase e HAP podem ter as características clínicas e patológicas específicas requeridas.¹⁷ O mecanismo da HAP em doentes com shistosomiase é provavelmente multifactorial, incluindo a hipertensão portal, uma complicação frequente desta doença, e a inflamação vascular local causada pelos ovos de shistosoma. A anemia hemolítica crónica como a drepanocitose,¹⁸ talassemia, esferocitose hereditária, estomatocitose e anemia hemolítica microangiopática podem causar HAP e estão incluídas nas formas de HAPA. O mecanismo da HAP na hemólise crónica está relacionado com a elevada taxa de consumo de óxido nítrico (ON), levando a um estado de resistência à bioactividade do ON. O guanosina monofosfato cíclico do músculo liso, um potente mediador vasodilatador/antiproliferativo e segundo mensageiro do ON, não é activado na anemia hemolítica crónica.¹⁹

- Grupo 1', DPVO e hemangiomatose capilar pulmonar continuam a ser doenças difíceis de classificar, uma vez que partilham algumas características com a HAPI, mas também demonstram um número de diferenças. Dada a evidência actual, pensou-se que estas doenças deveriam constituir uma categoria distinta mas não completamente separada da HAP, e foram designadas como grupo clínico 1'.
- Grupo 2, HP devida a doença cardíaca esquerda.
- Grupo 3, HP devida a doenças pulmonares e hipóxia, não foram substancialmente alterados.

Tabela 7 Classificação anátomo-fisiopatológica dos shunts sistémico-pulmonares congénitos associados à hipertensão arterial pulmonar (modificada a partir de Veneza 2003)

I. Tipo
I.1 Shunts simples pré-tricúspides
I.1.1 Defeito do septo auricular (DAS)
I.1.1.1 <i>Ostium secundum</i>
I.1.1.2 <i>Sinus venosus</i>
I.1.1.3 <i>Ostium primum</i>
I.1.2 Retorno venoso pulmonar anómalo, total ou parcialmente não obstruído
I.2 Shunts simples pós-tricúspides
I.2.1 Defeito do septo ventricular (DSV)
I.2.2 Persistência do canal arterial
I.3 Shunts combinados
Descreve a combinação e define a malformação predominante
I.4 Cardiopatia congénita complexa
I.4.1 Defeito completo do septo aurículo-ventricular
I.4.2 <i>Truncus arteriosus</i>
I.4.3 Fisiologia de ventrículo único com fluxo sanguíneo pulmonar não obstruído
I.4.4 Transposição dos grandes vasos com DSV (sem estenose pulmonar) e/ou persistência do canal arterial
I.4.5 Outras
2. Dimensão (especificar para cada defeito se estão presentes mais do que uma malformação cardíaca congénita)
2.1 Hemodinâmica (especificar Qp/Qs)^a
2.1.1 Restritiva (gradiente de pressão através do defeito)
2.1.2 Não-restritiva
2.2 Anatómica^b
2.2.1 Pequena a moderada (DAS ≤ 2,0 cm e DSV ≤ 1,0 cm)
2.2.2 Grande (DAS > 2,0 cm e DSV > 1,0 cm)
3. Direcção do shunt
3.1 Predominantemente sistémica-pulmonar
3.2 Predominantemente pulmonar-sistémica
3.3 Bidireccional
4. Anomalias cardíacas e extra-cardíacas associadas
5. Estado de correcção
5.1 Não operado
5.2 Paliativo [especifica tipo de cirurgias e com que idade]
5.3 Corrigido [especifica tipo de cirurgias e com que idade]

^aRazão entre fluxo sanguíneo pulmonar (Qp) e sistémico (Qs).

^bO tamanho refere-se a doentes adultos.

DSA = defeito do septo auricular; DSV = defeito do septo ventricular.

- Grupo 4, HPCTE: como não há critérios bem definidos para discriminar as lesões obstrutivas da HPCTE podem surgir em segmentos proximais e/ou distais da árvore pulmonar, pelo que foi decidido manter uma única categoria de HPCTE sem tentar distinguir essas duas formas.
- Grupo 5, HP devida a mecanismos pouco esclarecidos e/ou multifactoriais: compreende um conjunto heterogéneo de doenças com mecanismos patogénicos pouco esclarecidos que levam a HP, incluindo doenças hematológicas, sistémicas, metabólicas e outras doenças raras.

4. Patologia da hipertensão pulmonar

Diferentes características patológicas caracterizam os diversos grupos clínicos de HP apresentam diferentes características histo-patológicas.^{20,21}

- Grupo 1, HAP: as lesões patológicas afectam as artérias pulmonares distais (< 500 µm de diâmetro) em particular. Caracterizam-se por hipertrofia da média, alterações proliferativas e fibróticas da íntima (concêntricas, excêntricas), espessamento da adventícia com moderados infiltrados inflamatórios perivascularares, lesões complexas (plexiformes, lesões dilatadas) e lesões trombóticas. As veias pulmonares classicamente não são afectadas.
- Grupo 1': inclui principalmente a DPVO, que envolve veias septais e vénulas pré-septais (envolvimento constante) com lesões oclusivas fibróticas, muscularização venosa, proliferação capilar frequente (irregular), edema pulmonar, hemorragia alveolar oculta, dilatação linfática e aumento dos gânglios linfáticos (transformação vascular dos seios) e infiltrados inflamatórios. As artérias pulmonares distais são afectadas por hipertrofia da média, fibrose da íntima e lesões complexas raras.
- Grupo 2, HP devida a doença cardíaca esquerda: as alterações patológicas neste grupo são caracterizadas por veias pulmonares dilatadas e espessadas, dilatação capilar pulmonar, edema intersticial, hemorragia alveolar, dilatação linfática e aumento dos gânglios linfáticos. As artérias pulmonares distais podem ser afectadas por hipertrofia da média e fibrose da íntima.
- Grupo 3, HP devida a doenças pulmonares e/ou hipóxia: as alterações patológicas nestes casos incluem a hipertrofia da média e a proliferação obstrutiva da íntima das artérias pulmonares distais. Um grau variável de destruição do leito vascular nas áreas fibróticas ou enfisematosas pode também estar presente.
- Grupo 4, HPCTE: as lesões patológicas caracterizam-se por trombos organizados firmemente aderidos à camada média das artérias pulmonares elásticas, substituindo a íntima normal. Estes podem ocluir completamente o lúmen ou causar diversos graus de estenoses, redes e bandas.²² Curiosamente, nas áreas não ocluídas, pode desenvolver-se uma arteriopatia pulmonar indistinguível da da HAP (incluindo as lesões plexiformes).²³ Vasos colaterais da circulação sistémica (das artérias brônquicas, intercostais, diafragmáticas e coronárias) podem proliferar para reperfundir pelo menos parcialmente as áreas distais às obstruções completas.
- Grupo 5, HP devida a mecanismos pouco esclarecidos e/ou multifactoriais: este grupo inclui doenças heterogéneas com diferentes quadros patológicos, para os quais a etiologia é pouco esclarecida ou multifactorial.

5. Fisiopatologia da hipertensão pulmonar

Os diferentes grupos clínicos de HP são caracterizados por diferentes mecanismos biopatológicos.²⁴⁻²⁶

- Grupo 1, HAP: os processos exactos que iniciam as alterações patológicas observadas na HAP são ainda desconhecidos, embora seja reconhecido que a HAP tem uma biopatologia multifactorial que envolve várias vias bioquímicas e tipos celulares. O aumento da RVP está relacionado com diferentes mecanismos, incluindo a vasoconstrição, remodelagem proliferativa e obstrutiva da parede dos vasos pulmonares, inflamação e trombose. A vasoconstrição excessiva tem sido relacionada com a função ou expressão anormal de canais de potássio nas células do músculo liso e com a disfunção

endotelial. A disfunção endotelial leva à diminuição crónica da produção de agentes vasodilatadores e antiproliferativos como o ON e a prostaciclina, juntamente com a sobre-expressão de substâncias vasoconstritoras e anti-proliferativas como o tromboxano A₂ e a endotelina-1. Foram também demonstrados níveis plasmáticos reduzidos de outras substâncias vasodilatadoras e anti-proliferativas em doentes com HAP, como o péptido vasoactivo intestinal. Muitas destas alterações tanto elevam o tónus vascular como promovem a remodelagem vascular devido a fenómenos proliferativos que envolvem vários tipos celulares, tais como células endoteliais e do músculo liso, e fibroblastos. Para além disso, na adventícia há produção aumentada de matriz extracelular incluindo colagénio, elastina, fibronectina e tenascina. As células inflamatórias e as plaquetas (através da via da serotonina) podem também ter um papel importante na HAP. Foram observadas anomalias protrombóticas em doentes com HAP, e estão presentes trombos tanto nas pequenas artérias pulmonares distais como nas artérias pulmonares proximais elásticas.

- Grupo 2, HP devida a doença cardíaca esquerda: os mecanismos responsáveis pelo aumento da PAP são múltiplos e incluem a transmissão retrógrada passiva do aumento de pressão (HP pós-capilar passiva, *Tabela 3*). Nestes casos, o gradiente transpulmonar de pressão (GTP = PAP média – PEAP média) e a RVP estão dentro dos limites normais. Noutras circunstâncias, quando há HP reactiva, a elevação da PAP é superior à da PEAP (GTP aumentado) e é também observado um aumento da RVP (HP reactiva pós-capilar ou “desproporcional”, *Tabela 3*). O aumento da RVP é devido a um aumento do tónus vasomotor das artérias pulmonares e/ou à remodelagem estrutural obstrutiva fixa dos vasos de resistência da artéria pulmonar.²⁷ O primeiro componente da HP reactiva é reversível sob teste farmacológico agudo enquanto o segundo, caracterizado por hipertrofia da média e proliferação da íntima das arteríolas pulmonares, não responde ao estímulo agudo.¹² Quais os factores que levam à HP reactiva (desproporcional) e o porquê de alguns doentes desenvolverem o componente vasoconstritivo agudo e reversível ou o componente fixo obstrutivo (ou ambos) são ainda desconhecidos. Os mecanismos fisiopatológicos podem incluir reflexos vasoconstritores originados nos receptores de estiramento localizados na aurícula esquerda e nas veias pulmonares, e a disfunção endotelial das artérias pulmonares que pode favorecer a vasoconstrição e proliferação das células da parede dos vasos.
- Grupo 3, HP devida a doenças pulmonares e/ou hipóxia: os mecanismos biopatológicos e fisiopatológicos envolvidos neste contexto são múltiplos e incluem a vasoconstrição por hipóxia, a tensão mecânica da hiperinsuflação pulmonar, a perda de capilares, inflamação e efeitos tóxicos do fumo do tabaco. Há dados que comprovam um desequilíbrio vasoconstritor-vasodilatador originado no endotélio.
- Grupo 4, HPCTE: o processo biopatológico mais importante na HPCTE é a não resolução das massas embólicas agudas, que mais tarde são sujeitas a fibrose, levando a um processo de obstrução mecânica das artérias pulmonares. O tromboembolismo pulmonar ou a trombose *in situ* podem ser desencadeadas ou agravadas por anomalias na cascata da coagulação, células do endotélio ou plaquetas, as quais interagem no processo de coagulação.²⁸ Os defeitos plaquetários e as características bioquímicas de um ambiente pro-coagulante nos vasos pulmonares sugerem um papel

potencial para a trombose local no desencadear da doença em certos doentes. Na maioria dos casos, permanece pouco claro se a trombose e disfunção plaquetária são causa ou consequência da doença. São detectados frequentemente infiltrados inflamatórios nas peças de endarterectomia pulmonar (EAP). Os estudos da trombofilia mostraram que o anticoagulante lúpico pode ser encontrado em ~10% dos doentes, e 20% possuem anticorpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico ou ambos. Um estudo recente mostrou que o nível plasmático de factor VIII, uma proteína associada tanto ao tromboembolismo venoso primário como ao recidivante, estava elevado em 39% dos doentes com HPCTE. Não foram identificadas quaisquer anomalias da fibrinólise. As lesões obstrutivas encontradas nas artérias pulmonares distais de áreas não obstruídas (virtualmente idênticas às observadas na HAP) podem estar relacionadas com vários factores, tais como a tensão, pressão, inflamação e a libertação de citocinas e mediadores vasculotrópicos.

- Grupo 5, HP devida a mecanismos pouco esclarecidos e/ou multifactoriais: a biopatologia deste grupo é desconhecida ou multifactorial.

6. Genética, epidemiologia, e factores de risco para a hipertensão pulmonar

Dados comparativos epidemiológicos sobre a prevalência dos diferentes grupos de HP não estão disponíveis. Numa pesquisa efectuada numa clínica de ecocardiografia,²⁹ a prevalência da HP (definida como uma pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg) entre 4579 doentes foi de 10,5%. Entre os 483 casos com HP, 78,7% tinham doença cardíaca esquerda (grupo 2), 9,7% tinham doenças pulmonares e hipóxia (grupo 3), 4,2% tinham HAP (grupo 1), 0,6% tinham HPCTE (grupo 4), e em 6,8% dos doentes não foi possível definir um diagnóstico.

- Grupo 1, HAP: registos recentes descreveram a epidemiologia da HAP.^{3,4} As estimativas mais baixas de prevalência da HAP e HAPI são de 15 e 5,9 casos/milhão na população adulta, respectivamente. A estimativa mais baixa de incidência da HAP é de 2,4 casos/milhão na população adulta/ano. Dados recentes da Escócia e outros países confirmaram que a prevalência da HAP está entre 15-50 indivíduos por milhão, na população europeia.⁴ No registo Francês, 39,2% dos doentes tinham HAPI e 3,9% história familiar de HAP. No subgrupo da HAPA, 15,3% dos doentes tinham doenças do tecido conjuntivo (DTC; sobretudo esclerose sistémica), 11,3% tinham DCC, 10,4% tinham hipertensão portal, 9,5% tinham HAP associada a anorexígenos e 6,2% tinham infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).³ A HAP pode ocorrer em diferentes cenários dependendo das doenças associadas.¹ A HAPI corresponde à doença esporádica, sem qualquer história familiar de HAP ou factor desencadeante conhecido. Quando a HAP ocorre num contexto familiar, são detectáveis mutações da linha germinativa no gene do receptor 2 da proteína morfogenética do osso em pelo menos 70% dos casos.^{14,15} As mutações deste gene também podem ser detectadas em 11-40% dos casos aparentemente esporádicos, representando assim o maior factor genético predisponente para a

HAP.³⁰ O gene do receptor 2 da proteína morfogenética do osso codifica o receptor tipo 2 para as proteínas morfogenéticas do osso, que pertencem à superfamília do factor- β de crescimento e transformação (TGF- β). Entre inúmeras funções biológicas, estes polipeptídeos estão envolvidos no controlo da proliferação celular vascular. As mutações de outros receptores para estas substâncias, tais como a cinase tipo-I “receptor-like” da activina e a endoglina, foram identificadas sobretudo em doentes com HAP com história pessoal ou familiar de telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber).³¹ Foram identificados alguns factores de risco para o desenvolvimento de HAP, que são definidos como qualquer factor ou condição suspeita de desempenhar um papel predisponente ou facilitante no desenvolvimento da doença. Os factores de risco foram classificados em definitivos, prováveis, possíveis ou improváveis, com base na força da sua associação com a HP e o seu papel causal provável.¹ Uma associação *definitiva* é reconhecida no caso de uma epidemia, como a que ocorreu com os supressores do apetite nos anos 60, ou se grandes estudos epidemiológicos multicêntricos demonstrarem uma associação entre a condição clínica ou droga e a HAP. Uma associação *provável* é reconhecida se um estudo caso-controlo de um único centro, ou várias séries de casos demonstrarem uma associação. Uma associação *possível* pode ser suspeita, por exemplo, para fármacos com mecanismos de acção semelhantes àqueles das categorias definitiva ou provável, mas que ainda não foram estudados, como os fármacos para tratar a perturbação com défice de atenção. Finalmente, uma associação *improvável* é definida como uma em que um factor suspeito foi estudado em estudos epidemiológicos e não foi demonstrada associação à HAP. As associações clínicas definitivas encontram-se listadas entre as HAPA (Tabela 4), enquanto o nível de risco de diferentes drogas e toxinas é mostrado na Tabela 8.

- Grupo 2, HP devida a doença cardíaca esquerda: mesmo que factores constitucionais possam desempenhar um papel no desenvolvimento da HP neste grupo, não foram identificadas ligações genéticas específicas.¹² A prevalência da HAP em doentes com insuficiência cardíaca crónica aumenta com a progressão do agravamento da classe funcional. Até 60% dos doentes com disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo (VE) e até 70% dos doentes com disfunção diastólica isolada do VE podem apresentar HP.³² Nas valvulopatias esquerdas, a prevalência da HP aumenta com a gravidade do defeito e dos sintomas. A HP pode encontrar-se virtualmente em todos os doentes com doença valvular mitral grave sintomática e em até 65% dos doentes com estenose aórtica sintomática.^{10,12,33}
- Grupo 3, HP devida a doenças pulmonares e/ou hipoxemia: um estudo demonstrou que o polimorfismo no gene da serotonina parece determinar a gravidade da HP nos doentes hipoxémicos com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC).³⁴ De acordo com as séries publicadas, a incidência de HP significativa em doentes com DPOC com pelo menos um internamento anterior por exacerbação da falência respiratória é de 20%. Na DPOC avançada, a HP é muito prevalente (> 50%),^{35,36} embora seja em geral de gravidade moderada. Na doença intersticial pulmonar, a prevalência da HP encontra-se entre 32 e 39%.³⁷ A combinação de fibrose pulmonar com enfisema está associada a uma prevalência mais elevada da HP.³⁸
- Grupo 4, HPCTE: não foi demonstrada a associação de nenhuma mutação genética específica ao desenvolvimento da HPCTE.

Tabela 8 Nível de risco actualizado de HAP induzida de indução de HAP por drogas e toxinas

Definitivo	Possível
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramina • Dexfenfluramina • Óleo de colza • Benfluorex 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína • Fenilpropanolamina • Hipericão • Agentes quimioterápicos • Inibidores selectivos da recaptação da serotonina • Pergolida
Provável	Improvável
<ul style="list-style-type: none"> • Anfetaminas • L-triptofano • Metanfetaminas 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraceptivos orais • Estrogénio • Tabaco

HAP = hipertensão arterial pulmonar.

Apesar de trabalhos mais recentes sugerirem que a prevalência da HPCTE pode alcançar os 3,8% em sobreviventes de embolia pulmonar aguda,³⁹ a maioria dos especialistas acredita que a verdadeira incidência da HPCTE após uma embolia pulmonar aguda seja de 0,5-2%. A HPCTE pode encontrar-se em doentes sem qualquer episódio clínico prévio de embolia pulmonar aguda ou trombose venosa profunda (até 50% em diferentes séries).⁴⁰

- Grupo 5, HP devida a mecanismo incerto e/ou multifactorial: a heterogeneidade deste grupo impede uma descrição apropriada da genética, epidemiologia e factores de risco nestas recomendações.

7. Hipertensão arterial pulmonar (grupo I)

A HAP (ver Tabela 5 para definição) representa o tipo de HP na qual foram alcançados na última década os avanços mais importantes na sua compreensão como no seu tratamento. É também o grupo em que a HP é o “centro” dos problemas clínicos e pode ser tratada com fármacos específicos.

A HAP compreende um grupo de doenças aparentemente heterogéneo (Tabela 4) que partilha um quadro clínico e hemodinâmico comparável e alterações patológicas na microcirculação pulmonar virtualmente idênticas.

Mesmo tendo sido identificados muitos dos mecanismos biopatológicos a nível das células e tecidos dos doentes com HAP, as suas interacções exactas na iniciação e progressão dos processos patológicos ainda não estão bem claros. O conseqüente aumento da RVP leva a sobrecarga do ventrículo direito (VD), hipertrofia e dilatação, e eventualmente à insuficiência do VD e morte. A importância da progressão da insuficiência do VD no *outcome* dos doentes com HAPI é confirmada pelo impacto prognóstico da pressão auricular direita, índice cardíaco (IC) e PAP,⁸ os três principais parâmetros de função do VD. A adaptação inadequada da contractilidade miocárdica parece ser um dos primeiros eventos na progressão da insuficiência cardíaca num VD cronicamente em sobrecarga. Foram demonstradas em doentes com HAPI alterações nas vias adrenérgicas dos miócitos do VD, levando a

uma diminuição da contractilidade.⁴¹ A pós-carga continua a ser o principal determinante da insuficiência cardíaca em doentes com HAP e HPCTE, uma vez que a sua diminuição, como acontece após endarterectomia pulmonar ou na transplantação pulmonar,⁴² leva quase sempre a uma recuperação mantida da função do VD. As alterações hemodinâmicas e o prognóstico dos doentes com HAP estão relacionados com as interacções fisiopatológicas complexas entre a taxa de progressão (ou regressão) das alterações obstrutivas na microcirculação pulmonar e a resposta do VD em sobrecarga, que também podem ser influenciadas por factores genéticos.⁴³

7.1 Diagnóstico

O processo de avaliação de um doente com suspeita de HP requer uma série de investigações que pretendem confirmar o diagnóstico, clarificar o grupo clínico da HP e a etiologia específica dentro do grupo da HAP, e avaliar o compromisso funcional e hemodinâmico. Após descrição de cada exame, é apresentado um algoritmo diagnóstico (Figura 1). Uma vez que a HAP, e particularmente a HAPI, são diagnósticos de exclusão, este algoritmo pode ser útil como ponto de partida em qualquer caso de suspeita de HP.

7.1.1 Apresentação clínica

Os sintomas da HAP não são específicos e incluem a dispneia, cansaço, angina, síncope e distensão abdominal.⁴⁴ Só em casos muito avançados são referidos sintomas em repouso. Os sinais físicos da HAP incluem impulso paraesternal esquerdo, acentuação do componente pulmonar do segundo som cardíaco, sopro holossistólico de regurgitação tricúspide, sopro diastólico de insuficiência pulmonar e galope protodiastólico (S_3) do VD. O ingurgitamento jugular, hepatomegália, edema periférico, ascite e extremidades frias caracterizam doentes em estado mais avançado.⁴⁵ A auscultação pulmonar geralmente é normal. O exame objectivo pode também fornecer pistas quanto à causa da HP. A presença de telangiectasias, úlceras digitais e esclerodactilia apontam para escleroderma, enquanto crepitações inspiratórias apontam para doença pulmonar intersticial. Os estigmas de doença hepática tais como aranhas vasculares, atrofia testicular e eritema palmar devem ser considerados. Se for detectado hipocratismo digital na "HAPI", deve ser procurado um diagnóstico alternativo, como DCC ou DPOC.

7.1.2 Electrocardiograma

O ECG pode ser sugestivo ou favorável ao diagnóstico de HP, mostrando hipertrofia e sobrecarga do VD e dilatação da aurícula direita. A hipertrofia do VD no ECG está presente em 87% e o desvio direito do eixo cardíaco em 79% dos doentes com HAPI.⁴⁴ A ausência destes achados não exclui a presença de HP nem de anomalias hemodinâmicas graves. O ECG não tem sensibilidade (55%) nem especificidade (70%) suficientes para ser uma ferramenta de rastreio na detecção de HP significativa. As arritmias ventriculares são raras. As arritmias supraventriculares podem estar presentes em estados avançados, particularmente o *flutter* auricular, mas também a fibrilhação auricular, que invariavelmente levam a maior deterioração clínica.⁴⁶

7.1.3 Radiografia do tórax

A radiografia do tórax não é normal em 90% dos doentes com HAPI, na altura do diagnóstico.⁴⁴ Os achados incluem dilatação da

artéria central pulmonar, que contrasta com a oligoémia dos vasos sanguíneos periféricos. A dilatação da aurícula e ventrículo direitos pode ser visível em casos mais avançados. A radiografia do tórax permite que doenças pulmonares associadas moderadas a graves (grupo 3, Tabela 4) ou a hipertensão pulmonar venosa devida a doença cardíaca esquerda (grupo 2, Tabela 4) possam ser, de forma razoável, excluídas. De um modo geral, o grau de HP num dado doente não se correlaciona com a extensão dos achados radiográficos.

7.1.4 Provas de função respiratória e gasometria arterial

As provas de função respiratória e a gasometria arterial identificarão a contribuição das doenças subjacentes das vias aéreas ou do parênquima pulmonar. Os doentes com HAP geralmente têm uma capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono diminuída (tipicamente entre 40-80% do previsto) e uma redução ligeira a moderada dos volumes pulmonares. Pode ser também detectada a obstrução das vias aéreas periféricas. A tensão arterial de oxigénio é normal ou apenas ligeiramente inferior ao normal em repouso e a tensão arterial de dióxido de carbono está diminuída devido à hiperventilação alveolar. A DPOC como causa de HP hipóxica é diagnosticada com base na evidência de irreversibilidade da obstrução das vias aéreas, juntamente com aumento do volume residual, capacidade de difusão do monóxido de carbono reduzida e tensão arterial de dióxido de carbono normal ou aumentada. Uma diminuição no volume pulmonar associada a uma diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono pode indicar um diagnóstico de doença do interstício pulmonar. A gravidade do enfisema e da doença intersticial pulmonar podem ser avaliadas por tomografia computadorizada (TC) de alta resolução. Se houver suspeita clínica, a oximetria nocturna ou a polissonografia podem excluir a apneia/hipopneia obstrutiva do sono.

7.1.5 Ecocardiograma

A ecocardiografia transtorácica fornece inúmeras variáveis que se correlacionam com a hemodinâmica do coração direito, incluindo a PAP, pelo que deve ser sempre efectuado em caso de suspeita de HP.

A estimativa da PAP é baseada na velocidade máxima do jacto de regurgitação tricúspide. A equação de Bernoulli simplificada descreve a relação entre a velocidade de regurgitação tricúspide e o gradiente máximo de pressão de regurgitação tricúspide = $4 \times$ (velocidade de regurgitação tricúspide).² Esta equação permite estimar a PSAP, levando em conta a pressão da aurícula direita: PSAP = gradiente de pressão de regurgitação tricúspide + pressão auricular direita estimada. A pressão da aurícula direita pode ser estimada com base no diâmetro e variação respiratória da veia cava inferior, embora seja muitas vezes assumido um valor fixo de 5 ou 10 mmHg. Quando a velocidade de pico da regurgitação tricúspide é difícil de medir (regurgitação trivial/ligeira) o uso de contraste (p.ex. soro fisiológico agitado) aumenta significativamente o sinal *Doppler*, permitindo uma medição correcta. Também devem ser considerados potenciais gradientes sistólicos entre o VD e a AP. Teoricamente, o cálculo da PAP média a partir da PSAP é possível (PAP média = $0,61 \times$ PSAP + 2 mmHg).⁴⁷ Isto poderia permitir o uso de medições *Doppler*, aplicando a definição aceite de HP como PAP média \geq 25 mmHg. Infelizmente, apesar da forte correlação entre a velocidade de regurgitação tricúspide e o gradiente de pressão da regurgitação tricúspide, a estimativa da pressão gerada por *Doppler* pode ser imprecisa no doente individualmente. Em doentes com regurgitação

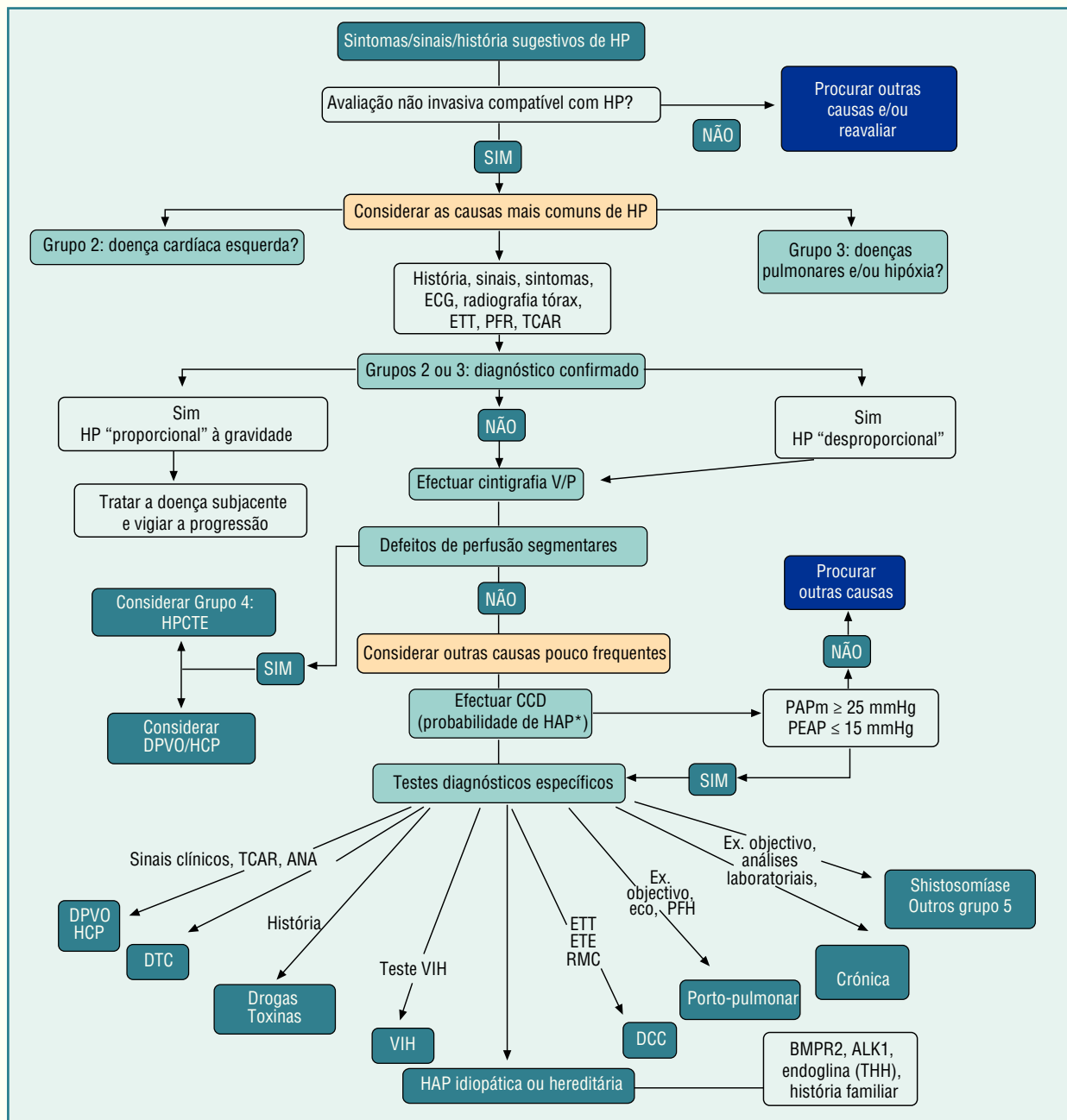


Figura 1 Algoritmo Diagnóstico. ALK-I = activin-receptor-like kinase; ANA = anticorpos anti-nucleares; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor 2; CCD = cateterização do coração direito; cintigrafia V/P = cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão; DCC = doença cardíaca congénita; DPVO = doença pulmonar veno-oclusiva; DTC = doença do tecido conjuntivo; eco = ecografia; ETE = ecocardiograma transesofágico; ETT = ecocardiograma transtorácico; Grupo = grupo clínico (Tabela 4); HAP = hipertensão arterial pulmonar; HCP = hemangiomatose capilar pulmonar; HP = hipertensão pulmonar; PAPm = pressão média da artéria pulmonar; PEAP = pressão de encravamento da artéria pulmonar; RMC = ressonância magnética cardíaca; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução; TFH = testes de função hepática; THH = telangiectasia hemorrágica hereditária; TFR = testes de função respiratória; VIH = vírus da imunodeficiência humana. *Ver também a Tabela 12.

tricúspide grave, a utilização da equação de Bernoulli simplificada pode levar à subestimação da PSAP. A sobre-estimação > 10 mmHg da PSAP é comum.⁴⁷ Assim, a HP não pode ser definida com exactidão por um valor limite de PSAP obtido através de Doppler.

Consequentemente, o cálculo da PAP baseado nas medições ecocardiográficas transtorácicas por Doppler não é adequado para o rastreio da HP ligeira e assintomática.

Uma abordagem alternativa ao diagnóstico ecocardiográfico da HP é baseada na comparação da velocidade de regurgitação tricúspide com valores obtidos numa população saudável. Idealmente, a influência da idade, sexo e massa corporal devem ser tomados em consideração.⁴⁸ Este método evita erros cumulativos mas está menos directamente relacionado com a definição hemodinâmica aceite para a HP como PAP média ≥ 25 mmHg.

A fiabilidade de vários valores limite para a velocidade de regurgitação tricúspide, usando a CCD como referência, foi avaliada em dois grandes estudos de *screening*. Um ensaio que avaliou a fiabilidade do *screening* prospectivo de doentes com esclerodermia baseado numa velocidade de regurgitação tricúspide > 2,5 m/s em doentes sintomáticos ou > 3,0 m/s independentemente dos sintomas, concluiu que 45% dos diagnósticos ecocardiográficos eram falsos positivos.² Em doentes sintomáticos (dispneia) com infecção por VIH, o critério para HP baseado na velocidade de regurgitação tricúspide > 2,5 ou 2,8 m/s, demonstrou ser falso positivo em 72% e 29%, respectivamente.⁴⁹

Outro ensaio seleccionou um gradiente de pressão de regurgitação tricúspide > 40 mmHg (velocidade de regurgitação tricúspide > 3,2 m/s), assumindo uma pressão da aurícula direita de 10 mmHg (correspondendo a uma PSAP > 50 mmHg) como valor limite para diagnóstico da HP.⁵⁰ Estes critérios foram recentemente aplicados prospectivamente em doentes com esclerose sistémica.⁵¹ O diagnóstico por *Doppler* foi confirmado nos 32 doentes que se submeteram a CCD. Tal como nos ensaios anteriores, o número de falsos negativos não pode ser avaliado.

Devem sempre ser consideradas outras variáveis ecocardiográficas que possam levantar ou reforçar a suspeita de HP independentemente da velocidade de regurgitação tricúspide. Nestas incluem-se um aumento da velocidade de regurgitação da válvula pulmonar e um tempo curto de aceleração da ejeção do VD na AP. O aumento das dimensões das cavidades cardíacas direitas, anomalias da forma e função do septo interventricular, aumento da espessura da parede do VD e dilatação do tronco da AP são achados também sugestivos de HP, mas tendem a ocorrer mais tarde no curso da doença. A sua sensibilidade é questionável.

Na *Tabela 9*, a *Task Force* sugere critérios arbitrários para detectar a presença de HP, baseados na velocidade máxima de regurgitação tricúspide e na PSAP calculada por *Doppler* em repouso (assumindo-se uma pressão auricular direita normal de 5 mmHg) e variáveis ecocardiográficas adicionais sugestivas de HP.

A ecocardiografia pode ser útil na detecção da causa da HP suspeita ou confirmada. Os exames bi-dimensionais, com *Doppler* e contraste podem ser utilizados para identificar DCCs. A presença de um fluxo pulmonar elevado detectado por *Doppler* pulsado na ausência de *shunt* detectável, ou dilatação significativa da AP proximal na presença de HP apenas moderada, pode indicar a realização de um exame transesofágico com contraste ou uma ressonância magnética cardíaca para excluir uma comunicação inter-auricular (CIA) do tipo *Sinus venosus* ou retorno venoso pulmonar anómalo. Quando há suspeita de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) os sinais típicos do eco-*Doppler* devem ser avaliados mesmo que a sua acuidade seja considerada baixa e um CCD pode estar indicado em circunstâncias específicas (ver secção 9.1).

A utilidade prática e clínica do eco-*Doppler* de esforço na identificação de casos de HP se apenas durante o exercício é questionável devido à falta de dados prospectivos que a confirmem.⁵²

7.1.6 Cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão

A cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão deve ser efectuada em doentes com HP para verificar a presença de HPCTE potencialmente tratável. A cintigrafia de ventilação/perfusão continua a ser o exame preferencial para a HPCTE devido à sua maior sensibilidade em relação à TC.⁵³ Uma cintigrafia normal ou de baixa probabilidade exclui a

Tabela 9 Critérios arbitrários para estimar a presença de HP baseados na velocidade máxima de regurgitação tricúspide, na PSAP em repouso calculada por *Doppler* (assumindo uma PAD de 5 mmHg) e em variáveis ecocardiográficas adicionais sugestivas de HP

	Classe ^a	Nível ^b
Diagnóstico ecocardiográfico: HP improvável		
Velocidade de regurgitação tricúspide ≤ 2,8 m/s, PSAP ≤ 36 mmHg, sem variáveis ecocardiográficas adicionais sugestivas de HP	I	B
Diagnóstico ecocardiográfico: HP possível		
Velocidade de regurgitação tricúspide ≤ 2,8 m/s, PSAP ≤ 36 mmHg, mas presença de outras variáveis ecocardiográficas sugestivas de HP	Ila	C
Tricúspide entre 2,9 e 3,4 m/s, PSAP entre 37 e 50 mmHg, com ou sem variáveis ecocardiográficas adicionais sugestivas de HP	Ila	C
Diagnóstico ecocardiográfico: HP provável		
Velocidade de regurgitação tricúspide > 3,4 m/s, PSAP > 50 mmHg, com ou sem variáveis ecocardiográficas adicionais sugestivas de HP	I	B
Ecocardiografia com <i>Doppler</i> em exercício não é recomendada para rastreio de HP	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

HPCTE com uma sensibilidade de 90-100% e uma especificidade de 94-100%. Enquanto que na HAP a cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão pode ser normal, pode também mostrar pequenos defeitos de perfusão periféricos e não segmentares. A TC com contraste pode ser utilizada como investigação complementar mas não substitui a cintigrafia de ventilação/perfusão ou a angiografia pulmonar convencional. No entanto, uma limitação deriva do facto de também serem detectados defeitos de perfusão discordantes na DPVO.

7.1.7 Tomografia computadorizada da alta resolução, tomografia computadorizada com contraste e angiografia pulmonar

A TC de alta resolução providencia uma visão detalhada do parênquima pulmonar e facilita o diagnóstico de doença pulmonar intersticial e enfisema. A TC de alta resolução pode ser muito útil quando há uma suspeita clínica de DPVO. Alterações características de edema intersticial com opacificação central difusa em vidro despolido e espessamento dos septos interlobulares sugerem a DPVO; os achados adicionais podem incluir adenopatias e derrame pleural.⁵⁴ A hemangiomasose capilar pulmonar é sugerida por espessamento bilateral difuso dos septos interlobulares e pela presença de pequenas opacidades nodulares centro-lobulares pouco circunscritas.

A angiografia por TC com contraste da AP é útil para determinar se há evidência de HPCTE acessível cirurgicamente acessível. Pode delinear os achados angiográficos típicos na HPCTE como a obstrução completa, bandas e redes e irregularidades da íntima de maneira tão exacta e fiável como a angiografia de subtracção digital.^{55,56} Com esta técnica, colaterais das artérias brônquicas podem ser identificados.

A angiografia pulmonar convencional ainda é necessária em muitos centros no *work-up* da HPCTE, para identificar doentes que possam beneficiar da EAP.²² A angiografia pode ser efectuada em segurança por equipas experientes em doentes com HP grave utilizando meios de contraste modernos e injeções selectivas. A angiografia também pode ser útil na avaliação de possíveis vasculites ou malformações arteriovenosas pulmonares.

7.1.8 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca providencia uma avaliação directa do tamanho, morfologia e função do VD e permite uma avaliação não invasiva do fluxo sanguíneo, incluindo o volume sistólico, DC, distensibilidade da AP e massa do VD.⁵⁷ Os dados obtidos pela ressonância magnética cardíaca podem ser utilizados para avaliar a hemodinâmica do coração direito, particularmente para finalidades de *follow-up*. Um volume sistólico diminuído, um volume telediastólico do VD aumentado e um volume telediastólico do VE diminuído basais estão associados a mau prognóstico. Dentro da tríade de sinais prognósticos, o aumento de volume telediastólico do VD pode ser o marcador mais apropriado de insuficiência do VD no *follow-up*.⁵⁸

7.1.9 Análises laboratoriais e imunologia

A todos os doentes é requerido um hemograma, rotinas de bioquímica e testes de função tiroideia, assim como outras análises sanguíneas. Os testes serológicos são importantes para detectar doenças subjacentes como DTC, infecção a VIH e hepatites. Até 40% dos doentes com HAPI têm anticorpos anti-nucleares elevados, geralmente em título baixo (1:80).⁵⁹ A esclerose sistémica é a DTC mais importante a excluir porque tem uma elevada prevalência de HAP. Os anticorpos anti-centrómero são tipicamente positivos na esclerodermia limitada, assim como outros anticorpos anti-nucleares, incluindo dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To, e UI-RNP. Na esclerodermia difusa, U3-RNP é tipicamente positivo. Em doentes com lúpus eritematoso sistémico, podem encontrar-se anticorpos anti-cardiolipina. Na HPCTE deve ser efectuada o *screening* de trombofilia incluindo anticorpos anti-fosfolípidos, anticoagulante lúpico e anticorpos anti-cardiolipina. O teste do VIH é mandatório. Até 2% dos doentes com doença hepática irão manifestar HAP, pelo que devem ser efectuados testes de função hepática e serologia das hepatites. A doença tiroideia é comum na HAP e deve sempre ser considerada, especialmente se há mudanças abruptas no curso clínico.⁶⁰

7.1.10 Ecografia abdominal

A cirrose hepática e/ou a hipertensão portal podem ser excluídas com segurança pela ecografia abdominal. A utilização de agentes de contraste e a adição de exame *Doppler* a cores podem aumentar a precisão diagnóstica.⁶¹ A hipertensão portal pode ser confirmada pela detecção de um gradiente aumentado entre a pressão da veia hepática livre e ocluída (encravamento) na altura do CCD.⁶²

7.1.11 Cateterização cardíaca direita e vaso-reactividade

O CCD é necessário para confirmar o diagnóstico da HAP, para avaliar a gravidade da disfunção hemodinâmica e para testar a vaso-reactividade da circulação pulmonar. Quando efectuada em centros com experiência, os procedimentos de CCD têm baixas taxas de morbilidade (1,1%) e mortalidade (0,055%).⁶³ Durante a CCD devem ser registadas as seguintes variáveis: PAP (sistólica, diastólica e média), pressão da aurícula direita, PEAP e pressão do VD. O DC deve

ser medido em triplicado, de preferência por termodiluição ou pelo método de Fick, se o consumo de oxigénio for avaliado. O método de Fick é obrigatório na presença de um *shunt* sistémico-pulmonar. A saturação de oxigénio do sangue arterial sistémico, da veia cava superior e da AP devem também ser determinadas. Estes valores são necessários para o cálculo da RVP. O registo adequado da PEAP é necessário para o diagnóstico diferencial de HP devida a doença cardíaca esquerda. Em casos raros, a cateterização do coração esquerdo pode ser necessária para a avaliação directa da pressão telediastólica do VE. Uma PEAP > 15 mmHg exclui o diagnóstico de HAP pré-capilar. Um dos diagnósticos diferenciais mais desafiantes com a HAP é a insuficiência cardíaca com fracção de ejeção do VE normal e disfunção diastólica (ver também secção 9.1).⁶⁴ Nesta população, a PEAP pode estar ligeiramente elevada ou no limite superior do normal em repouso. A medição hemodinâmica em esforço ou um “*fluid challenge*” podem mostrar um aumento desproporcionado da PEAP, embora a relevância deste achado não esteja ainda esclarecida. A angiografia coronária pode ser necessária na presença de factores de risco para doença coronária e angor ou no caso de entrada em lista para duplo transplante de pulmão ou EAP em doentes com HPCTE.

Na HAP o teste de vaso-reactividade deve ser efectuada quando do CCD diagnóstica para identificar doentes que possam beneficiar de terapêutica a longo prazo com bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) (ver também secção 7.3.3).^{65,66} O teste de vaso-reactividade só deve ser efectuada com fármacos de curta acção, seguros, fáceis de administrar e sem efeitos sistémicos (ou muito limitados). Actualmente, o agente mais utilizado no teste agudo é o ON (Tabela 9);⁶⁶ mas pode utilizar-se como alternativa, baseando-se em experiência prévias,^{65,67,68} o epoprostenol intravenoso (e.v.) ou a adenosina e.v.(mas com risco de efeitos vasodilatadores sistémicos) (Tabela 10).

O iloprost inalado e o sildenafil oral podem estar associados a efeitos vasodilatadores significativos. Os seus papéis na previsão da resposta ao tratamento com BCC ainda não foram demonstrados. Devido ao risco de complicações potencialmente fatais, a utilização de BCCs orais ou e.v. no teste agudo é desencorajada. Uma resposta aguda positiva é definida como uma redução da PAP média ≥ 10 mmHg para chegar a um valor absoluto de PAP média ≤ 40 mmHg com um DC aumentado ou inalterado.⁶⁶ Apenas ~10% dos doentes com HAPI irão preencher estes critérios. Os doentes com uma resposta aguda positiva têm uma grande probabilidade de mostrar uma resposta sustentada ao tratamento de longo prazo com doses elevadas de BCCs e são os únicos doentes que podem, com segurança, ser tratados com este tipo de terapêutica. Cerca de metade dos doentes com HAPI e resposta aguda positiva têm também uma resposta positiva a longo prazo aos BCCs⁶⁶ e apenas nestes casos é justificada a continuação dos BCC como monoterapia. A utilidade dos testes de vaso-reactividade aguda e do tratamento a longo prazo com BCCs em doentes com outros tipos de HAP, como a HAP hereditária, associada a DTC e a infecção VIH é menos clara que na HAPI. No entanto, os especialistas recomendam a realização de estudos de vaso-reactividade aguda nestes doentes e a avaliação de uma resposta de longo prazo aos BCCs naqueles em que o teste é positivo. Não há dados disponíveis sobre a utilidade da terapêutica de longo prazo com BCCs em doentes com HP associada a DCC e portanto a utilidade de realizar testes de vaso-reactividade nestes doentes é controversa. Os estudos de vaso-reactividade aguda para identificar doentes com

Tabela 10 Via de administração, semi-vida, limites de dose, aumentos e duração da administração para os agentes utilizados mais frequentemente nos testes de vaso-reactividade pulmonar

Agente	Via	Semi-vida	Limites de dose ^a	Aumentos ^b	Duração ^c
Epoprostenol	Intravenosa	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosina	Intravenosa	5-10 s	50-350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Óxido nítrico	Inalatória	15-30 s	10-20 p.p.m.	–	5 min ^d

^aDoses sugeridas como inicial e máxima tolerada (a dose máxima é limitada por efeitos secundários como hipotensão, cefaleias, rash cutâneo, etc).

^bAumento de dose em cada passo.

^cDuração da administração em cada passo.

^dPara o ON, é sugerido um único passo dentro do limite de dose.

resposta favorável à terapêutica de longo prazo com BCCs não são recomendados para os grupos clínicos 2, 3, 4 e 5 (Tabela 4).

As recomendações para a CCD e testes de vaso-reactividade estão resumidas na Tabela 11.

7.1.12 Algoritmo diagnóstico

O algoritmo diagnóstico é mostrado na Figura 1: o processo diagnóstico começa com a identificação dos grupos clínicos mais comuns de HP (grupo 2 – doença cardíaca esquerda e grupo 3 – doenças pulmonares), de seguida distingue o grupo 3 – HPCTE e finalmente faz o diagnóstico e reconhece os diferentes tipos no grupo 1 – HAP e as doenças raras no grupo 5.

A HAP deve ser considerada no diagnóstico diferencial da dispneia de esforço, síncope, angina e/ou limitação progressiva da capacidade de exercício, particularmente em doentes sem factores de risco aparentes, sintomas ou sinais de doenças cardiovasculares ou respiratórias frequentes. Uma atenção especial deve ser dirigida aos doentes com doenças associadas e/ou factores de risco para o desenvolvimento de HAP, como história familiar, DTC, DCC, infecção a VIH, hipertensão portal, anemia hemolítica ou história de toma de drogas ou toxinas que induzam a HAP (Tabela 8). Na prática clínica quotidiana, este grau de atenção pode ser baixo. Mais frequentemente a HP é encontrada inesperadamente num exame ecocardiográfico transtorácico, pedido por outra indicação.

Se a avaliação não invasiva for compatível com a HP, a história clínica, sintomas, sinais, ECG, radiografia do tórax, ecocardiograma transtorácico, testes de função respiratória (incluindo oximetria nocturna se necessário) e TC torácica de alta resolução são requeridos para identificar a presença do grupo 2 – doença cardíaca esquerda, ou grupo 3 – doenças pulmonares. Se estes grupos não são encontrados ou se a HP parece “desproporcional” em relação à sua gravidade, devem ser procuradas causas menos comuns de HP. A cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão deve ser considerada. Se uma cintigrafia pulmonar mostrar múltiplos defeitos de perfusão segmentares, deve suspeitar-se de doença do grupo 4 – HPCTE. O diagnóstico final de HPCTE (e a avaliação de elegibilidade para EAP) irá requerer uma angiografia pulmonar por TC, CCD e angiografia pulmonar selectiva. A TC pode também mostrar sinais sugestivos do grupo 1’ – DPVO. Se a cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão é normal ou mostra apenas defeitos de perfusão dispersos e subsegmentares, é feito um diagnóstico presumptivo do grupo 1 – HAP – ou das doenças raras do grupo 5. Na Tabela 12 é mostrado o tipo de abordagem adicional de acordo com a probabilidade de HAP, incluindo indicações para CCD. Exames específicos de diagnóstico

Tabela 11 Recomendações para a cateterismo cardíaco direito (A) e testes de vaso-reactividade pulmonar (B)

	Classe ^a	Nível ^b
A		
O CCD está indicado em todos os doentes com HAP para confirmação do diagnóstico, avaliação da gravidade e quando é considerada uma terapêutica com um agente específico para a HAP	I	C
O CCD deve ser efectuado para confirmar a eficácia da terapêutica específica para a HAP	IIa	C
O CCD deve ser efectuado para confirmação da deterioração clínica e como avaliação basal para a comparação do efeito de estratificação terapêutica e/ou terapêutica combinada	IIa	C
B		
Os testes de vaso-reactividade estão indicados em doentes com HAPI, HAP hereditária e HAP associada ao uso de anorexígenos, para avaliar doentes que possam vir a ser tratados com altas doses de BCCs	I	C
Uma resposta positiva aos testes de vaso-reactividade é definida como uma redução na PAP média ≥ 10 mmHg, alcançando um valor absoluto de PAP média ≤ 40 mmHg com um DC normal ou elevado	I	C
Os testes de vaso-reactividade só devem ser efectuados em centros de referência	IIa	C
Os testes de vaso-reactividade devem ser efectuados com óxido nítrico como vasodilatador	IIa	C
Os testes de vaso-reactividade podem ser efectuados noutros tipos de HAP	IIb	C
Os testes de vaso-reactividade podem ser efectuados utilizando epoprostenol e.v. ou adenosina e.v.	IIb	C
A utilização de um BCC e.v. ou per os num teste de vaso-reactividade aguda não é recomendada	III	C
Os testes de vaso-reactividade para avaliar doentes que possam ser tratados em segurança com altas doses de BCCs não são recomendados em doentes com HP de outro grupo (grupos 2, 3, 4 e 5)	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

Tabela 12 Probabilidade de diagnóstico de HAP e abordagem sugerida de acordo com o diagnóstico ecocardiográfico de HP (Tabela 9), sintomas, e informações clínicas adicionais

Baixa probabilidade para diagnóstico de HAP	Classe ^a	Nível ^b
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP improvável”, sem sintomas: não é recomendada investigação adicional	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP improvável”, presença de sintomas e doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: recomendada vigilância ecocardiográfica	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP improvável”, presença de sintomas e ausência de doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: recomendada avaliação de outras causas para os sintomas	I	C
Probabilidade intermédia para HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP possível”, sem sintomas nem doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: recomendada vigilância ecocardiográfica	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP possível”, presença de sintomas e doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: pode ser considerado CCD	IIb	C
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP possível”, presença de sintomas e ausência de doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: reconsiderar diagnóstico alternativo e vigilância ecocardiográfica. Se os sintomas são pelo menos moderados, pode ser considerado CCD	IIb	C
Elevada probabilidade para HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP provável”, com sintomas e presença ou ausência de doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: está recomendado CCD	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de “HP provável”, sem sintomas, com presença ou ausência de doenças associadas ou factores de risco para o grupo I: deve ser considerado CC	IIa	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

adicionais incluindo testes hematológicos, bioquímicos, imunológicos e serológicos, e ecografia contribuirão para a acuidade diagnóstica. A biópsia pulmonar por toracotomia ou toracoscopia está associada a um risco substancial de morbidade e mortalidade. Devido à baixa probabilidade de alterar o diagnóstico e o tratamento, a biópsia pulmonar por rotina é desencorajada nos doentes com HAP.

As recomendações da estratégia diagnóstica estão resumidas na Tabela 13.

7.2 Avaliação da gravidade

A avaliação da gravidade de doentes com HAP tem lugar entre a marcha diagnóstica e a estratégia terapêutica. A avaliação clínica do

Tabela 13 Recomendações para uma estratégia diagnóstica

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
A cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão está recomendada em doentes com HP não explicada de modo a excluir a HPCTE	I	C
A angiografia por TC com contraste das artérias pulmonares está indicada na abordagem diagnóstica de doentes com HPCTE	I	C
Está indicada a realização de análises hematológicas, bioquímica, imunológicas e de função tiroideia a todos os doentes com HAP, de modo a identificar a doença associada específica	I	C
A ecografia abdominal está indicada para o rastreio da hipertensão portal	I	C
A TC de alta resolução deve ser considerada em todos os doentes com HP	IIa	C
A angiografia pulmonar convencional deve ser considerada na abordagem diagnóstica de doentes com HPCTE	IIa	C
A biópsia em campo aberto ou toracoscópica não está recomendada em doentes com HAP	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

doente tem um papel muito importante na escolha do tratamento inicial, na avaliação da resposta e na possível estratificação terapêutica, se necessária.

7.2.1 Parâmetros clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos

A avaliação clínica e hemodinâmica contém importantes informações de prognóstico que podem orientar a abordagem clínica. Estes dados são derivados de coortes de doentes e podem não reflectir com precisão o prognóstico dos doentes. O prognóstico é significativamente afectado pela etiologia da HAP.⁶⁹

Apesar da grande variação entre observadores na avaliação, a classe funcional da organização mundial de saúde (WHO-FC) (Tabela 14) mantém-se um potente predictor da sobrevida. Em doentes não tratados com HAPI ou HAP hereditária, dados históricos mostraram uma sobrevida mediana de 6 meses para a WHO-FC IV, 2,5 anos para a WHO-FC III e 6 anos para as WHO-FC I e II.⁸ Os extremos etários (< 14 anos ou > 65 anos), redução na capacidade de exercício, síncope, hemoptises e sinais de falência do VD também condicionam mau prognóstico na HAPI.

A ecocardiografia fornece muitos índices, e aqueles com o melhor valor prognóstico, identificados por análise multivariada, são o derrame pericárdico,^{70,71} área indexada da aurícula direita,⁷¹ índice de excentricidade do VE,⁷¹ e índice *Doppler* do VD.^{72,73} A PSAP estimada, calculada a partir da velocidade do jacto de regurgitação tricúspide não tem significado prognóstico.⁷¹ A excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) parece ter valor prognóstico.⁷⁴

Os valores hemodinâmicos em repouso medidos por CCD predizem o prognóstico.⁸ Estes incluem a saturação de oxigénio na AP, pressão da aurícula direita, DC, RVP e uma resposta vaso-reactiva marcada. A PAP é também prognóstica mas menos fidedigna porque pode diminuir nos estádios finais da doença à medida que se estabelece a falência do VD. Alguns estudos sugerem que uma

Tabela 14 Classificação funcional da hipertensão pulmonar, baseada na classificação funcional da New York Heart Association, modificada de acordo com a WHO 199876

Classe I	Doentes com hipertensão pulmonar mas sem limitação da actividade física daí resultante. A actividade física normal não causa dispneia ou cansaço, dor torácica ou síncope.
Classe II	Doentes com hipertensão pulmonar com limitação ligeira da actividade física. Sem sintomas em repouso. A actividade física normal causa dispneia ou cansaço, dor torácica ou síncope.
Classe III	Doentes com hipertensão pulmonar que resulta numa marcada limitação da actividade física. Sem sintomas em repouso. Uma actividade física inferior à normal causa dispneia, cansaço, dor torácica ou síncope.
Classe IV	Doentes com hipertensão pulmonar incapazes de efectuar qualquer actividade física sem sintomas. Estes doentes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. A dispneia e/ou cansaço podem estar presentes em repouso. Os sintomas são agravados com qualquer actividade física.

baixa saturação arterial de oxigénio, baixa pressão arterial sistólica e aumento da frequência cardíaca acarretam um pior prognóstico.⁷⁵

A pressão auricular direita, o IC e a PAP média foram incorporados numa fórmula de predição prognóstica.⁸ Não é claro se esta fórmula é aplicável à prática clínica actual.

7.2.2 Capacidade de exercício

Para uma avaliação objectiva da capacidade de exercício, o teste de marcha dos 6 minutos (T6MM) e os testes cardiopulmonares em esforço são utilizados frequentemente nos doentes com HAP.

O T6MM é tecnicamente simples, barato, reproduzível e bem padronizado.⁷⁷ Para além da distância percorrida, a dispneia de esforço (escala de Borg) e a saturação arterial de oxigénio avaliada por oximetria são registados. Distâncias percorridas < 332 m⁷⁸ ou < 250 m⁷⁹ e dessaturação de O₂ > 10%⁸⁰ apontam para pior prognóstico na HAP. Com respeito aos efeitos terapêuticos, valores absolutos > 380 m após 3 meses de epoprostenol e.v. correlacionam-se com um aumento da sobrevida nos doentes com HAPI, mas não o aumento a partir do valor de base.⁷⁹ O aumento da distância percorrida no T6MM tem permanecido o *endpoint* primário na maioria dos ECAs de referência sobre a HAP. O teste não está suficientemente validado em subgrupos de HAP e é influenciado (mas não corrigido para) pelo peso corporal, sexo, altura, idade e motivação do doente.⁷⁷

No teste de esforço cardiopulmonar as trocas gasosas e a ventilação são registadas continuamente, à medida que o esforço aumenta. Na HAP, a captação de O₂ no limiar anaeróbico e o exercício máximo estão diminuídos consoante a gravidade da doença, assim como a taxa de esforço máxima, a frequência cardíaca máxima, a oximetria de pulso e a eficácia ventilatória.⁸¹ Na sequência de uma análise multivariada de parâmetros clínicos, hemodinâmicos e de exercício, o consumo máximo de O₂ (< 10,4 mL O₂/kg/min) e pressão arterial sistólica máxima (< 120 mmHg) foram preditores independentes de pior prognóstico em doentes com HAPI.⁷⁵

Embora os resultados de ambos os métodos se correlacionem com a HAP, as provas de esforço cardiopulmonares não confirmaram as melhorias observadas com o T6MM em ECAs.^{82,83} Embora a falta de padronização e a experiência insuficiente na realização de provas de esforço cardiopulmonares foram identificadas como as principais razões para explicar esta discrepância.⁸¹ O T6MM continua a ser o único *endpoint* relativo ao exercício aceite pela *Food and Drug Administration* e *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, para avaliar o efeito terapêutico na HAP. Apesar das recomendações detalhadas,^{84,85} ainda não existe uma padronização aceite para a aquisição e análise de dados dos testes de esforço cardiopulmonares na HAP.

7.2.3 Marcadores bioquímicos (sugestão mudar sempre para BNP e NT-proBNP)

Os marcadores bioquímicos surgiram na última década como uma ferramenta atractiva e não invasiva para avaliação e monitorização da disfunção do VD em doentes com HP.

O ácido úrico sérico é um marcador de disfunção do metabolismo oxidativo do tecido isquémico periférico. Observou-se que a hiperuricémia se associa a uma diminuição da sobrevida em doentes com HAPI.⁸⁶ Contudo, o alopurinol é frequentemente prescrito a doentes com HAP, e os diuréticos influenciam o seu nível plasmático, diminuindo o valor da monitorização clínica baseada nos níveis de ácido úrico.

O péptido natriurético auricular e o péptido natriurético cerebral (BNP) partilham propriedades fisiológicas semelhantes. Ambos induzem vasodilatação e natriurese e são libertados pelo miocárdio em resposta à tensão das paredes. O interesse na aplicação clínica dos péptidos natriuréticos na monitorização da insuficiência do VD devido à HP crónica tem-se centrado no BNP.

O passo final da síntese do BNP consiste num precursor de elevado peso molecular, proBNP, clivado no N-segmento terminal biologicamente inactivo (NT-proBNP) e no próprio BNP de baixo peso molecular. O NT-proBNP é mais estável e tem uma semi-vida mais longa no sangue circulante e após recolha de amostra. A insuficiência VD é a principal causa de morte na HAP, e os níveis de BNP/NT-proBNP reflectem a gravidade da disfunção do VD. Nagaya *et al.*⁸⁷ demonstraram que o valor mediano de base do BNP (150 pg/mL) distinguia doentes com bom ou mau prognóstico. Em 49 de 60 doentes, a medição do BNP foi repetida após 3 meses de terapêutica dirigida e novamente o nível supra-terapêutico (> 180 pg/mL) associou-se a pior prognóstico a longo prazo. O BNP plasmático diminuiu significativamente em sobreviventes mas aumentou em não sobreviventes apesar do tratamento. Num ensaio envolvendo 68 doentes com HAP associada a esclerodermia, valores de NT-proBNP abaixo de um valor mediano de 553 pg/mL associaram-se a um aumento da sobrevida aos 6 meses e a 1 ano.⁸⁸ Utilizando a análise ROC (*receiver operating characteristic*), um *cut-off* de NT-proBNP de 1400 pg/mL foi preditivo do *outcome* aos 3 anos em 55 doentes com HP grave pré-capilar.⁸⁹ Níveis séricos de NT-proBNP abaixo dos 1400 pg/mL pareceu particularmente útil na identificação de doentes com bom prognóstico, que não necessitariam de estratificação terapêutica a curto prazo, o que foi confirmado independentemente.⁹⁰ São ainda necessários maiores ensaios de *outcome* para verificar os valores *cut-off* sugeridos para o NT-proBNP.

Um aumento nos níveis plasmáticos de NT-proBNP no seguimento tem sido associado a um pior prognóstico.⁸⁸ Vários ensaios recentes que avaliam novos fármacos para a HAP ou HPCTE relataram

uma diminuição significativa do NT-proBNP nos doentes tratados activamente versus placebo.

Níveis plasmáticos elevados de troponina T e troponina I cardíacas são marcadores específicos bem estabelecidos de lesão miocárdica e são indicadores de prognóstico nas síndromes coronárias agudas e na embolia pulmonar aguda. Uma troponina T elevada foi um predictor independente de desfecho fatal durante 2 anos de seguimento num único ensaio de 51 doentes com HAP e 5 com HPCTE.⁹¹ Nalguns doentes a troponina T desapareceu do plasma temporária ou permanentemente após início de tratamento. O valor da monitorização da troponina T nos doentes com HP ainda necessita confirmação em estudos futuros. Outros marcadores biológicos estão actualmente sob investigação.^{92,93}

Concluindo, vários biomarcadores circulantes conferem informações prognósticas em doentes com HAP, mas o seu valor na prática clínica ainda não foi estabelecido.

Os níveis plasmáticos de BNP/NT-proBNP devem ser recomendados para a estratificação de risco inicial e podem ser considerados na monitorização dos efeitos terapêuticos, tendo em vista as suas implicações prognósticas. Valores de BNP/NT-proBNP baixos e estáveis ou a diminuir podem ser um marcador útil de controlo da doença na HAP.

7.2.4 Avaliação abrangente do prognóstico

A avaliação regular dos doentes com HAP deve focar variáveis com importância prognóstica estabelecida, como as acima mencionadas. As decisões terapêuticas devem ser baseadas em parâmetros que reflectam os sintomas e a capacidade de exercício e que sejam relevantes em termos de predição prognóstica. Nem todos os parâmetros repetidamente obtidos nos doentes com HAP são igualmente adequados para avaliar a gravidade da doença. Por exemplo, a PAP é medida numa base regular, por CCD ou por ecocardiograma. O valor da PAP correlaciona-se fracamente com os sintomas e o *outcome*, uma vez que é determinada não só pelo grau de elevação da RVP mas também pela *performance* do VD. Portanto, a PAP por si só não deve ser utilizada na decisão terapêutica.

A *Tabela 15* mostra vários parâmetros de importância prognóstica conhecida que são amplamente utilizados como ferramentas de seguimento. Nem todos os parâmetros necessitam de ser avaliados em cada visita (*Tabela 16*), todavia para obter um bom panorama é importante olhar para um painel de dados obtidos a partir da avaliação clínica, testes de exercício, marcadores bioquímicos e avaliações hemodinâmicas e ecocardiográficas. É essencial não confiar apenas num único parâmetro porque várias avaliações podem mostrar resultados divergentes. Para além do mais, não há valores limite claros que permitam, para cada parâmetro, separar doentes em classes prognósticas. Na *Tabela 15*, os doentes com melhor ou pior prognóstico estão separados por um grupo intermédio, para o qual a predição prognóstica é mais difícil. Nesses casos, factores adicionais não incluídos na *Tabela 15* devem ser considerados, como a idade, a etiologia e as co-morbilidades.

7.2.5 Definição do estado clínico do doente

Baseando-nos nos achados clínicos invasivos e não invasivos, o estado clínico de um doente pode ser definido como estável e satisfatório, estável mas insatisfatório, instável e em deterioração:

Estável e satisfatório – doentes neste estado clínico devem cumprir a maioria dos parâmetros listados na coluna de “melhor prognóstico” da *Tabela 15*. Em particular, caracteriza-se pela ausência de sinais clínicos de insuficiência do VD,⁷⁹ WHO-FC estável I ou II sem síncope, uma distância aos 6 minutos de marcha > 500 m^{79,95} dependendo do doente em particular, um pico de VO₂ > 15 mL/min/kg,^{75,96} níveis plasmáticos de BNP/NT-proBNP normais ou quase normais,^{87,89} ausência de derrame pericárdico,⁷¹ TAPSE > 2,0 cm,⁷⁴ pressão auricular direita < 8 mmHg e IC > 2,5 L/min/m².^{2,8,79,95,97,98}

Estável e insatisfatório – embora estável, não atingiu o estado que tanto o doente como o médico considerariam desejável. Alguns dos limites descritos para uma situação estável e satisfatória e incluídos na primeira coluna da *Tabela 15* não são cumpridos. Estes doentes requerem uma reavaliação e ponderação sobre tratamentos adicionais ou diferentes após uma avaliação geral no centro de referência (ver alínea específica para a definição).

Tabela 15 Parâmetros com importância estabelecida para avaliar a gravidade, estabilidade e prognóstico da doença na HAP (adaptado de McLaughlin e McGoon⁹⁴)

Melhor prognóstico	Determinantes do prognóstico	Pior prognóstico
Não	Evidência clínica de falência do VD	Sim
Lenta	Taxa de progressão dos sintomas	Rápida
Não	Síncope	Sim
I, II	WHO-FC	IV
Mais longo (> 500 m) ^a	T6MM	Mais curto (< 300 m)
Pico de consumo de O ₂ > 15 mL/min/kg	Testes cardio-pulmonares em exercício	Pico de consumo de O ₂ < 12 mL/min/kg
Normal ou perto do normal	Níveis plasmáticos de BNP/NT-proBNP	Muito elevado e a subir
Sem derrame pericárdico TAPSE ^b > 2,0 cm	Achados ecocardiográficos ^b	Derrame pericárdico TAPSE ^b < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5L/min/m ²	Hemodinâmica	PAD > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 L/min/m ²

^aDepende da idade.

^bForam seleccionados a TAPSE e o derrame pericárdico porque podem ser mensuráveis na maioria dos doentes.

BNP = péptido natriurético cerebral; IC = índice cardíaco; PAD = pressão na aurícula direita; T6MM = teste dos 6 minutos de marcha; TAPSE = excursão sistólica do plano do anel tricúspide; WHO-FC = classes funcionais da OMS.

Tabela 16 Avaliação e calendarização do seguimento clínico sugeridas para doentes com HAP

	Basal (antes de iniciar tratamento)	Cada 3-6 meses ^a	3-4 meses após início ou alteração terapêutica	Em caso de progressão clínica
Avaliação clínica OMS-FC ECG	✓	✓	✓	✓
T6MM ^b	✓	✓	✓	✓
Testes cardiopulmonares em exercício ^b	✓		✓	✓
BNP/ NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Ecocardiograma	✓		✓	✓
CCD	✓ ^c		✓ ^d	✓ ^d

^aOs intervalos devem ser ajustados às necessidades individuais de cada doente.

^bGeralmente é efectuado um dos dois testes em exercício.

^cÉ recomendado (Tabela 11A).

^dDeve ser realizado (Tabela 11A).

BNP = péptido natriurético cerebral; CCD = cateterização cardíaca direita; ECG = electrocardiograma; OMS-CF = classe funcional da OMS; T6MM= teste dos 6 minutos de marcha.

Instável e em deterioração – o doente nesta situação cumpre a maior parte dos parâmetros listados na coluna de “pior prognóstico” da Tabela 15. Em particular, caracteriza-se pela evidência de progressão dos sinais e sintomas de insuficiência VD, degradação da WHO-FC, p. ex. de II para III ou de III para IV, uma distância aos 6 minutos de marcha < 300 m,^{79,95} um pico de VO₂ < 12 mL/min/kg,⁷⁵ subida dos níveis plasmáticos de BNP/NT-próBNP,^{87,89} evidência de derrame pericárdico,⁷¹ TAPSE < 1,5 cm,⁷⁴ pressão na aurícula direita > 15 mmHg e a aumentar ou um IC < 2,0 L/min/m² e a diminuir.^{8,79,95,97,98} Os sinais clínicos de alarme são o aumento dos edemas e/ou necessidade de escalar a terapêutica diurética, angina de novo ou aumento da sua frequência/gravidade, que pode ser um sinal de deterioração da função do VD, e síncope de novo ou aumento da sua frequência, que é na maioria das vezes um sinal de prognóstico grave e requer atenção imediata uma vez que prevê uma insuficiência cardíaca de baixo débito. As arritmias supraventriculares podem ser observadas neste contexto e contribuem para a deterioração clínica.

7.2.6 Objectivos terapêuticos e estratégia de seguimento (ver também secção 7.3.7 e Tabela 22)

Os objectivos terapêuticos para os doentes com HAP que podem ser considerados, são os listados na definição de estado clínico “estável e satisfatório” e na coluna de “melhor prognóstico” da Tabela 15.

Os valores alvo e objectivos terapêuticos devem ser ajustados de forma individual. Por exemplo, um T6MM > 400 m é geralmente considerado aceitável em doentes com HAP. Os doentes mais jovens são muitas vezes capazes de caminhar 500 m ou mais apesar da presença de uma HP grave e de disfunção do VD. Nestes doentes, testes adicionais de esforço cardiopulmonares e/ou CCD são particularmente úteis na obtenção de uma avaliação da função do VD mais fidedigna. O pico de VO₂, oximetria de pulso, pressão sistólica máxima durante o exercício e a curva de ventilação minuto/produção de dióxido de carbono (eficácia ventilatória) fornecem informações importantes acerca da função do VD durante o exercício.^{75,96} Os biomarcadores, ecocardiograma e CCD são ferramentas adicionais

Tabela 17 Recomendações para a avaliação da gravidade e seguimento clínico

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
Está recomendada a avaliação da gravidade dos doentes com HAP, tendo em conta um painel de dados obtidos através da avaliação clínica, testes de exercício, marcadores bioquímicos, parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos (Tabela 15)	I	C
Um seguimento clínico regular em cada 3 a 6 meses está recomendado, mesmo em doentes estáveis com HAP (Tabela 16)	I	C
É recomendada uma estratégia terapêutica orientada por objectivos nos doentes com HAP	I	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

para decidir se o doente pode ser considerado estável. As estratégias de seguimento sugeridas para os doentes com HAP são indicadas na Tabela 16.

Não há nenhum consenso universalmente aceite acerca de quando e com que frequência se deve efectuar um CCD de *follow-up*. Alguns, mas não todos os centros especializados, efectuam CCDs regularmente, por exemplo uma vez por ano. Alguns centros efectuam um CCD sempre que se considera uma alteração terapêutica, enquanto outros realizam regularmente CCDs 3 a 6 meses depois de os novos tratamentos terem sido instituídos para assegurar que os parâmetros hemodinâmicos se encontram no intervalo desejado. Quanto à importância prognóstica, as variáveis hemodinâmicas mais importantes são o débito cardíaco, PAD e a saturação mista de oxigénio, isto é, as variáveis que reflectem a função do VD. As recomendações para a realização de CCD nos doentes com HAP são indicadas na Tabela 11.

As recomendações para a avaliação da gravidade e seguimento clínico estão resumidas na Tabela 17.

7.3 Tratamento

Nos últimos anos, o tratamento da HAP sofreu uma evolução extraordinária, que levou à aprovação pelas agências reguladoras de oito fármacos com diferentes vias de administração. Novos fármacos são esperados num futuro próximo. O tratamento farmacológico moderno conduz a uma melhoria significativa do estado sintomático do doente e a uma taxa mais lenta de deterioração clínica. Além disso, uma meta-análise efectuada através de 23 ECAs em doentes com HAP (publicados antes de Outubro de 2008) relatou uma diminuição de 43% na mortalidade e de 61% nas hospitalizações em doentes tratados com fármacos específicos *versus* doentes aleatorizados para placebo.⁹⁹ Estes resultados, conseguidos após um período de tratamento médio de 14,3 semanas, suporta a eficácia dos tratamentos actualmente aprovados para a HAP. Apesar disso, a HAP continua a ser uma doença crónica sem cura. Para além do mais, os tratamentos médicos e interventivos nos casos mais avançados ainda são invasivos e susceptíveis de causar efeitos secundários significativos.

O tratamento dos doentes com HAP não pode ser considerado uma mera prescrição de fármacos, mas sim uma estratégia complexa que inclui a avaliação da gravidade, medidas gerais e de suporte, avaliação da vaso-reactividade, estimativa da eficácia e combinação de diferentes fármacos e intervenções. Em qualquer um destes passos, o conhecimento e experiência do médico responsável são fundamentais para a optimização dos recursos disponíveis.

7.3.1 Medidas gerais

Os doentes com HAP requerem um aconselhamento ajustado acerca das actividades gerais da vida diária e à necessidade de se adaptarem à incerteza associada a uma doença crónica grave. O diagnóstico geralmente associa-se a um grau de isolamento social.¹⁰⁰ O encorajamento dos doentes e das suas famílias a juntarem-se a grupos de apoio pode ter efeitos positivos no *coping*, na confiança e nas perspectivas de futuro.

Actividade física e reabilitação supervisionada

Os doentes devem ser encorajados a permanecer activos dentro de limites sintomáticos. Uma dispneia ligeira é aceitável mas os doentes devem evitar o esforço que leve a dispneia grave, tonturas ou dor torácica. Um estudo recente mostrou o valor de um programa de treino físico tendo em vista a melhoria da capacidade de exercício.¹⁰¹ Os doentes devem evitar a actividade física excessiva que leve a sintomas incapacitantes, mas quando fisicamente debilitados podem iniciar uma reabilitação física supervisionada.

Um estudo recente demonstrou um aumento na capacidade de exercício em doentes com HAP que fizeram parte de um programa de treino físico.¹⁰¹ São necessários mais dados antes de poderem ser elaboradas recomendações apropriadas. Há uma evidência crescente acerca da perda de massa muscular em doentes com HAP avançada, que pode ser corrigida por um programa de reabilitação definido.

Gravidez, controlo de natalidade e terapêutica hormonal de substituição pós-menopausa

Existe consistência entre as recomendações da OMS e o Documento de Consenso de Peritos da ESC¹⁰² que a gravidez está associada a uma mortalidade de 30-50% em doentes com HAP,¹⁰³ e como consequência, a HAP é uma contra-indicação para a gravidez. Há menos consenso relativamente aos métodos mais apropriados de

contracepção. Os métodos contraceptivos de barreira são seguros para a doente mas têm efeitos imprevisíveis. As formulações apenas com progesterona, como o acetato de medroxiprogesterona e o etonogestrel são abordagens eficazes para a contracepção e evitam potenciais problemas dos estrogénios como os incluídos nas “minipílulas” de velha geração.¹⁰⁴ Deve ser lembrado que o antagonista do receptor da endotelina (ARE) bosentan pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. O dispositivo intra-uterino Mirena[®] também é eficaz; raramente, quando é inserido, provoca uma reacção vaso-vagal, que pode ser mal tolerada na HAP grave.¹⁰⁴ A combinação de dois métodos também pode ser utilizada. A doente que fica grávida deve ser informada do elevado risco da gravidez e deve ser discutida a sua interrupção voluntária. As doentes que optarem por não interromper a gravidez deverão ser tratadas com terapêuticas específicas e proceder-se ao planeamento electivo do parto, com colaboração próxima entre os obstetras e a equipa especializada em HAP.^{105,106}

Não é claro se a utilização de terapêutica hormonal de substituição nas mulheres pós-menopáusicas com HAP é aconselhável ou não. Pode ser considerada em casos de sintomas menopáusicos intoleráveis em conjugação com anticoagulação oral.

Viagens

Não há estudos com simulação de voo para determinar a necessidade de O₂ suplementar durante voos prolongados em doentes com HAP. Os efeitos fisiológicos conhecidos da hipóxia sugerem que a administração de O₂ no voo deve ser considerada para doentes nas WHO-FC III e IV e para aqueles com pressão arterial de O₂ consistentemente < 8 kPa (60 mmHg). Um fluxo de oxigénio de 2 L/min elevará a pressão de O₂ inspirado a valores perto dos obtidos a nível do mar. Pela mesma razão, estes doentes devem evitar deslocações a altitudes acima dos 1500-2000 m sem O₂ suplementar. Os doentes devem ser aconselhados a viajar com informação escrita acerca da sua HAP e em como contactar centros HP na proximidade da localidade a que se deslocam.

Apoio psico-social

Muitos doentes com HAP desenvolvem ansiedade e depressão que levam a uma diminuição da sua qualidade de vida. A referenciação atempada a um psiquiatra ou psicólogo deve ser equacionada. A informação sobre a gravidade da doença é disponibilizada através de muitas fontes não profissionais, e um papel importante da equipa multidisciplinar da HAP é apoiar os doentes, fornecendo-lhes informações fidedignas e actualizadas. Os grupos de apoio também podem ter um papel importante nesta área, e os doentes devem ser aconselhados a aderir a esses grupos.

Prevenção de infecções

Os doentes com HAP são susceptíveis ao desenvolvimento de pneumonias, que são a causa de morte em 7% dos casos.⁴⁴ Embora não haja ensaios controlados, é recomendada a vacinação contra a influenza e contra a pneumonia pneumocócica.

Cirurgia electiva

É expectável que a cirurgia electiva tenha um risco aumentado em doentes com HAP. Não é clara qual a forma de anestesia preferível, mas a epidural será provavelmente mais bem tolerada que a anestesia geral. Os doentes sob terapêutica oral podem requerer uma conversão temporária a tratamento e.v. ou por nebulização até serem capazes de deglutir e absorver os fármacos administrados por via oral.

Tabela 18 Recomendações para medidas gerais

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
É recomendado que as doentes com HAP evitem a gravidez	I	C
É recomendada a imunização contra as infecções por influenza e pneumococos aos doentes com HAP	I	C
Deve ser considerada reabilitação física supervisionada em doentes sem actividade física	Ila	B
Deve ser considerado apoio psicossocial em doentes com HAP	Ila	C
Nos doentes com WHO-FC III ou IV, e naqueles cuja pressão de O ₂ no sangue arterial seja consistentemente inferior a 8 kPa (60 mmHg), deve ser considerada a administração suplementar de O ₂ em viagens aéreas	Ila	C
Deve ser utilizada, sempre que possível, anestesia epidural em vez de anestesia geral, em cirurgias electivas	Ila	C
Não está recomendada uma actividade física excessiva que provoque mal-estar aos doentes com HAP	III	C

^aClasse de recomendação.
^bNível de evidência.

As recomendações para medidas gerais estão resumidas na Tabela 18.

7.3.2 Terapêutica de suporte

Anticoagulação oral

Existe uma elevada prevalência de lesões trombóticas vasculares, identificadas *post-mortem*, nos doentes com HAPI.¹⁰⁷ Anomalias nas vias de coagulação e fibrinolítica também já foram documentadas.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Estes, em conjunto com a possível presença de factores de risco inespecíficos para o tromboembolismo venoso, incluindo a insuficiência cardíaca e a imobilização, representam a base racional para a anticoagulação oral na HAP. A evidência a favor da à anticoagulação oral está confinada aos doentes com HAPI, HAP hereditária e HAP devida a anorexígenos; é retrospectiva e baseada em experiência de um único centro.^{65,107} Os benefícios potenciais da anticoagulação oral devem ser avaliados tendo em conta os riscos em doentes com outras formas de HAP, especialmente quando há um aumento do risco hemorrágico, como na hipertensão porto-pulmonar com varizes esofágicas graves. É encorajada uma pesquisa mais profunda sobre o papel da anticoagulação oral na HAP. O INR (*international normalized ratio*) alvo nos doentes com HAPI varia entre 1,5-2,5 na maioria dos centros da América do Norte e 2,0-3,0 nos centros Europeus. Geralmente, os doentes com HAP a receber terapêutica e.v. de longo prazo com prostaglandinas estão anticoagulados na ausência de contra-indicações, devido em parte ao risco adicional de trombose associada ao cateter.

Diuréticos

A insuficiência cardíaca direita descompensada leva à retenção de fluidos, elevação da pressão venosa central, congestão hepática, ascite e edema periférico. Embora não haja ECAs acerca do papel dos diuréticos na HAP, a experiência clínica mostra um benefício sintomático claro nos doentes com sobrecarga de volume tratados

Tabela 19 Recomendações para a terapêutica de suporte

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
A terapêutica com diuréticos está indicada em doentes com HAP com sinais de insuficiência do VD e sobrecarga hídrica	I	C
A oxigenoterapia de longa duração está indicada em doentes com HAP cuja pressão de O ₂ no sangue arterial seja consistentemente inferior a 8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
A anticoagulação oral deve ser considerada em doentes com HAPI, HAP hereditária e HAP devida à utilização de anorexígenos	Ila	C
A anticoagulação oral pode ser considerada em doentes com HAPA	Ilb	C
A terapêutica com digoxina pode ser considerada em doentes com HAP que desenvolvem taquiarritmias auriculares, para diminuir a frequência ventricular	Ilb	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cVer também as recomendações para a HAP associada a shunts cardíacos congénitos (Tabela 25).

com estes fármacos. A escolha e dose da terapêutica diurética pode ser deixada ao critério do médico. Também deve ser considerada a adição de antagonistas da aldosterona. É importante monitorizar a função renal e a bioquímica sérica dos doentes de forma a evitar a hipocaliémia e os efeitos da diminuição do volume intravascular que podem levar à insuficiência renal pré-renal.

Oxigénio

Embora a administração de O₂ tenha demonstrado reduzir a RVP em doentes com HAP, não existem dados aleatorizados que sugiram que a terapêutica de longa duração com O₂ seja benéfica. A maioria dos doentes com HAP, excepto aqueles com DCC e *shunts* pulmonares-sistémicos, têm graus ligeiros de hipoxemia arterial em repouso, excepto no caso de persistência do *foramen ovale*. Os dados mostram que a terapêutica nocturna com O₂ não modifica a história natural da síndrome de *Eisenmenger* avançado.¹¹¹ As orientações para doentes com DPOC podem ser baseadas na evidência; quando a pressão arterial de O₂ é consistentemente < 8 kPa (60 mmHg), deve ser administrado oxigénio suplementar de modo a obter-se uma pressão arterial de O₂ > 8 kPa pelo menos por 15 h/dia.¹¹² Pode ser considerada a administração ambulatoria de O₂ quando há evidência de benefício sintomático e correcção da dessaturação com o exercício.

Digoxina

A digoxina melhora o débito cardíaco de forma aguda na HAPI, embora a sua eficácia seja desconhecida quando administrada cronicamente.¹¹³ Pode ser administrada para diminuir a frequência ventricular em doentes com HAP que desenvolvam taquiarritmias auriculares.

As recomendações para terapêutica de suporte estão resumidas na Tabela 19.

7.3.3 Terapêutica farmacológica específica

Bloqueadores dos canais de cálcio

Sabe-se desde há bastante tempo que a hipertrofia das células do músculo liso, a hiperplasia e a vasoconstrição contribuem para a

patogénese da HAPI, o que levou à utilização de vasodilatadores tradicionais desde os meados dos anos 80, envolvendo principalmente o uso dos BCCs. Foi reconhecido que apenas um pequeno número de doentes com HAPI que demonstra uma resposta favorável ao teste agudo com vasodilatadores na ocasião do CCD (ver também secção 7.1.II) responde eficazmente aos BCCs.^{65,66}

Os BCCs que têm sido utilizados predominantemente nos estudos relatados são a nifedipina, o diltiazem e a amlodipina, com ênfase particular nos dois primeiros.^{65,66} A escolha do BCC é baseada na frequência cardíaca basal do doente, com uma bradicardia relativa a favorecer a nifedipina e a amlodipina e uma taquicardia relativa a favorecer o diltiazem. As doses diárias destes fármacos que mostraram ser eficazes na HAPI são relativamente elevadas: 120-240 mg para a nifedipina, 240-720 mg para o diltiazem, e até 20 mg para a amlodipina. É aconselhável começar com uma dose baixa, p. ex. 30 mg de nifedipina de libertação prolongada b.i.d., 60 mg de diltiazem t.i.d., ou 2,5 mg de amlodipina i.d. e aumentar cuidadosa e progressivamente até à dose máxima tolerada. Os factores limitantes para o aumento de dose são geralmente a hipotensão sistémica e o edema periférico dos membros inferiores. Os doentes com HAPI que cumpram critérios para uma resposta vasodilatadora positiva e são tratados com um BCC devem ser seguidos para avaliar a segurança e eficácia, com uma reavaliação inicial após 3-4 meses de terapêutica, incluindo CCD.

Se o doente não mostrar uma resposta adequada (*Figura 2*), definida como estando em WHO-FC I ou II e com uma melhoria hemodinâmica marcada, deve ser instituída uma terapêutica adicional para a HAP. Os doentes que não foram submetidos ao teste de vaso-reatividade ou aqueles com um estudo negativo não devem iniciar BCC devido aos efeitos secundários potencialmente graves (p.ex. hipotensão, síncope e insuficiência do VD).

A resposta aos vasodilatadores não parece dizer uma resposta favorável à terapêutica a longo prazo com BCC em doentes com HAP no contexto de DTC, e os BCCs em doses elevadas são muitas vezes mal tolerados nestes doentes.¹¹⁴

Prostanóides

A prostaciclina é produzida predominantemente pelas células do endotélio e induz uma vasodilatação potente de todos os leitos vasculares. Este composto é o mais potente inibidor endógeno da agregação plaquetária e parece ter também actividade citoprotectora e antiproliferativa.¹¹⁵ A desregulação das vias metabólicas da prostaciclina foi demonstrada em doentes com HAP, pela redução da expressão da prostaciclina sintase nas artérias pulmonares e também dos metabolitos urinários da prostaciclina.¹¹⁶ A utilidade clínica da prostaciclina em doentes com HAP tem sido alargada pela síntese de análogos estáveis que possuem diferentes propriedades farmacocinéticas mas partilham efeitos farmacodinâmicos qualitativamente semelhantes.

Epoprostenol. O epoprostenol (prostaciclina sintética) está disponível como preparação estável liofilizada que necessita de ser dissolvida num tampão alcalino para infusão e.v. O epoprostenol tem uma semi-vida curta (3-5 min) e é estável à temperatura ambiente por apenas 8h. Isto explica porque necessita de ser administrado continuamente através de uma bomba infusora e de um catéter tunelizado permanente. A eficácia da administração e.v. contínua do epoprostenol tem sido testada em três ECAs não cegos, em doentes com HAPI^{117,118} e com HAP associada a doenças do espectro da esclerodermia.¹¹⁹ O

epoprostenol melhora a sintomatologia, a capacidade de exercício e o quadro hemodinâmico em ambas as condições clínicas, e é o único tratamento que demonstra uma melhoria da sobrevida na HAPI num estudo aleatorizado.¹¹⁸ A persistência da eficácia a longo prazo também tem sido demonstrada^{79,97} na HAPI, assim como noutras HAPA¹²⁰⁻¹²² e na HPCTE inoperável.¹²³

O tratamento com epoprostenol é iniciado com uma dose de 2-4 ng/kg/min, com aumentos de doses limitados pelos efeitos secundários (*flushing*, cefaleias, diarreia, dor nas pernas). A dose óptima varia entre doentes, normalmente entre 20 e 40 ng/kg/min.^{79,97}

Os eventos adversos graves relacionados com o sistema administração incluem mau funcionamento da bomba, infecção local, obstrução do catéter e sepsis. Foram recentemente propostas recomendações para a prevenção de infecções sistémicas por via hematogénica relacionadas com os cateteres venosos centrais.¹²⁴ Deve ser evitada a interrupção abrupta da administração do epoprostenol porque, nalguns doentes pode levar a um efeito *rebound* na HP com deterioração sintomática e mesmo morte.

Iloprost. O iloprost é um análogo da prostaciclina quimicamente estável disponível para administração e.v., oral e em aerossol. A terapêutica inalatória para a HAP é um conceito atractivo que tem a vantagem teórica de ser selectiva para a circulação pulmonar. O iloprost inalado foi avaliado num ECA (*AIR*), no qual inalações diárias repetidas (6 a 9 vezes, 2,5 a 5 µg/inalação, mediana de 30 µg diários) foram comparadas com inalação de placebo em doentes com HAP e HPCTE.¹²⁵ O estudo mostrou um aumento na capacidade de exercício e melhoria dos sintomas, RVP e eventos clínicos nos doentes envolvidos. Um segundo ECA (*STEP*) efectuado em 60 doentes já tratados com bosentan, mostrou um aumento na capacidade de exercício ($P < 0,051$) nos doentes aleatorizados para a adição de iloprost inalado, em comparação com placebo.¹²⁶ Em geral, o iloprost inalado foi bem tolerado, com o *flushing* e a dor na mandíbula a serem os efeitos secundários mais frequentes. A administração contínua e.v. do iloprost parece ser tão eficaz como o epoprostenol numa pequena série de doentes com HAP e HPCTE.¹²⁷ Os efeitos do iloprost oral não foram avaliados na HAP.

Treprostinil. O treprostinil é uma benzidina tricíclica análoga do epoprostenol, com estabilidade química suficiente para ser administrado à temperatura ambiente. Estas características permitem a sua administração por via e.v. e s.c. A administração s.c. do treprostinil pode ser efectuada por intermédio de uma bomba microinfusora e um pequeno cateter subcutâneo. Os efeitos do treprostinil na HAP foram estudados no maior ECA mundialmente realizado para o estudo desta doença, e mostrou melhorias na capacidade de exercício, hemodinâmica e sintomatologia.¹²⁸ O maior impacto na capacidade de exercício verificou-se nos doentes mais comprometidos a nível basal e naqueles que conseguiram tolerar uma dose superior ao último quartil ($> 13,8$ ng/kg/min). A dor no local da infusão foi o efeito adverso mais comum do treprostinil, levando à descontinuação do tratamento em 8% dos casos e limitando o aumento de dose numa proporção adicional de doentes.¹²⁸ Entre os 15% de doentes que continuaram a receber apenas treprostinil s.c., a sobrevida parece ter aumentado.¹²⁹ Noutro estudo *open-label* de longa duração, foi registada uma melhoria sustentada da capacidade de exercício e da sintomatologia com o treprostinil s.c. em doentes com HAPI ou HPCTE, com uma mediana de seguimento de 26 meses.¹³⁰ O tratamento com o treprostinil s.c. é iniciado com

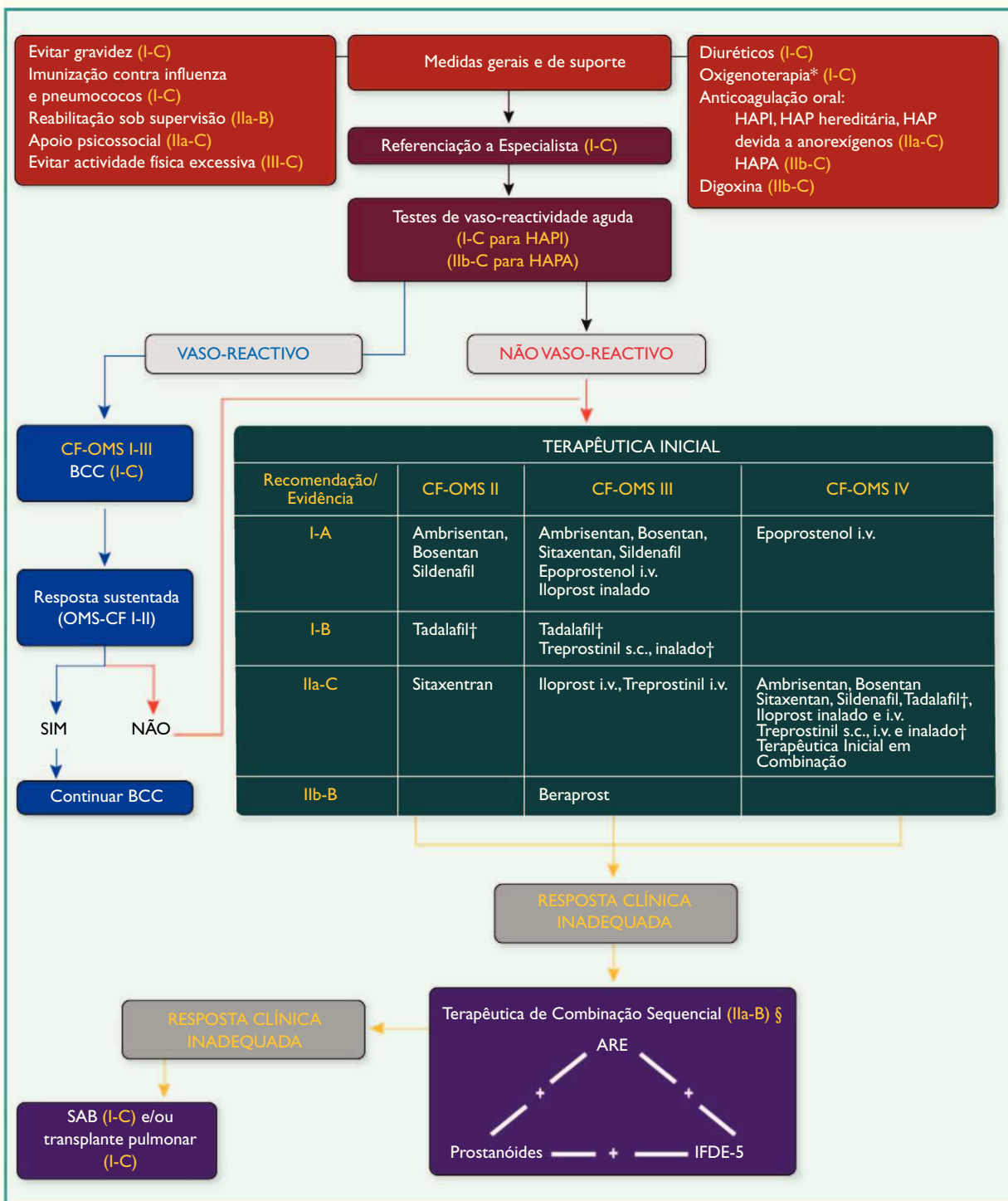


Figura 2 Algoritmo para tratamento baseado na evidência de doentes com hipertensão arterial pulmonar (apenas para doentes do grupo I). *Para manter a pressão de O₂ do sangue arterial > 8 kPa (60 mmHg). †Sob revisão regulamentar na União Europeia. § IIa-C para WHO-FC II. ARE = antagonista do receptor da endotelina; BCC = bloqueador dos canais de cálcio; HAPA = hipertensão arterial pulmonar associada; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; IFDE-5 = inibidor da fosfodiesterase tipo-5; SAB = septostomia auricular por balão; WHO-FC = classe funcional da Organização Mundial de Saúde.

uma dose de 1-2 ng/kg/min, com aumentos limitados pelos efeitos secundários (dor no local de infusão, *flushing*, cefaleias). A dose óptima varia entre doentes, situando-se normalmente entre os 20 e os 80 ng/kg/min. O treprostinil foi recentemente aprovado nos EUA também para administração e.v. em doentes com HAP: os efeitos

parecem ser comparáveis com os do epoprostenol mas numa dose duas a três vezes mais elevada.^{131,132} No entanto, é mais conveniente para o doente porque o reservatório pode ser mudado a cada 48 h quando comparado com as 12 h do epoprostenol. Um ECA de fase III (TRIUMPH) com treprostinil inalado em doentes com terapêutica

de base com o ARE bosentan ou o inibidor da fosfodiesterase tipo-5 sildenafil foi concluído recentemente, e os dados preliminares mostram melhoria na capacidade de exercício.¹³³ O treprostiniil oral está actualmente a ser avaliado em ECAs na HAP.

Beraprost. O beraprost é o primeiro análogo da prostaciclina quimicamente estável e activo por via oral. O ECA ALPHABET¹³⁴ na Europa e um segundo nos EUA⁸² com este composto mostraram uma melhoria na capacidade de exercício que infelizmente apenas persiste por 3 a 6 meses. Não houve benefícios hemodinâmicos. Os efeitos adversos mais frequentes foram as cefaleias, *flushing*, dor na mandíbula e diarreia.

Antagonistas dos receptores da endotelina

A activação do sistema da endotelina tem sido demonstrada tanto no plasma como no tecido pulmonar dos doentes com HAP.¹³⁵ Embora não seja claro se o aumento dos níveis plasmáticos de endotelina-I é causa ou consequência da HP,¹³⁶ estes dados sugerem um papel importante para o sistema da endotelina na patogénese da HAP.¹³⁷ A endotelina-I exerce efeitos vasoconstritores e mitogénicos, ligando-se a duas isoformas distintas de receptores nas células do músculo liso vascular pulmonar, os receptores A e B da endotelina. Os receptores B da endotelina também estão presentes nas células endoteliais, e a sua activação leva à libertação de substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas como o ON e a prostaciclina que podem contrabalançar os efeitos deletérios da endotelina-I. Apesar das potenciais diferenças na actividade das isoformas dos receptores, a eficácia na HAP dos antagonistas duplos dos receptores A e B da endotelina e dos compostos ARE selectivos parece ser comparável.

Bosentan. O bosentan é um antagonista duplo dos receptores A e B endotelina activo por via oral e a primeira molécula da sua classe que foi sintetizada. O bosentan tem sido avaliado na HAP (idiopática, associada a DTC e na síndrome de *Eisenmenger*) em cinco ECAs (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 e EARLY) que mostraram melhoria na capacidade de exercício, classe funcional, hemodinâmica, variáveis ecocardiográficas e *Doppler*, e tempo até deterioração clínica.¹³⁸⁻¹⁴² Dois ECAs envolveram exclusivamente doentes em WHO-FC III¹⁴¹ ou com síndrome de *Eisenmenger*.¹⁴² Daqui resultou a aprovação, pelas duas entidades reguladoras, do uso do bosentan no tratamento de doentes com HAP em WHO-FC II e também em doentes com HAP associada a *shunts* congénitos sistémico-pulmonares e síndrome de *Eisenmenger*. O tratamento com bosentan é iniciado na dose de 62,5 mg duas vezes por dia e aumentado até 125 mg b.i.d. após 4 semanas. Nos doentes pediátricos as doses são diminuídas de acordo com o peso corporal. Os estudos observacionais de longo prazo demonstraram a durabilidade do efeito do bosentan nos doentes adultos com HAPI ao longo do tempo.⁹⁸ Em cerca de 10% dos doentes ocorreram elevações das aminotransferases hepáticas que se descobriu serem dose-dependente reversíveis após redução da dose ou descontinuação. Por estas razões, devem ser efectuados testes de função hepática mensalmente em doentes tratados com bosentan. Foi também observado diminuição nos níveis de hemoglobina e comprometimento da espermatogénese.

Sitaxentan. O sitaxentan, um antagonista selectivo do receptor A da endotelina activo por via oral, tem sido avaliado em dois ECAs (STRIDE I e 2) em doentes com HAP em WHO-FC II e III.^{83,143} Quanto

à etiologia, foram incluídas a HAPI e a HAP associada a DTC ou DCC. Os estudos demonstraram melhorias na capacidade de exercício e hemodinâmica. Um estudo *open-label* e observacional com a duração de um ano demonstrou a durabilidade dos efeitos do sitaxentan ao longo do tempo.¹⁴⁴ A incidência de alterações nas provas de função hepática foi 3-5% para a dose aprovada de 100 mg i.d. A monitorização mensal das provas de função hepática é requerida. O sitaxentan interage com a varfarina, e a sua co-administração requer a redução de dose da varfarina para evitar um aumento do INR (*Tabela 20*).

Ambrisentan. O ambrisentan é um antagonista selectivo para o receptor A da endotelina não sulfonamida e da classe do ácido propanóico. O ambrisentan foi avaliado num estudo piloto¹⁴⁵ e em dois grandes ECAs (ARIES I e 2), que demonstraram eficácia nos sintomas, capacidade de exercício, hemodinâmica e no tempo até deterioração clínica, em doentes com HAPI e HAP associada a DTC e infecção VIH.¹⁴⁶ O estudo *open-label* de continuidade demonstrou a durabilidade dos efeitos do ambrisentan por pelo menos 1 ano.¹⁴⁶ O ambrisentan foi aprovado para o tratamento de doentes em WHO-FC II e III. A dose actualmente aprovada é de 5 mg i.d., que pode ser aumentada até 10 mg i.d. quando o medicamento é tolerado na dose inicial.

A incidência de alteração nas provas hepáticas varia de 0,8 a 3%. Num pequeno grupo de doentes em que o tratamento com bosentan ou sitaxentan foi descontinuado devido a alterações nas provas de função hepática, o ambrisentan na dose de 5 mg foi bem tolerado.¹⁴⁷ No entanto, os doentes sob terapêutica com ambrisentan necessitam de uma avaliação mensal das provas de função hepática. Uma incidência aumentada de edema periférico foi registada com o uso do ambrisentan.

Inibidores da fosfodiesterase tipo-5

A inibição da enzima fosfodiesterase tipo-5, que degrada o GMPc, resulta em vasodilatação, através da via do ON/GMPc nos locais que expressam essa enzima. Uma vez que a árvore vascular pulmonar contém quantidades substanciais de fosfodiesterase tipo-5 o benefício clínico potencial dos inibidores da fosfodiesterase tipo-5 tem sido investigado na HAP. Para além disso, os inibidores da fosfodiesterase tipo-5 exercem efeitos antiproliferativos.^{148,149} Os três inibidores da fosfodiesterase tipo-5 aprovados para o tratamento da disfunção eréctil, sildenafil, tadalafil e vardenafil causam vasodilatação pulmonar significativa, com efeito máximo observado após 60, 75-90, e 40-45 min, respectivamente.¹⁵⁰

Sildenafil. O sildenafil é um potente inibidor selectivo da fosfodiesterase tipo-5 potente e activo por via oral. Vários estudos não controlados relataram os efeitos favoráveis do sildenafil na HAPI, HAP associada a DTC, DCC e HPCTE.¹⁵¹⁻¹⁵³ Um ECA (SUPER-I) realizado com 278 doentes com HAP tratados com sildenafil em doses de 20, 40 ou 80 mg t.i.d. confirmou resultados favoráveis na capacidade de exercício, sintomatologia e hemodinâmica.¹⁵⁴ Uma análise *post hoc* de 84 doentes com HAP associada a DTC recebendo sildenafil no SUPER-I revelou melhoria na capacidade de exercício, parâmetros hemodinâmicos e classe funcional às 12 semanas quando comparado com o placebo.¹⁵⁵ A dose aprovada é de 20 mg t.i.d., mas a durabilidade dos efeitos até um ano tem sido demonstrada apenas com a dose de 80 mg t.i.d. Na prática clínica, o aumento de dose para além dos 20 mg t.i.d. (sobretudo 40 a 80 mg t.i.d.) é necessária muito frequentemente. O ensaio PACES, interessando os efeitos da adição do sildenafil ao epoprostenol, é discutido na secção de "Terapêutica de Combinação".¹⁵⁶ A maioria dos efeitos secundários

Tabela 16 Avaliação e calendarização do seguimento clínico sugeridas para doentes com HAP

Medicamento para a HAP	Mecanismo de interação	Medicamento que interage	Interação
Ambrisentan	?	Ciclosporina Cetoconazol	É necessária cuidado na administração conjunta de ambrisentan e ciclosporina ou cetoconazol
Bosentan	Indutor do CYP3A4	Sildenafil	Os níveis de Sildenafil baixam 50%; os de bosentan aumentam 50%. Pode não ser necessário ajuste de dose para qualquer dos fármacos.
	Substrato do CYP3A4	Ciclosporina	Os níveis de ciclosporina baixam 50% e os de bosentan aumentam 4 vezes. Combinação contra-indicada.
	Substrato do CYP3A4	Eritromicina	Os níveis de bosentan aumentam. Pode não ser necessário ajuste de dose do bosentan durante tratamento curto.
	Substrato do CYP3A4	Cetoconazol	Os níveis de bosentan aumentam 2 vezes.
	Substrato do CYP3A4 + inibidor da bomba de sais biliares	Glibenclamida	Possibilidade aumentada de elevação das aminotransferases. Diminuição potencial do efeito da glibenclamida. Combinação potencialmente contra-indicada.
	Substrato do CYP2C9 e do CYP3A4	Fluconazol, amiodarona	Os níveis de bosentan aumentam consideravelmente. Combinação potencialmente contra-indicada.
	Indutores do CYP2C9 e do CYP3A4	Rifampicina, fenitoína	Os níveis de bosentan diminuem 58%. É incerta a necessidade de ajuste de dose.
	Indutores do CYP2C9	Inibidores da reductase do HMG CoA	Os níveis de sinvastatina diminuem 50% e é provável efeito semelhante com a atorvastatina. O nível de colesterol deve ser monitorizado.
	Indutor do CYP2C9	Varfarina	Aumenta o metabolismo da varfarina, podendo esta necessitar de ajuste de dose. É recomendada uma monitorização intensificada da varfarina no início do tratamento, mas o ajuste de dose não é geralmente necessário.
	Indutores do CYP2C9 e do CYP3A4	Contraceptivos hormonais	Os níveis hormonais diminuem. A contracepção não é eficaz.
Sitaxentan	Inibidor do CYP2C9	Varfarina	Inibe o metabolismo da varfarina; doses de varfarina necessita de redução de 80% no início do tratamento e a monitorização do INR deve ser intensificada.
	? inibição do transporte pelas PTAO	Ciclosporina	Aumenta os níveis de sitaxentan; combinação contra-indicada.
Sildenafil	Substrato do CYP3A4	Bosentan	Os níveis de sildenafil diminuem 50% e os de bosentan aumentam 50%. Pode não ser necessário ajuste de qualquer droga.
	Substrato do CYP3A4	Inibidores da reductase do HMG CoA	Pode aumentar os níveis de sinvastatina/atorvastatina através de competição para metabolismo. Os níveis de sildenafil podem aumentar. Possível risco aumentado de rabdomiólise.
	Substrato do CYP3A4	Inibidores das proteases do VIH	O ritonavir e o saquinovir aumentam marcadamente os níveis de sildenafil. É geralmente necessário ajuste de dose do sildenafil.
	Indutor do CYP3A4	Fenitoína	Os níveis de sildenafil podem baixar.
	Substrato do CYP3A4	Eritromicina	Os níveis de sildenafil aumentam mas por curtos períodos não é necessário ajuste de dose.
	Substrato do CYP3A4	Cetoconazol	Os níveis de sildenafil aumentam. Pode não ser necessário ajuste de dose.
	Substrato do CYP3A4	Cimetidina	Os níveis de sildenafil aumentam. Pode não ser necessário ajuste de dose.
	GMPc	Nitratos Nicorandil	Hipotensão sistémica marcada; combinação contra-indicada.
Tadalafil	Substrato do CYP3A4	Bosentan	Os níveis plasmáticos de tadanafil diminuem 42%, sem alterações significativas nos níveis de bosentan. Pode não ser necessário ajuste de dose.
	GMPc	Nitratos Nicorandil	Hipotensão sistémica marcada; combinação contra-indicada.

do sildenafil foram ligeiros a moderados e sobretudo relacionados com a vasodilatação (cefaleias, *flushing*, epistáxis).

Tadalafil. O tadalafil é um inibidor selectivo da fosfodiesterase tipo-5, administrado uma vez por dia, actualmente aprovado para o tratamento da disfunção eréctil. Um ECA (PHIRST) com 406 doentes com HAP (~50% com terapêutica de base com bosentan) tratados com tadalafil 5, 10, 20 ou 40 mg i.d. mostrou resultados favoráveis na capacidade de exercício, sintomatologia, hemodinâmica e tempo até à deterioração clínica nas doses máximas.¹⁵⁷ A durabilidade do efeito também foi demonstrada. O perfil de efeitos secundários foi similar ao do sildenafil.

Compostos experimentais e estratégias médicas alternativas

Apesar dos progressos no tratamento da HAP, a limitação funcional e a sobrevida destes doentes permanece insatisfatória. Por essas razões, estão a ser exploradas estratégias terapêuticas adicionais que têm como alvo diversas alterações biopatológicas, de modo a otimizar a melhoria dos sintomas e o prognóstico. Estão a ser realizados estudos de fase II e III com os seguintes compostos: estimuladores independentes do ON e activadores do GMPc, péptido vasoactivo intestinal inalado, agonistas dos receptores das prostaciclina não prostanóides, AREs de dupla acção tecidual, inibidores da tirosina-cinase (inibidores do factor de crescimento derivado das plaquetas) e antagonistas da serotonina.

Os seguintes compostos estão numa fase mais precoce de desenvolvimento: inibidores da rho-cinase, inibidores do receptor do factor de crescimento do endotélio vascular, inibidores da angiopoietina-I e inibidores da elastase.

Têm sido testadas estratégias de terapêutica genética em modelos animais. A terapêutica com células estaminais provou ser eficaz no modelo de rato de monocrotalina e está actualmente a ser testada em estudos *proof-of-concept* e *dose-finding* em doentes com HAP.

Terapêutica de combinação

O termo terapêutica de combinação descreve a utilização simultânea de mais do que uma classe de fármacos específica para a HAP, p. ex. AREs, inibidores da fosfodiesterase tipo-5, prostanóides e novas substâncias. A terapêutica de combinação tornou-se o padrão de tratamento em muitos centros de referência de HAP, embora a segurança e eficácia a longo prazo ainda não tenham sido amplamente exploradas. Muitas séries sugeriram que várias combinações farmacológicas parecem ser seguras e eficazes.^{140,158-161} Numa série, a utilização de uma terapêutica de combinação em escalada de acordo com objectivos terapêuticos predefinidos esteve associada com um melhor *outcome* quando comparada com um grupo controlo histórico.¹⁶²

Os resultados de alguns ECAs que avaliam a terapêutica de combinação foram publicados. O estudo BREATHE-2,¹⁴⁰ relativamente pequeno, mostrou uma tendência para melhores efeitos hemodinâmicos da combinação inicial epoprostenol-bosentan quando comparado com o epoprostenol sozinho. O estudo STEP-I¹⁶³ estudou a segurança e eficácia de uma terapêutica de 12 semanas com iloprost inalado adicionado ao bosentan e encontrou um aumento marginal na distância do T6MM pós-inalação de +26 m ($P = 0,051$). Quando medida em pré-inalação, a melhoria corrigida para o placebo na distância percorrida aos 6 minutos foi de +19 m ($P = 0,14$). Não houve melhoria na hemodinâmica pré-inalação no grupo do iloprost após 12 semanas de tratamento, mas o tempo até à deterioração clínica foi significativamente prolongado no grupo do iloprost (0 eventos

versus 5 eventos no grupo placebo; $P = 0,02$). Em contraste, outro ECA, COMBI, que também estudava os efeitos do iloprost inalado adicionados ao bosentan, foi interrompido prematuramente depois de uma análise de futilidade planeada não ter mostrado efeito na distância percorrida aos 6 minutos ou no tempo até deterioração clínica.¹⁶⁴

Dois outros ECAs sobre terapêutica de combinação foram concluídos: TRIUMPH¹³³ e PACES.¹⁵⁶ O TRIUMPH estudou os efeitos do treprostínil inalado em doentes já tratados com bosentan ou sildenafil. O *endpoint* primário, a melhoria no T6MM durante a exposição máxima aos fármacos, foi otimizado por 20 m comparativamente ao placebo ($P < 0,0006$). Depois da exposição máxima, isto é, 4h após a inalação, a diferença foi de 14 m a favor do treprostínil ($P < 0,01$). Não se verificaram diferenças significativas no índice de dispneia de Borg, classe funcional e tempo até deterioração clínica.

O ensaio PACES avaliou os efeitos da adição de sildenafil e epoprostenol em 267 doentes com HAP. Os achados mais pertinentes deste estudo foram as melhorias significativas após 12 semanas no T6MM e no tempo até à deterioração clínica. De notar que ocorreram sete mortes neste ensaio, todas no grupo placebo.

Estão disponíveis dados adicionais de ECAs para a combinação de AREs e inibidores da fosfodiesterase tipo-5. No subgrupo de doentes envolvidos no estudo EARLY¹⁴¹ (bosentan em doentes com HAP em WHO-FC II) que já estavam sob terapêutica com sildenafil, o efeito hemodinâmico da adição de bosentan foi comparável ao atingido em doentes sem terapêutica prévia com sildenafil. Foi descrita uma interacção farmacocinética entre o bosentan e o sildenafil, que actuam como indutores ou inibidores do citocromo P450 CYP3A4, respectivamente. A co-administração de ambas as substâncias resulta num declínio dos níveis plasmáticos de sildenafil e num aumento dos níveis plasmáticos de bosentan.¹⁶⁵ Até agora não surgiu nenhuma informação de que estas interacções estejam associadas a uma diminuição da segurança,¹⁶⁶ mas o problema da eficácia clínica do sildenafil poder estar significativamente reduzida ainda se encontra em debate. Não foram registadas interacções farmacocinéticas entre o sildenafil e os dois outros AREs disponíveis, o sitaxentan e o ambrisentan.

No estudo PHIRST¹⁵⁷ a combinação de tadalafil e bosentan resultou num aumento da capacidade de exercício no limiar da significância estatística (análise de subgrupos). Também foi identificada uma interacção farmacocinética entre estes dois compostos (Tabela 20).

Há muitas questões em aberto no que diz respeito à terapêutica de combinação, incluindo a escolha dos fármacos, o *timing* ideal [combinação inicial (em doentes *naive*) ou sequencial (de acordo com a resposta ao primeiro fármaco)], quando mudar e quando combinar. Quando a terapêutica de combinação é ponderada, os doentes devem ser tratados dentro de ensaios clínicos ou registos sempre que possível. A terapêutica de combinação com fármacos estabelecidos para a HAP está recomendada a doentes que não respondam adequadamente à monoterapia, mas só deve ser instituída por centros especializados. Se a resposta à monoterapia está a ser ou não suficiente, é uma decisão que só pode ser tomada numa base individual. Isso é discutido no doente que, apesar da monoterapia e optimização da terapêutica de base, tem uma resposta clínica inadequada (Figura 2 e Tabela 22).

A segurança e eficácia dos inibidores da tirosina cinase na HAP deverão ser mais estudadas e, actualmente, a utilização destes fármacos deve ser restringida a ECAs.

Interacções medicamentosas

A Tabela 20 mostra as interacções medicamentosas significativas envolvendo fármacos específicos para o tratamento da HAP. Esta tabela

realça importantes interações conhecidas mas não inclui interações teóricas não testadas, que podem ser clinicamente importantes.

O Bosentan é um indutor das isoenzimas CYP3A4 e CYP2C9 do citocromo P450. As concentrações plasmáticas dos fármacos metabolizados por essas isoenzimas serão reduzidas quando co-administradas com o bosentan. O bosentan também é metabolizado por estas enzimas, portanto a sua inibição pode aumentar a concentração plasmática de bosentan. Para além das interações mostradas na *Tabela 20*, uma combinação de um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol ou ritonavir) e/ou um inibidor potente da CYP2C9 (p.ex. a amiodarona ou fluconazol) com o bosentan pode causar um aumento dos níveis plasmáticos deste último, sendo uma combinação contra-indicada. Teoricamente podem ocorrer interações com o itraconazol, tacrolimus, sirolimus, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, dapsona e hipericão.

O sitaxentan é um inibidor da isoenzima CYP2C9 do citocromo P450 e um inibidor fraco da CYP3A4/5, CYP2C19 e CYP2C8. É metabolizado pela CYP2C9 e CYP3A4/5. O sitaxentan também pode ser um substrato para as proteínas transportadoras de aniões orgânicos e os níveis plasmáticos de sitaxentan podem ser elevados por fármacos que interajam com essas proteínas, tais como a ciclosporina, algumas estatinas, e tuberculostáticos. Quando administrado juntamente com contraceptivos orais, o sitaxentan aumenta a exposição aos estrogénios, o que, teoricamente, pode resultar num risco aumentado de tromboembolismo.

O sildenafil é metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450 CYP3A4 (principal) e CYP2C9. Existe um aumento da biodisponibilidade e uma diminuição da *clearance* do sildenafil juntamente com substratos da CYP3A4, com ou sem bloqueadores beta-adrenérgicos. Os indutores da CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina e hipericão podem reduzir significativamente os níveis de sildenafil. Os níveis de sildenafil aumentam ligeiramente com o sumo de toranja, um inibidor fraco da CYP3A4. Finalmente, é necessária atenção na co-administração de fármacos específicos para a HAP e fármacos anti-hipertensores como os bloqueadores beta-adrenérgicos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, etc., para evitar uma hipotensão sistémica excessiva.

7.3.4 Tratamento de arritmias

As arritmias são um problema clínico crescente nos doentes com HAP. Ao contrário dos doentes com doença cardíaca esquerda, as arritmias ventriculares malignas como a taquicardia ventricular, *flutter* ventricular e fibrilhação ventricular são raras nos doentes com HAP. Numa série de 132 paragens cardíacas presenciadas em doentes com HAP, a fibrilhação ventricular foi observada em apenas 8% dos casos.¹⁶⁸ Noutra série de 231 doentes com HAP e HPCTE seguidos por um período de 6 anos não foi registado nenhum caso de arritmia ventricular maligna.⁴⁶ Nessa série, as taquiarritmias supraventriculares ocorreram com uma incidência anual de 2,8%. O *flutter* e a fibrilhação auricular foram igualmente comuns e ambas as arritmias conduziram invariavelmente à deterioração clínica com sinais de insuficiência cardíaca direita. O tratamento do *flutter* auricular provou ser mais bem sucedido que o tratamento da fibrilhação auricular. A restauração de um ritmo sinusal estável associou-se a uma sobrevida favorável a longo prazo enquanto a fibrilhação auricular persistente associou-se a uma mortalidade a 2 anos > 80%.⁴⁶ Embora faltem dados prospectivos e controlados, estes achados sugerem que a

manutenção de um ritmo sinusal estável deveria ser considerada um objectivo terapêutico importante em doentes com HAP. De modo a alcançar um ritmo sinusal estável, a profilaxia com fármacos antiarrítmicos sem efeitos inotrópicos negativos como a amiodarona (ver interações na *Tabela 20*) deve também ser considerada mesmo que não hajam dados específicos no que respeita à sua eficácia.

7.3.5 Septostomia auricular com balão

Os doentes com síndrome de *Eisenmenger* ou com HAPI e *foramen ovale* patente têm uma vantagem de sobrevida sobre aqueles que não têm um *foramen ovale* patente,¹⁶⁹ apoiando o conceito de septostomia auricular como tratamento para a HAPI. A criação de um *shunt* direito-esquerdo interauricular pode descomprimir as câmaras cardíacas direitas, aumentar a pré-carga do VE e o débito cardíaco.^{170,171} Além disso, melhora o transporte sistémico de O₂ apesar da dessaturação arterial de O₂¹⁷⁰ e diminui a hiperactividade simpática. A técnica recomendada é a septostomia auricular por dilatação com balão, que produz melhorias sintomáticas e hemodinâmicas equivalentes mas com risco reduzido comparativamente com a técnica cirúrgica original. As outras técnicas são consideradas experimentais.¹⁷²

Uma cuidadosa avaliação de riscos pré-procedimento diminui a mortalidade. A septostomia auricular com balão (SAB) deve ser evitada em doentes terminais com uma PAD média > 20 mmHg e uma saturação de O₂ em ar ambiente e repouso < 80% com. Os doentes devem estar sob terapêutica médica otimizada, que pode incluir pré-condicionamento com fármacos inotrópicos e.v., antes de considerar a SAB. A evidência sugere um benefício em doentes na WHO-FC IV com insuficiência cardíaca direita refractária à terapêutica médica ou com episódios de síncope graves.^{170,171} Também pode ser considerada em doentes em lista de espera para transplante ou quando a terapêutica médica não está disponível. A HAPI grave tem sido a principal indicação para SAB em adultos, embora outras indicações incluam a HAP associada a DCC corrigida cirurgicamente, DTC, HPCTE distal, DPVO e hemangiomas capilar pulmonar.

A evidência mostra aumento do índice cardíaco, diminuição da pressão auricular direita com melhoria do T6MM.^{170,171}

O impacto da SAB na sobrevida a longo prazo ainda não foi bem esclarecido nos ECAs.^{170,171} A SAB deve ser interpretada como um procedimento paliativo ou 'de ponte', a ser realizado apenas em centros com experiência no método.⁴²

7.3.6 Transplantação

O advento da terapêutica específica para a HAP grave tem reduzido a referência de doentes para programas de transplante pulmonar.⁴² Os *outcomes* a longo prazo dos doentes tratados medicamente permanecem incertos; para aqueles que não respondem, a transplantação constitui uma opção importante. Os estudos indicam que até 25% dos doentes com HAPI podem não melhorar clinicamente com terapêutica específica e que o prognóstico dos doentes que permanecem nas WHO-FC III ou IV é reservado.^{79,97} As recomendações internacionais para orientar a referência e listagem para transplante têm sido publicadas pela *International Society for Heart and Lung Transplantation*.¹⁷³

O prognóstico da HAP varia de acordo com a etiologia; a HAP associada a DTC tem um pior prognóstico que a HAPI, mesmo quando tratada com prostanóides, enquanto os doentes com HAP associada a DCC têm uma maior sobrevida. O pior prognóstico observa-se

nos doentes com DPVO e hemangiomas capilar pulmonar devido à ausência de terapêutica médica eficaz; estes doentes devem ser propostos para transplante aquando do diagnóstico.

Em todo o caso, os doentes com características compatíveis com um pior prognóstico (Tabela 15) apesar da terapêutica médica máxima, devem ser referenciados à lista de transplante.

O transplante de coração e pulmão e o duplo transplante de pulmões têm sido efectuados em doentes com HAP, embora se desconheça o limiar a partir do qual a disfunção sistólica do VD e/ou disfunção diastólica do VE sejam irreversíveis. Como consequência, cada centro tem desenvolvido a sua própria estratégia para a escolha do tipo de transplante para determinado doente. Contudo, devido à falta de dados de órgãos, a maioria dos doentes é considerada para transplantação dupla de pulmões. Enquanto a pós-carga do VD fica imediatamente reduzida após o transplante duplo de pulmões, a função sistólica do VD e a função diastólica do VE não melhoram de forma imediata; a instabilidade hemodinâmica é um problema comum no período pós-operatório imediato. Foram efectuados procedimentos uni e bilaterais, aparentemente com sobrevida similar. No entanto, qualquer complicação que ocorra no alo-enxerto na sequência do transplante de um único pulmão está associada a hipoxémia grave. Actualmente a grande maioria dos doentes a nível mundial recebe dois pulmões, de acordo com o Registo da *International Society for Heart and Lung Transplantation*.¹⁷⁴

Embora os doentes com síndrome de *Eisenmenger* secundário a *shunts* simples têm sido tratados com transplante isolado de pulmão e reparação da anomalia cardíaca,¹⁷⁴ os doentes com defeitos do septo ventricular podem ter um melhor prognóstico com transplante de coração e pulmões.¹⁷⁵

A sobrevida global aos 5 anos após transplante na HAP é de 45-50%, com evidência de uma boa qualidade de vida.¹⁷⁴

7.3.7 Algoritmo terapêutico

- É mostrado na Figura 2 um algoritmo terapêutico para os doentes com HAP.¹⁷⁶ As classes de recomendação e níveis de evidência para os tratamentos¹⁷⁷ são também mostrados na Tabela 21. A definição de resposta clínica às terapêuticas está registada na Tabela 22. A aprovação regulamentar e as indicações específicas para cada país acerca do tratamento médico dirigido à HAP são mostradas na Tabela 23. Interações medicamentosas potenciais são mostradas na Tabela 20.
- As classes farmacológicas estão listadas por ordem alfabética (AREs, inibidores da fosfodiesterase tipo-5, prostanóides) e os compostos listados por ordem alfabética dentro de cada classe na Figura 2, Tabelas 21 e 23.
- O algoritmo terapêutico não se aplica aos doentes dos outros grupos clínicos, em particular aos doentes com HP associada a doença cardíaca esquerda (grupo 2) ou doença pulmonar (grupo 3). Para além disso, os diferentes tratamentos têm sido avaliados por ECAs principalmente na HAPI, HAP hereditária, HAP devida a anorexígenos e HAP associada a DTC ou a DCC (corrigida cirurgicamente ou não). As classes de recomendação e níveis de evidência para os outros subgrupos de HAP são inferiores (ver a secção sobre subtipos específicos de HAP).
- A abordagem inicial sugerida após diagnóstico da HAP é a adopção de medidas gerais, início da terapêutica de suporte e referência a um centro especializado.
- Os testes de vaso-reactividade aguda devem ser realizados em todos os doentes do grupo 1 – HAP, embora os doentes com HAPI, HAP hereditária e HAP associada a anorexígenos sejam os com maiores probabilidades de ter uma resposta aguda positiva e de beneficiarem da terapêutica de alta dose com BCC. Os doentes com vaso-reactividade devem ser tratados com as doses óptimas

Tabela 21 Recomendações sobre a eficácia da terapêutica farmacológica específica, septostomia auricular com balão e transplantação pulmonar para a hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) de acordo com a classe funcional da OMS (WHO-FC)

Medida/Tratamento	Classe de recomendação – nível de evidência		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Bloqueadores dos canais de cálcio	I-C ^a	I-C ^a	–
Antagonistas dos receptores da endotelina	Ambrisentan	I-A	IIa-C
	Bosentan	I-A	IIa-C
	Sitaxentan	IIa-C	IIa-C
Inibidores da fosfodiesterase tipo-5	Sildenafil	I-A	IIa-C
	Tadalafil ^b	I-B	IIa-C
Prostanóides	Beraprost	–	IIb-B
	Epoprostenol (endovenoso)	–	I-A
	Iloprost (inalado)	–	I-A
	Iloprost (endovenoso)	–	IIa-C
	Treprostinil (subcutâneo)	–	I-B
	Treprostinil (endovenoso)	–	IIa-C
	Treprostinil (inalado) ^b	–	I-B
Terapêutica de combinação inicial	–	–	IIa-C
Terapêutica de combinação sequencial	IIa-C	IIa-B	IIa-B
Septostomia auricular com balão	–	I-C	I-C
Transplantação pulmonar	–	I-C	I-C

^aApenas em doentes que respondam aos testes de vaso-reactividade aguda, I para HAPI, HAP hereditária e HAP devida a anorexígenos; IIa para HAPA.

^bSob revisão regulamentar na União Europeia.

Tabela 22 Definição de resposta inadequada à terapêutica para HAP (ver também secções 7.2.5 e 7.2.6)

Resposta clínica inadequada em doentes inicialmente em classe funcional II ou III da OMS:
 (1) Estado clínico resultante definido como estável e insatisfatório
 (2) Estado clínico resultante definido como instável e em deterioração
 Resposta clínica inadequada em doentes inicialmente em classe funcional IV da OMS
 (1) Não se verificou melhoria rápida para OMS-CF III ou melhor
 (2) Estado clínico resultante definido como estável e insatisfatório

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

toleradas de BCCs (ver secção 7.3.3); a resposta adequada deve ser confirmada após 3-4 meses de terapêutica.

- Os doentes que não respondem aos testes de vaso-reactividade aguda e estão em WHO-FC II devem ser tratados com um ARE ou um inibidor da fosfodiesterase tipo-5.
- Os doentes que não respondem ao teste de vaso-reactividade aguda, ou os que respondem mas se mantêm em (ou progridem para) WHO-FC III devem ser considerados candidatos a terapêutica com um ARE ou um inibidor da fosfodiesterase tipo-5 ou um prostanóide.
- Como não estão disponíveis comparações 'head-to-head' entre os diferentes fármacos, não pode ser proposto nenhum tratamento de primeira linha baseado na evidência. Neste caso, a escolha do medicamento está dependente de uma variedade de factores, incluindo o estado de aprovação, a via de administração, o perfil de efeitos secundários, as preferências dos doentes e a experiência do médico. Alguns peritos ainda utilizam o epoprostenol e.v. como primeira linha em doentes em WHO-FC III devido aos seus benefícios em termos de sobrevivência.
- A administração contínua e.v. de epoprostenol está recomendada como terapêutica de primeira linha em doentes com HAP em WHO-FC IV devido ao benefício de sobrevida neste subgrupo. O treprostínil s.c. e e.v. também tem sido aprovado nos EUA para o tratamento de doentes em WHO-FC IV. Embora não tenham sido realizados ECAs com iloprost por via e.v., este análogo da prostaciclina foi aprovado na Nova Zelândia.
- Embora o ambrisentan, o bosentan, e o sildenafil estejam aprovados nos EUA para doentes em WHO-FC IV, apenas um pequeno número destes doentes foram incluídos em ECAs com estes agentes. A maioria dos peritos considera estes tratamentos de segunda linha em doentes muito graves.
- Nos doentes em WHO-FC IV, a terapêutica inicial de combinação também deve ser considerada.
- Em caso de resposta clínica inadequada (Tabela 22, Figura 2), a terapêutica de combinação sequencial deve ser considerada. A terapêutica de combinação pode incluir um ARE mais um inibidor da fosfodiesterase tipo-5, ou um prostanóide mais um ARE, ou um prostanóide mais um inibidor da fosfodiesterase tipo-5. Ainda estão por definir protocolos apropriados para o *timing* e dosagem, de modo a limitar possíveis efeitos secundários. Nos centros especializados a terapêutica de combinação tripla está a ser considerada.
- A SAB e/ou a transplantação pulmonar estão indicados nos doentes com HAP e resposta clínica inadequada (Tabela 22) apesar da optimização da terapêutica médica ou onde esta não esteja disponível. Estes procedimentos devem ser efectuados apenas em centros com experiência.

Tabela 23 Aprovação regulamentar e indicações específicas para cada país acerca da terapêutica médica dirigida à HAP

Tratamento	País	Indicação	Nível ^b
		Etiologia	WHO-FC
Bloqueadores dos canais de cálcio	–	–	–
Ambrisentan	EUA, Canadá	HAP	II-III-IV
	União Europeia	HAP	II-III
Bosentan ^a	União Europeia	HAP	II-III
Sitaxentan	EUA, Canadá	HAP	II-III-IV
	União Europeia	HAP	III
Sildenafil	EUA, Canadá	HAP	II-III-IV
	União Europeia	HAP	II-III
Tadalafil ^b	EUA	HAP	II-III-IV
Beraprost	Japão, Coreia	HAP	II-III-IV
Epoprostenol (endovenoso)	Europa ^c	HAP	III-IV
	EUA, Canadá	HAPI, HAP-DTC	III-IV
	União Europeia	HAPI	III
Iloprost (inalado)	EUA	HAP	III-IV
Iloprost (endovenoso)	Nova Zelândia	HAPI, HAP-DTC e HPCTE	III-IV
	EUA	HAP	II-III-IV
Treprostínil (subcutâneo)	Canadá	HAP	III-IV
	União Europeia ^d	HAPI	III
Treprostínil (endovenoso)	EUA ^e	HAP	II-III-IV
	Canadá	HAP	III-IV
Treprostínil (inalado) ^b	EUA	HAP	III

^aAprovado especificamente também para HAP associada a *shunts* sistémico-pulmonares congénitos e à fisiologia de *Eisenmenger*.

^bSob revisão regulamentar na União Europeia.

^cNa Europa, o Epoprostenol não foi registado pelo procedimento centralizado da EMEA mas encontra-se aprovado em diferentes países a nível nacional.

^dNa Europa, o Treprostínil não foi registado pelo procedimento centralizado da EMEA mas está aprovado em França e noutros países por processos de reconhecimento mútuos a nível nacional.

^eNo caso de intolerância à formulação subcutânea.

DTC = doença do tecido conjuntivo; EMEA = *European Medicines Agency*; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; HPCTE = hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica; WHO-FC = classes funcionais da OMS.

7.3.8 Cuidados de fim de vida e considerações éticas

O curso clínico da HP consiste numa deterioração progressiva intercalada com episódios de descompensação aguda. É difícil prever quando os doentes morrerão, porque a morte pode ser súbita ou lenta devido à insuficiência cardíaca progressiva. Foi demonstrado que os médicos que tratam os doentes tendem a ser sobre-optimistas na sua avaliação prognóstica e frequentemente não compreendem os desejos dos seus doentes.

Uma comunicação aberta e sensível com os doentes permite um planeamento prospectivo e uma discussão acerca dos seus medos, preocupações e desejos, o que é essencial para providenciar bons cuidados. Devem ser criadas oportunidades para discussão do prognóstico desde a altura do diagnóstico. O reconhecimento de que a reanimação cardio-pulmonar na HP grave tem fracos resultados pode facilitar uma ordem de "não reanimar". Isto pode aumentar a probabilidade de os doentes estarem nos seus locais de eleição de prestação de cuidados no final da vida.

Os doentes que se aproximam do fim de vida necessitam de avaliações frequentes de todas as suas necessidades por uma equipa multidisciplinar. Deve ser prestada atenção ao controlo de sintomas geradores de angústia e à prescrição de fármacos apropriados enquanto se retira medicação desnecessária. Um apoio psicológico, social e espiritual bem informado é também vital. Um especialista em cuidados paliativos deve ser consultado quando as necessidades dos doentes estão para além da experiência da equipa de HP.

7.4 Subgrupos específicos de hipertensão arterial pulmonar

Algumas doenças incluídas no grupo I – HAP, embora apresentem semelhanças com a HAPI, comportam diferenças suficientes para requerer comentários específicos. Nestas incluem-se a HAP pediátrica e formas de HAPA (Tabela 4) como a DCC, a DTC, a hipertensão portal e a infecção por VIH. O reconhecimento destas diferenças é crítico porque elas podem influenciar não só a abordagem diagnóstica como também conduta global da HAP.

7.4.1 Hipertensão arterial pulmonar pediátrica

A HP pediátrica é semelhante à doença no adulto apesar de os pulmões ainda se estarem a desenvolver na criança em crescimento. O pior prognóstico na criança, com uma sobrevida mediana estimada em 10 meses quando comparada com 2,8 anos para os adultos,⁸ não tem sido confirmado. A incidência e prevalência exactas para a HP nas crianças são desconhecidas. Todas as formas de HP incluídas na classificação clínica (Tabela 4) têm sido descritas nas crianças, mas a maioria dos doentes apresenta-se com HP associada a DCC ou formas hereditárias/idiopáticas. Em contraste, a prevalência da HAP associada a DTC, hipertensão portal, infecção a HIV, e a drogas e toxinas é mais baixa. Os doentes com doença pulmonar crónica da prematuridade constituem uma população em crescimento. A HP persistente do recém-nascido é também classificada como HAP. A sua história natural, tratamento e prognóstico são suficientemente diferentes para justificar a sua exclusão desta discussão.¹⁷⁸

Não foram identificadas diferenças claras entre os mecanismos no desenvolvimento da HAP em crianças e adultos.

Diagnóstico

Tendo como base estudos antigos, pensava-se que 40% das crianças com HAPI fossem vaso-reactivas, mas parece que os valores recentes estão mais próximos dos da população de doentes adulta, com cerca de 10-15% de respostas agudas positivas ou ainda menos.^{179,180}

As crianças apresentam-se normalmente mais doentes que os adultos. São sintomas comuns a dispneia, cansaço e ‘failure to thrive’. A síncope é mais frequente nas crianças, mas a insuficiência manifesta do VD é um evento tardio e a criança pode morrer subitamente antes do estabelecimento da insuficiência cardíaca. É sugerida uma marcha diagnóstica similar à dos adultos. Mesmo que algumas associações sejam raras elas deverão ser excluídas antes do diagnóstico definitivo. Uma história pessoal e familiar exaustiva que inclua a gravidez, parto e período pós-natal é essencial. O T6MM e os testes de esforço cardiopulmonares podem ser realizados, mas requerem experiência e devem ser adaptados à idade. O diagnóstico necessita de CCD e testes de vaso-reactividade que são efectuados da mesma forma que nos adultos. Nas crianças, estes procedimentos podem necessitar de anestesia geral, o que aumenta os riscos.

Terapêutica

A resposta à terapêutica é difícil de prever, com alguns doentes a responder de forma dramática e outros a necessitar de uma estratificação terapêutica rápida. O algoritmo terapêutico utilizado para as crianças é semelhante ao dos adultos, embora não existam ECAs específicos. Muitos centros especializados têm sugerido algoritmos de tratamento específicos, mas que não deixam de ser muito semelhantes.¹⁷⁹ Foram efectuados poucos estudos de maneira a confirmar a dose exacta dos novos fármacos aplicáveis a crianças.

A terapêutica deve incluir um seguimento apertado. O tratamento rápido de qualquer infecção das vias aéreas superiores ou inferiores é essencial devido ao perigo de deterioração rápida. O uso de anticoagulação é controverso porque não há estudos disponíveis em crianças. O perfil de risco-benefício é um problema em crianças pequenas. A utilização de aspirina em vez de um cumarínico também é controversa. O consenso é a anticoagulação de doentes com insuficiência cardíaca direita manifesta.

Os BCCs são utilizados em doentes que respondem, mas é mandatório um seguimento apertado porque os doentes podem não responder à terapêutica de longo prazo.

Há dados disponíveis sobre o bosentan, tendo a sua farmacocinética sido avaliada num estudo.¹⁸¹ Vários estudos não controlados mostraram resultados em crianças semelhantes aos adultos, com taxas de sobrevida a 1 ano de 80-90%.¹⁸² Foi recentemente aprovada uma nova formulação pediátrica pela *European Medicines Agency*. Até agora não foram disponibilizados dados acerca dos antagonistas selectivos dos receptores A da endotelina.

O sildenafil mostrou alguma eficácia,¹⁸³ e está a decorrer um ECA para definição de dose e eficácia.

As indicações do epoprostenol são semelhantes às dos adultos. A dose de início habitual é de 2 ng/kg/min, com um aumento rápido. As doses óptimas variam consideravelmente entre doentes, daí que seja necessária uma titulação individual.^{184,185} A administração e.v. do iloprost e do treprostnil tem sido registada como em adultos. O beraprost oral é utilizado nalguns países, embora não existam dados de eficácia. O treprostnil s.c. pode ser uma opção, mas a dor local é um problema sério nas crianças. O iloprost inalado também é de difícil adesão, mas um relato recente mostrou alguma eficácia.¹⁸⁶

Um número crescente de doentes pediátricos estão em terapêutica de combinação, embora na ausência de evidência.¹⁸⁷ A septostomia auricular, assim como o *shunt* de Pott,¹⁸⁸ são possíveis em crianças, com bons resultados. Como nos adultos, a cura da HAP obtém-se apenas por transplantação pulmonar, mas a falta de dadores adequados constitui um problema maior.

As recomendações para a HAP pediátrica estão resumidas na Tabela 24.

Tabela 24 Recomendações para a HAP pediátrica

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
A marcha diagnóstica para a HP proposta para adultos também deve ser considerada nas crianças	Ila	C
O algoritmo terapêutico para a HP proposto para adultos também deve ser considerado nas crianças	Ila	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

7.4.2 Hipertensão arterial pulmonar associada a *shunts* cardíacos congénitos

A HAP associada a DCC está incluída no grupo I da classificação clínica da HP (Tabela 4). Uma classificação clínica específica (Tabela 6) e uma classificação anátomo-fisiopatológica (Tabela 7) são úteis para uma melhor definição individual de cada doente com HAP associada a DCC.¹¹⁶

Os dados epidemiológicos permanecem escassos, uma vez que não foram desenhados estudos que avaliassem a prevalência da HAP no adulto com DCC, embora tenha sido sugerido 5-10% num estudo recente.¹⁸⁹ A exposição persistente da árvore vascular pulmonar a um fluxo sanguíneo aumentado devido a *shunts* sistémico-pulmonares assim como a um aumento da pressão pode resultar numa arteriopatia obstrutiva típica (idêntica a outras formas de HAP) que leva a um aumento da RVP. Se a RVP se aproxima ou excede a resistência vascular sistémica, o *shunt* inverte o sentido do fluxo (síndrome de *Eisenmenger*).¹⁹⁰

Diagnóstico

Os sinais e sintomas da síndrome de *Eisenmenger* resultam da HP, baixa saturação arterial de O₂ e eritrocitose secundária; incluem dispneia, cansaço e síncope. Em doentes com HAP associada a DCC sem inversão do *shunt*, o grau de cianose e eritrocitose pode ser ligeiro a moderado. Os doentes com síndrome de *Eisenmenger* também podem apresentar hemoptises, acidentes vasculares cerebrais, abscessos cerebrais, coagulopatias e morte súbita; apresentam uma esperança de vida reduzida, embora possam sobreviver até à terceira ou quarta, e alguns até à sétima décadas.¹⁹¹ No grupo de doentes em lista para transplante de pulmão ou pulmão-coração quando não estava disponível nenhum tratamento médico, a síndrome de *Eisenmenger* tinha uma melhor sobrevida quando comparada com a HAPI, com uma taxa de sobrevida aos 3 anos de 77% comparada com 35% para a HAPI não tratada.¹⁹² De todos os doentes com DCC, aqueles com síndrome de *Eisenmenger* são os mais comprometidos em termos de intolerância ao exercício.¹⁹³

A melhoria da sobrevida possivelmente resulta da preservação da função do VD, uma vez que o VD não sofre '*remodelling*' ao nascimento e mantém-se hipertrofiado.¹⁹⁴ O VD é também aliviado pelo *shunt* direito-esquerdo, preservando o débito cardíaco sistémico, à custa da hipoxémia e cianose.

Os doentes com DCC (em particular aqueles com *shunts*) podem também desenvolver HP devido a doença cardíaca esquerda (grupo 2, Tabela 4) ou a doenças pulmonares concomitantes (grupo 3, Tabela 4). Nestes casos, é recomendada uma marcha diagnóstica abrangente, como referido na secção 7.1.12.

Tratamento

A estratégia terapêutica para os doentes com HAP associada a DCC e naqueles com a síndrome de *Eisenmenger* é baseada principalmente na experiência clínica de peritos e ao invés de formalmente baseada em evidência.¹⁹⁰ Um algoritmo de tratamento específico semelhante ao da Figura 2 tem sido proposto recentemente.¹⁶

Os doentes com síndrome de *Eisenmenger* devem ser orientados em centros especializados. A educação dos doentes, modificação de comportamentos e consciência dos factores de risco médicos potenciais são aspectos importantes da sua abordagem.

Os doentes com síndrome de *Eisenmenger* podem apresentar deterioração clínica em diversas circunstâncias, incluindo cirurgia não cardíaca com anestesia geral, desidratação, infecções pulmonares e altitude elevada. É recomendado evitar o exercício físico extenuante,

mas as actividades ligeiras parecem ser benéficas. A gravidez está associada a um risco elevado tanto para a mãe como para o feto. A gravidez deve ser evitada e a contracepção está indicada.

A oxigenoterapia de longa duração domiciliária pode melhorar os sintomas mas não demonstrou alterar a sobrevida, pelo menos quando administrada apenas à noite.¹¹¹ A utilização terapêutica de O₂ suplementar está recomendada em casos em que é capaz de produzir um aumento consistente na saturação arterial de oxigénio e reduzir os sintomas.

O uso de anticoagulação oral na síndrome de *Eisenmenger* é controverso: está registada uma elevada incidência de trombose da AP e de acidentes vasculares cerebrais, mas também há um risco aumentado de hemorragia e hemoptises.¹⁹⁵ Não existem dados sobre este problema pelo que não podem ser elaboradas recomendações definitivas. A anticoagulação oral pode ser considerada em doentes com trombose da AP, sinais de insuficiência cardíaca, e ausência (ou apenas em pequena quantidade) de hemoptises.¹⁹⁵

A eritrocitose secundária é benéfica para o transporte e entrega adequados de O₂, e as flebotomias de rotina devem ser evitadas. Se estão presentes sintomas de hiperviscosidade, deve ser efectuada flebotomia com substituição isovolumétrica, geralmente quando o hematócrito é > 65%. O défice de ferro deve ser corrigido. Não existem dados que suportem a utilização de BCCs em doentes com síndrome de *Eisenmenger*, e o seu uso empírico é perigoso e deve ser evitado.

Foi efectuado um ECA com terapêutica farmacológica específica: o bosentan melhorou o T6MM e diminuiu a RVP após 16 semanas de tratamento em doentes em WHO-FC III.¹⁴² O seguimento a longo prazo (40 semanas) mostrou uma melhoria sustentada.¹⁹⁶ O bosentan está actualmente aprovado na Europa para doentes com síndrome de *Eisenmenger* em WHO-FC III. Não estão disponíveis estudos sobre a utilização de outros AREs neste contexto.

Experiências pontuais com os inibidores da fosfodiesterase tipo-5 sildenafil¹⁹⁷ e tadalafil¹⁹⁸ mostram resultados hemodinâmicos e funcionais favoráveis em doentes com HAP associada a DCC e síndrome de *Eisenmenger*.

A utilização de epoprostenol e.v. foi relatada em doentes com síndrome de *Eisenmenger*, com efeitos favoráveis na hemodinâmica e capacidade de exercício, embora os catéteres centrais exponham os doentes a risco aumentado de embolismo paradoxal e sepsis.¹²⁰ Não há dados disponíveis sobre o uso de outros prostanóides.

Não há dados publicados sobre a terapêutica de combinação, mas a lógica é a mesma que para a HAPI. Desde a introdução de terapêuticas específicas na síndrome de *Eisenmenger*, existe um interesse crescente nos doentes com pré-síndrome de *Eisenmenger*, considerados inoperáveis com base nas alterações hemodinâmicas (RVP demasiado elevada), no sentido de se remodelar o leito vascular pulmonar e se proceder a correcção. Não pode ser elaborada nenhuma recomendação neste sentido, uma vez que os casos relatados são apenas pontuais.

O transplante de coração-pulmão ou o transplante de pulmão com cirurgia cardíaca é uma opção em casos especiais que não respondam ao tratamento médico, mas está limitado pela disponibilidade de órgãos. As sobrevidas a curto e longo prazo após transplante de coração-pulmão são semelhantes às de outras formas de HAP. A sobrevida estimada mais prolongada dos doentes com síndrome de *Eisenmenger* dificulta a decisão de referência dos doentes à lista de transplantes.

As recomendações para a hipertensão arterial pulmonar associada a *shunts* cardíacos congénitos são resumidas na Tabela 25.

Tabela 25 Recomendações para a HAP associada a shunts cardíacos congénitos

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
O bosentan, um ARE, está indicado para doentes com WHO-FC III e síndrome de Eisenmenger	I	B
Outros AREs, inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e prostanoídes devem ser considerados em doentes com síndrome de Eisenmenger	Ila	C
Na ausência de hemoptises significativas, deve ser considerada terapêutica de anticoagulação oral em doentes com trombose das APs ou sinais de insuficiência cardíaca	Ila	C
A utilização de oxigenoterapia suplementar deve ser considerada nos casos em que produz um aumento consistente da saturação arterial de oxigénio e reduz a sintomatologia	Ila	C
Se estão presentes sintomas de hiperviscosidade, deve ser considerada flebotomia com substituição isovolumétrica, geralmente quando o hematócrito for superior a 65%	Ila	C
A terapêutica de combinação pode ser considerada em doentes com síndrome de Eisenmenger	IIb	C
A utilização de BCCs não está recomendada em doentes com síndrome de Eisenmenger	III	C

^aClasse de recomendação.^bNível de evidência.

7.4.3 Hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conjuntivo

A HAP é uma complicação bem conhecida das DTCs como a esclerose sistémica,¹¹⁴ lúpus eritematoso sistémico, DTC mistas, e menos frequente, artrite reumatóide, dermatomiosite e síndrome de Sjögren. Nos registos, HAP associada a DTC é o segundo tipo de HAP mais prevalente a seguir à HAPI.^{3,4}

A esclerose sistémica, particularmente na sua variante limitada (síndrome CREST), representa a principal DTC associada à HAP. A prevalência da HAP hemodinamicamente comprovada em grandes coortes de doentes com esclerose sistémica encontra-se entre 7 e 12%.^{2,114} Nestes doentes, a HAP pode ocorrer em associação com fibrose intersticial ou como resultado de uma arteriopatia pulmonar isolada. Para além disso, pode estar presente uma hipertensão pulmonar venosa devida a doença cardíaca esquerda. É imperativo determinar-se qual dos mecanismos é preponderante, uma vez que irá ditar o tratamento.

As alterações histopatológicas da HAP associada a DTC são geralmente indistinguíveis das da HAPI clássica, embora haja um envolvimento mais frequente das veias pulmonares.¹⁹⁹ Os mecanismos fisiopatológicos que levam à HAP nos doentes com DTC continuam por esclarecer. A presença de anticorpos anti-nucleares, factor reumatóide, imunoglobulina G e depósitos de fracções do complemento nos vasos pulmonares sugerem um papel para um mecanismo imunológico.

Diagnóstico

Em comparação com a HAPI, os doentes com DTC e HAP são sobretudo mulheres (razão feminino/masculino 4:1), mais velhos (idade média de 66 anos na altura do diagnóstico), podem apresentar doenças concomitantes (fibrose pulmonar, doença cardíaca esquerda) e têm uma sobrevida mais baixa.¹¹⁴ O risco de morte não ajustado da

HAP associada a esclerose sistémica comparado com o da HAPI é de 2,9²⁰⁰ e os preditores de prognóstico são os mesmos da HAPI (PAD, PAP e IC). Os sintomas e a apresentação clínica são muito semelhantes aos da HAPI e ocasionalmente doentes classificados como tendo HAPI são identificados como tendo uma DTC associada através de testes de rastreio imunológico. A TC de alta resolução é útil na avaliação da presença de doença pulmonar intersticial associada. Uma redução isolada da capacidade de difusão do monóxido de carbono é frequente na esclerose sistémica associada à HAP.

Está recomendado um *screening* ecocardiográfico anual para a detecção de HP nos doentes assintomáticos com doenças do espectro da esclerodermia; noutras DTCs, apenas na presença de sintomas. O custo-eficácia desta estratégia não foi clarificado quando comparado com o *screening* baseado em sintomas (ver também secção 7.1.5). Tal como nas outras formas de HAP, o CCD é recomendado em todo os casos de suspeita de HAP associada a DTC para confirmação diagnóstica, determinação da gravidade e exclusão de doença cardíaca esquerda. O CCD é obrigatório se são considerados objectivos terapêuticos. A proporção de respostas positivas ao teste de vaso-reactividade aguda é mais baixa que na HAPI.⁶⁶

Tratamento

O tratamento de doentes com HAP associada a DTC parece mais complexo que o dos doentes com HAPI. A terapêutica imunossupressora combinando glicocorticóides e ciclofosfamida pode resultar numa melhoria clínica nos doentes com HAP associada ao lúpus eritematoso sistémico ou a DTC mistas.²⁰¹

A resposta favorável a longo prazo aos BCCs nos doentes vaso-reactivos é menos frequente que na HAPI. A taxa de risco-benefício da anticoagulação oral não está bem definida.

O tratamento dos doentes com DTC e HAP deve seguir o mesmo algoritmo que a HAPI (*Figura 2*). Esta recomendação é baseada no facto de os doentes com DTC terem sido incluídos na maioria dos grandes ECAs para aprovação regulamentar da terapêutica para a HAP, incluindo os de terapêutica de combinação.

A análise de subgrupos de doentes com esclerodermia envolvidos nos ECAs realizados com bosentan,¹³⁹ sitaxentan,²⁰² sildenafil,¹⁵⁵ e treprostinil s.c.²⁰³ mostrou efeitos favoráveis. Nalguns desses ensaios, a magnitude da resposta no subgrupo de HAP associada a DTC foi inferior à da HAPI.

O tratamento com epoprostenol e.v. contínuo mostrou melhorar a capacidade de exercício, sintomas e hemodinâmica num ECA de 3 meses com doentes com patologias do espectro da esclerodermia.¹¹⁹ A análise retrospectiva mostrou, contudo, que o efeito do epoprostenol e.v. na sobrevida dos doentes com HAPI parece ser melhor que nos doentes com esclerodermia. A presença de uma DTC não é uma contra-indicação para a transplantação pulmonar por si só se o tratamento médico não resultar.

As recomendações para a HAP associada a DTC estão resumidas na *Tabela 26*.

7.4.4 Hipertensão arterial pulmonar associada a hipertensão portal

A HAP é uma complicação reconhecida da doença hepática crónica.^{204,205} A hipertensão portal, mais do que a doença hepática em si, parece ser o principal factor de risco determinante no desenvolvimento da HAP.²⁰⁴

Esta doença não é incomum, uma vez que a HAP associada a hipertensão portal (também chamada hipertensão portopulmonar)

Tabela 26 Recomendações para a HAP associada a doenças do tecido conjuntivo

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
Em doentes com HP associada a DTC, é recomendado o mesmo algoritmo terapêutico proposto para os doentes com HAPI	I	A
O rastreio ecocardiográfico para a detecção da HP é recomendado em doentes sintomáticos com esclerodermia ou doenças relacionadas	I	B
O rastreio ecocardiográfico para a detecção da HP é recomendado em doentes sintomáticos com qualquer outra DTC	I	C
A CCD é indicada em todos os casos de suspeita de HAP associada a DTC, em particular se se estiver a planear uma terapêutica medicamentosa específica	I	C
A anticoagulação oral deve ser considerada para cada caso individualmente	Ila	C
O rastreio ecocardiográfico para a detecção da HP pode ser considerado em doentes assintomáticos com esclerodermia ou doenças associadas	Ilb	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

representa ~10% da população com HAP.³ Estima-se que 1-2% dos doentes com doença hepática e hipertensão portal desenvolvam HAP, mas a prevalência da HAP pode alcançar os 5% nos doentes com doença hepática avançada avaliados para transplantação hepática.²⁰⁶ A patogénese é incerta e pode estar relacionada com substâncias tóxicas derivadas do tracto gastrointestinal, que não são eliminadas pelo fígado devido a *shunts* porto-sistémicos, causando assim danos no endotélio pulmonar. Outra possibilidade é a de que o estado de elevado DC possa induzir a HAP.

Diagnóstico

O quadro clínico dos doentes com hipertensão portopulmonar pode ser indistinguível do da HAPI ou pode incluir uma combinação de sinais e sintomas da doença hepática de base.²⁰⁴

O *screening* ecocardiográfico para detectar a HP em doentes com doença hepática é apropriado em doentes sintomáticos e/ou candidatos a transplante hepático. Deve ser efectuado um CCD em todos os casos que apresentem elevação da PSAP de forma a clarificar as alterações hemodinâmicas subjacentes, e definir as implicações prognósticas e terapêuticas. Os doentes com hipertensão portopulmonar têm um DC significativamente mais alto e uma resistência vascular sistémica e uma RVP significativamente mais baixas que os doentes com HAPI. Num estudo retrospectivo,²⁰⁴ os doentes com hipertensão portopulmonar tiveram uma melhor taxa de sobrevivência que os doentes com HAPI, embora isto seja discutível.

Tratamento

A hipertensão portopulmonar faz parte do espectro da HAP e em geral estes doentes devem ser tratados de forma semelhante àqueles com outras formas de HAP, tendo em consideração a presença de doença hepática e suas consequências na sua abordagem. O algoritmo terapêutico (Figura 2) também pode ser aplicado neste contexto, com adaptações.

A terapêutica anticoagulante deve ser evitada em doentes com risco aumentado de hemorragia. Os bloqueadores beta-adrenérgicos, muitas

Tabela 27 Recomendações para a HAP associada a hipertensão portal

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
O rastreio ecocardiográfico para a detecção da HP está recomendado em doentes sintomáticos com doenças hepáticas e/ou candidatos a transplante hepático	I	B
Nos doentes com HAP associada a hipertensão portal deve ser considerado o mesmo algoritmo terapêutico proposto para doente com HAPI, tendo atenção às co-morbilidades	Ila	C
A anticoagulação oral não é recomendada em doentes que tenham um risco hemorrágico aumentado	III	C
A HAP significativa é uma contra-indicação para o transplante hepático, se a PAP média for ≥ 35 mmHg ou a RVP for ≥ 250 dynes.s.cm ⁻⁵	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

vezes utilizados nos doentes com hipertensão portal para reduzir o risco de rotura das varizes esofágicas, pioram o estado hemodinâmico e a capacidade de exercício nos doentes com HAP portopulmonar.²⁰⁷

Os doentes com hipertensão portopulmonar têm sido excluídos de quase todos os ECAs sobre HAP. Algumas séries sugerem que o epoprostenol, bosentan e sildenafil podem exercer benefícios hemodinâmicos e clínicos em doentes seleccionados.²⁰⁸⁻²¹⁰ Num estudo retrospectivo o tratamento com bosentan pareceu ser superior ao iloprost inalado.²¹¹ Deve ser realizada uma monitorização cuidadosa caso seja iniciado tratamento com AREs devido à hepatotoxicidade destes fármacos.

A HAP pode aumentar substancialmente o risco associado à transplantação hepática e normalmente a HAP é uma contra-indicação se a PAP média for ≥ 35 mmHg e/ou a RVP ≥ 250 dynes.s.cm⁻⁵.^{206,212} Tem sido sugerido que a terapêutica com fármacos específicos para a HAP deva ser utilizada para melhorar o estado hemodinâmico antes do transplante hepático, mas os efeitos no *outcome* da transplantação hepática ainda não foram suficientemente avaliados.

Doentes seleccionados com doença hepática terminal e HP grave podem ser considerados para transplante combinado fígado-pulmão ou fígado-coração-pulmão. A maior série de transplantes combinados fígado-pulmão registou até agora uma sobrevivência aos 3 anos de 62%. Esta opção terapêutica é oferecida apenas por poucos centros a nível mundial.²¹³

As recomendações para a HAP associada a hipertensão portal encontram-se resumidas na Tabela 27.

7.4.5 Hipertensão arterial pulmonar associada à infecção por VIH

A utilização da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) e o tratamento agressivo das infecções oportunistas tem contribuído para aumentar a esperança de vida em doentes com infecção por VIH. Consequentemente, o espectro de complicações alterou-se no sentido de outras doenças crónicas, incluindo doenças cardiovasculares como a miocardiopatia dilatada, doenças do pericárdio, endocardite trombotica não infecciosa, aterosclerose acelerada e HAP. A prevalência inicial da HAP encontra-se entre 0,1-0,5% com uma incidência estimada de 0,1% por ano.²¹⁴ Foi

sugerido que a utilização da HAART poderia diminuir a taxa de HAP associada à infecção por VIH, mas um estudo populacional conduzido recentemente em França contradiz esta hipótese, uma vez que a prevalência mínima calculada para a HAP relacionada com VIH foi de 0,46%, muito semelhante à obtida antes da era da HAART.⁴⁹

A patogénese da HAP relacionada com o VIH permanece incerta. A ausência de partículas virais nas lesões complexas plexiformes encontradas nestes doentes sugere que uma acção indirecta da infecção viral sobre a inflamação e sobre os factores de crescimento possa actuar como desencadeante num doente com predisposição.⁴⁹

Diagnóstico

A HAP relacionada com o VIH tem uma apresentação clínica semelhante à HAPI. Na altura do diagnóstico, 71-81% dos doentes encontra-se num WHO-FC avançada.^{49,122} Os doentes podem apresentar outros factores de risco para a HAP como doença hepática (hepatite crónica B ou C), exposição a drogas e toxinas, ou embolia pulmonar devida a toxicófilia e.v. Os doentes com HAP relacionada com VIH têm mais probabilidade de serem homens e toxicodependentes e.v.⁴⁹ Mais de 80% estão bem controlados sob terapêutica antiretroviral de elevada actividade, e a contagem de CD4 não parece ser um factor de risco para a HAP.^{49,122}

Os doentes com infecção a VIH assintomáticos não devem efectuar testes para detecção de HAP. A ecocardiografia deve ser realizada em doentes com dispneia inexplicável, para detectar complicações cardiovasculares relacionadas com VIH, como a miocardite, a miocardiopatia, ou a HAP. É obrigatória a realização de CCD para confirmação do diagnóstico de HAP relacionada com VIH e excluir a possibilidade de doença cardíaca esquerda.

A HAP é um factor de risco independente para morte em doentes infectados com VIH, com uma taxa de sobrevivência aos 3 anos de 21% nos casos mais avançados (WHO-FC III/IV), comparativamente a 84% em doentes ligeiramente sintomáticos.¹²² Num estudo realizado num único centro, um melhor *outcome* esteve associado à contagem de CD4 > 212 células/ μ L, HAART, e terapêutica com epoprostenol.¹²²

Tratamento

O tratamento da HAP relacionada com o VIH não está tão bem estabelecido comparativamente com outras formas de HAP. Apenas três ECAs permitiram a inclusão de doentes com HAP relacionada com o VIH, que representaram 5% da população total: um com o beraprost, um prostanóide activo por via oral,¹³⁴ e dois com o ARE selectivo ambrisentan.¹⁴⁶

A anticoagulação não é rotineiramente recomendada devido ao risco aumentado de hemorragia, problemas de *compliance* terapêutica antecipados e interações medicamentosas. Os doentes com HAP relacionada com VIH parecem não responder aos testes de vaso-reactividade⁶⁶ e portanto não devem receber BCCs.

Vários estudos não controlados sugerem que o epoprostenol e.v.,¹²² o treprostnil s.c.,²¹⁵ e o iloprost inalado²¹⁶ podem melhorar a tolerância ao exercício, os parâmetros hemodinâmicos e os sintomas da HAP relacionada com o VIH.

Dois estudos abertos registaram os efeitos do bosentan em doentes com HAP relacionada com o VIH,^{217,218} mostrando uma melhoria em todas as medidas de eficácia, incluindo T6MM, FC-OMS, variáveis hemodinâmicas calculadas por *Doppler* e hemodinâmica invasiva. A tolerância hepática foi semelhante às observações anteriormente registadas nas outras formas

Tabela 28 Recomendações para a HAP associada a infecção por VIH

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
O ecocardiograma está recomendado a doentes com dispneia não explicável, para detectar complicações cardiovasculares relacionadas com a infecção a VIH	I	C
Em doentes com HAP associada a infecção por VIH, deve ser considerado o mesmo algoritmo terapêutico proposto para a HAPI, tomando em consideração as co-morbilidades e interações medicamentosas	Ila	C
A anticoagulação oral não está recomendada em doentes que tenham um risco hemorrágico aumentado	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

de HAP. A interpretação destes estudos é limitada devido ao pequeno tamanho da amostra e ao facto de serem abertos.

No caso da utilização de sildenafil, a dose deve ser ajustada se o ritonavir e saquinovir são co-administrados devido às interações medicamentosas (*Tabela 20*).

A infecção por VIH é geralmente considerada um critério de exclusão para o transplante pulmonar, embora nalguns centros tenha sido implementado um programa específico.

As recomendações para a HAP associada à infecção por VIH estão resumidas na *Tabela 28*.

8. Doença pulmonar veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar (grupo I')

Tanto a DPVO como a hemangiomatose capilar pulmonar são doenças raras, mas que têm vindo a ser reconhecidas como causas de HAP.²¹⁹ Foram classificadas num subgrupo específico da classificação clínica (*Tabela 4*, grupo I'), devido às diferenças a nível patológico, clínico e terapêutico que apresentam em relação às outras formas de HAP incluídas no grupo I. Na literatura estão descritos menos de 200 casos de DPVO e hemangiomatose capilar pulmonar. A DPVO e a hemangiomatose capilar pulmonar são semelhantes nalguns aspectos, particularmente no que se refere às alterações do parênquima pulmonar que foram descritas anteriormente.²⁰ A ocorrência familiar da DPVO já foi descrita, e uma mutação no gene do receptor-2 da proteína morfogenética do osso foi observada num indivíduo com esta doença.²²⁰ Estes achados sugerem que a HAP e a DPVO podem representar diferentes manifestações fenotípicas no espectro de uma única doença. Em contraste com a HAPI, há uma predominância masculina na DPVO²²¹ e o prognóstico parece ser pior.

8.1 Doença pulmonar veno-oclusiva

8.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico da DPVO pode ser estabelecido com elevada probabilidade através da combinação da suspeição clínica, exame objectivo, broncoscopia e achados imagiológicos.²²¹ Esta abordagem

não invasiva pode evitar a biópsia pulmonar (o *gold standard* para confirmação do diagnóstico de DPVO) na maioria dos casos. Os doentes queixam-se maioritariamente de dispneia de esforço e cansaço, uma apresentação clínica que é indistinguível da HAPI. O exame objectivo pode revelar hipocratismo digital e auscultação pulmonar de crepitações bibasais, que não são frequentes nas outras formas de HAP. As séries de casos sugerem que os doentes com DPVO têm uma hipoxémia mais grave e uma muito menor capacidade de difusão do monóxido de carbono que nas outras formas de HAP.^{54,221,222} Isto pode ser explicado pela presença do edema pulmonar intersticial crónico típico da DPVO e/ou um estado de baixo DC e/ou presença de *foramen ovale* patente.

A radiografia do tórax pode revelar linhas B de Kerley e infiltrado intersticial periférico, para além de outros sinais típicos de HP.

A TC de alta resolução é o principal exame de investigação. Os achados típicos sugestivos de DPVO são a presença de linhas septais subpleurais espessadas, opacidades centrilobulares em vidro espolido (em contraste com a distribuição panlobular da HAPI) e adenomegalias mediastínicas.⁵⁴ A associação desses três achados é 100% específica para a DPVO em caso de HAP, com uma sensibilidade de 66%.⁵⁴ Para além disso, a sua presença parece correlacionar-se estreitamente com o risco de edema pulmonar associado à terapêutica com epoprostenol.^{223,224}

A DPVO pode estar associada a hemorragia alveolar oculta, pelo que a broncoscopia com lavagem broncoalveolar pode ser uma ferramenta útil na estratégia diagnóstica. Num estudo retrospectivo, os resultados da lavagem broncoalveolar efectuados em 19 doentes com suspeita de HAPI foram analisados.²²² Comparativamente à HAPI, os oito casos de DPVO apresentaram uma contagem celular significativamente aumentada, uma percentagem maior de macrófagos com depósitos de hemossiderina, e um *Golde Score* marcadamente elevado. A percentagem de macrófagos, linfócitos e neutrófilos foi semelhante.

A apresentação hemodinâmica da DPVO é semelhante à da HAPI. É de salientar que a PEAP é quase sempre normal porque as alterações patológicas ocorrem nas pequenas vénulas e não afectam as veias pulmonares de maior calibre. O teste de vaso-reactividade pode ser complicado por edema pulmonar agudo.

8.1.2 Tratamento

Não há uma terapêutica médica estabelecida para a DPVO. É importante realçar que os vasodilatadores e os prostanóides têm que ser usados com muito cuidado devido ao risco elevado de edema pulmonar.^{223,224} Contudo há registo de melhorias clínicas mantidas em doentes tratados com esses fármacos.

Não há dados acerca da utilização de novos fármacos como os AREs ou os inibidores da fosfodiesterase tipo-5 no tratamento da DPVO e da hemangiomatose capilar pulmonar. Consequentemente, a terapêutica para a DPVO deve ser considerada apenas em centros com grande experiência no controlo da HP, e os doentes devem ser informados acerca dos riscos. A septostomia auricular pode ser considerada, mas geralmente é limitada pela hipoxémia. A única terapêutica curativa para a DPVO e para a hemangiomatose capilar pulmonar é o transplante pulmonar, e tal como no caso da HAPI, não há registo de recidiva da doença após transplante. Os doentes com DPVO devem ser referenciados para avaliação num centro de transplantação assim que seja estabelecido o seu diagnóstico.

As recomendações para a DPVO estão resumidas na *Tabela 29*.

Tabela 29 Recomendações para a doença pulmonar veno-oclusiva

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
Está indicada a referenciação de doentes com DPVO a um centro de transplante para avaliação, logo que seja estabelecido o diagnóstico	I	C
Os doentes com DPVO devem ser seguidos clinicamente apenas em centros com grande experiência em HAP devido ao risco de edema pulmonar após início da terapêutica específica para a HAP	Ila	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

8.2 Hemangiomatose capilar pulmonar

Esta doença muito rara pode ser difícil de diferenciar da DPVO, e os aspectos diagnósticos e terapêuticos são muito semelhantes. Muitas vezes, só o exame anátomo-patológico permite distinguir as duas doenças.²⁰

9. Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda (grupo 2)

Muitos dos avanços na terapêutica da HP têm sido feitos na HAP. Ao mesmo tempo, virtualmente nenhum progresso tem sido feito nas formas muito mais comuns de HP, como as encontradas nos doentes com doença cardíaca esquerda, doenças pulmonares ou HPCTE. Apesar da falta de dados, os fármacos com eficácia comprovada na HAP estão a ser cada vez mais utilizados noutras formas de HP. Isto pode ser clinicamente justificável nalguns doentes cuidadosamente seleccionados, mas pode ser inútil ou mesmo prejudicial em muitos outros. A utilização de fármacos específicos para a HAP noutras formas de HP é desencorajada fora de centros clínicos com larga experiência.

A patologia, fisiopatologia e epidemiologia da HP devida a doença cardíaca esquerda foram discutidas anteriormente.

A HP condiciona um mau prognóstico para os doentes com insuficiência cardíaca crónica.²²⁵ Num estudo, a taxa de mortalidade após 28 meses de seguimento foi de 57% em doentes com HP moderada, comparada com 17% em doentes sem HP. Para além disso, os doentes com uma RVP superior a 6-8 unidades de Wood (480-640 dynes.s.cm⁻⁵) têm um risco aumentado de falência do VD após transplante cardíaco.

9.1 Diagnóstico

A abordagem diagnóstica da HP secundária a doença cardíaca esquerda é semelhante à da HAP, sendo o ecocardiograma com *Doppler* a melhor ferramenta no que diz respeito ao *screening*. Deve-se suspeitar de disfunção diastólica do VE na presença de uma aurícula esquerda dilatada, fibrilhação auricular, alterações características no perfil de fluxo mitral e no perfil de fluxo venoso pulmonar, sinais de *Doppler* tecidual do anel mitral e hipertrofia do VE.^{64,226}

Os dados sobre a avaliação por *Doppler* tecidual mostram que a razão E/E', que corresponde à velocidade do fluxo de enchimento rápido da válvula mitral (E) dividida pela velocidade de alongamento protodiastólica (E') correlaciona-se com as pressões de enchimento do VE: quando a razão E/E' ultrapassa 15, as pressões de enchimento do VE estão elevadas

Tabela 30 Factores que favorecem o diagnóstico de disfunção diastólica ventricular esquerda na presença de hipertensão pulmonar, aferido por ecocardiografia com Doppler

Características clínicas

Idade > 65
Pressão arterial sistólica elevada
Pressão de pulso elevada
Obesidade, síndrome metabólica
Hipertensão
Doença coronária
Diabetes *mellitus*
Fibrilhação auricular

Ecocardiografia

Dilatação auricular esquerda
Remodelação concêntrica do VE (espessura relativa da parede > 0,45)
Hipertrofia VE
Presença de indicadores ecocardiográficos de elevação das pressões de enchimento do VE^{64,226}

Avaliação interina (após ecocardiografia)

Resposta sintomática aos diuréticos
Aumento exagerado da pressão arterial sistólica com o exercício
Reavaliação da radiografia do tórax consistente com insuficiência cardíaca²²⁶

Modificado a partir de Hoepfer et al.²²⁷
VE = ventrículo esquerdo.

e quando a razão é inferior a 8, as pressões de enchimento do VE são baixas; se $15 > E/E' > 8$, são necessários exames de investigação não invasivos adicionais.⁶⁴ As características clínicas e ecocardiográficas da HP associada com disfunção diastólica do VE são indicadas na Tabela 30.²²⁷

Embora a elevação das pressões de enchimento das cavidades esquerdas possa ser estimada por ecocardiograma com Doppler,^{64,228} a medição invasiva da PEAP ou da pressão telediastólica do VE pode ser necessária para confirmar o diagnóstico de HP devida a doença cardíaca esquerda (ver também secção 7.1.11).⁶⁴ A PEAP e a pressão telediastólica do VE podem ser “pseudo-normais”, especialmente quando doentes estão a ser medicados com diuréticos. Neste contexto, a hemodinâmica em esforço ou sob *fluid challenge* foi proposta para identificar disfunção do VE, mas estas ferramentas diagnósticas necessitam de padronização. Um gradiente transpulmonar elevado (PAP média menos PEAP média) > 12 mmHg é sugestivo de alterações intrínsecas à circulação pulmonar que se sobrepõem ao aumento passivo da PEAP. Nalguns doentes, pode ser difícil distinguir a HAP da HP associada a disfunção do VE, especialmente em doentes com valores *borderline* de PEAP (15-18 mmHg).

A utilidade dos níveis plasmáticos de BNP para o diagnóstico de doença cardíaca esquerda na presença de HP não está bem estabelecida, uma vez que um aumento do BNP pode ser observado em ambas as condições fisiopatológicas. A avaliação hemodinâmica em esforço ou sob *fluid challenge* também tem um valor ainda não estabelecido.

O papel, significado e contexto dos testes farmacológicos permanece incerto para a HP devida a doença cardíaca esquerda, embora sejam recomendados aos candidatos a transplantação cardíaca, para identificar doentes com risco aumentado de falência aguda do VD no pós-operatório.²²⁹ Nos candidatos a transplante cardíaco, um aumento persistente na RVP > 2,5 unidades de Wood e/ou um GTP > 15 mmHg estão associados a um

aumento de até 3 vezes no risco de falência VD e mortalidade precoce pós-transplante.²³⁰ Quando a RVP pode ser diminuída farmacologicamente (p.ex. com nitroprussiato e.v.) este risco pode ser diminuído.²³¹ A ausência de consensos sobre um protocolo padronizado levou à utilização de vários agentes para testar a resposta da circulação pulmonar, incluindo agentes inotrópicos, vasodilatadores, prostanóides, ON e inibidores da fosfodiesterase tipo-5. A insuficiência aguda do VD pós-operatória pode também ser observada em doentes com uma hemodinâmica pulmonar de base normal, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos.

9.2 Tratamento

Actualmente não existe nenhuma terapêutica específica para a HP devida a doença cardíaca esquerda. Vários fármacos (incluindo diuréticos, nitratos, hidralazina, inibidores da ECA, bloqueadores beta-adrenérgicos, nesiritide, e agentes inotrópicos) ou intervenções (implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda, cirurgia valvular, terapêutica de ressincronização, transplante cardíaco) podem reduzir a PAP mais ou menos rapidamente, através de uma queda nas pressões de enchimento das cavidades esquerdas.¹² Assim, a abordagem da HP devida a doença cardíaca esquerda deve focar o tratamento otimizado da doença de base. Não existe nenhum medicamento para a insuficiência cardíaca que esteja contra-indicado na presença de HP.²²⁶ Poucos estudos avaliaram o papel dos fármacos actualmente recomendados na HAP. Os ECAs que avaliavam os efeitos da utilização crónica do epoprostenol²³² e do bosentan^{233,234} na insuficiência cardíaca avançada terminaram precocemente devido a uma taxa aumentada de eventos no grupo de doentes tratados com o fármaco em estudo em relação ao grupo com terapêutica convencional. Um pequeno estudo sugeriu recentemente que o sildenafil pode aumentar a capacidade de exercício e a qualidade de vida em doentes com HP devida a doença cardíaca esquerda.²³⁵ A história da terapêutica médica

Tabela 31 Recomendações para a HP devida a doença cardíaca esquerda

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
Está recomendada a optimização do tratamento para a doença cardíaca esquerda de base nos doentes com HP devida a doença cardíaca esquerda	I	C
Os doentes que têm HP “desproporcional” (Tabela 3) devido a doença cardíaca esquerda devem ser recrutados para ECAs com medicação específica para HP	IIa	C
A elevação das pressões de enchimento das cavidades esquerdas pode ser estimada por ecocardiograma com Doppler	IIb	C
Podem ser necessárias atitudes invasivas para medição da PEAP ou da pressão telediastólica do VE para confirmar o diagnóstico de HP devida a doença cardíaca esquerda	IIb	C
A CCD pode ser considerada em doentes com sinais ecocardiográficos que sugiram HP grave associada a doença cardíaca esquerda	IIb	C
A utilização de medicamentos específicos para a HAP não está recomendada em doentes com HP devida a doença cardíaca esquerda	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

para a insuficiência cardíaca está cheia de exemplos de fármacos que tiveram efeitos positivos em critérios de avaliação substitutos, mas eventualmente acabaram por ser prejudiciais, como os inibidores da fosfodiesterase tipo-3. Assim, a utilização de fármacos específicos para a HAP não é recomendada até se encontrarem disponíveis dados robustos a partir de estudos a longo prazo, em particular na HP “desproporcional” associada a doença cardíaca esquerda (Tabela 3). Uma redução sustentada na HP é esperada num intervalo de semanas a meses na maioria dos doentes operados por a doença da válvula mitral, mesmo que a HP represente um factor de risco para a cirurgia.^{33,236}

As recomendações para a HP devida a doença cardíaca esquerda estão resumidas na Tabela 31.

10. Hipertensão pulmonar devida a doenças pulmonares e/ou hipóxia (grupo 3)

A patologia, fisiopatologia e epidemiologia destas doenças foi discutida previamente. Na DPOC, a presença da HP está associada a uma sobrevida mais curta²³⁷ e a episódios frequentes de exacerbação.²³⁸ A HP é um factor de mau prognóstico nas doenças pulmonares intersticiais e a PAP é o preditor mais importante de mortalidade.³⁷

10.1 Diagnóstico

Os sinais e sintomas clínicos da HP podem ser difíceis de identificar em indivíduos com doenças respiratórias. Na DPOC o edema periférico pode não ser um sinal de falência do VD, porque pode resultar dos efeitos da hipoxémia e hipercápnia sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Para além disso, uma doença cardíaca esquerda concomitante, que está frequentemente associada às doenças respiratórias crónicas, pode também contribuir para o aumento da PAP.

Tal como nas outras formas de HP, a ecocardiografia é a melhor ferramenta diagnóstica para a avaliação da HP. No entanto, o seu valor diagnóstico nas doenças respiratórias avançadas é inferior ao da HAP. A avaliação fidedigna da PSAP só é possível num número limitado de casos; a estimativa da PSAP pode ser incorrecta. A especificidade da PSAP na detecção da HP é baixa, embora o valor preditivo negativo seja aceitável.^{239,240} As indicações para ecocardiograma na avaliação da HP na DPOC e doenças pulmonares intersticiais incluem: (i) exclusão de HP significativa; (ii) avaliação da doença cardíaca esquerda concomitante; e (iii) selecção de doentes para CCD.

O diagnóstico definitivo de HP é baseado nos valores obtidos na CCD. As indicações para CCD na doença pulmonar avançada são: (i) diagnóstico de HP em candidatos a tratamentos cirúrgicos (transplantação, redução de volume pulmonar); (ii) suspeita de HP “desproporcional” potencialmente capaz de ser recrutada para um ECA com fármaco específico para HAP; (iii) episódios frequentes de falência do VD; e (iv) estudo ecocardiográfico inconclusivo em casos com elevado nível de suspeição.

10.2 Tratamento

Actualmente não existe nenhuma terapêutica específica para a HP associada à DPOC ou às doenças pulmonares intersticiais. A oxigenoterapia de longa duração mostrou reduzir parcialmente a progressão da HP na DPOC. No entanto, com este tratamento,

Tabela 32 Recomendações para a HP devida a doenças pulmonares

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
O ecocardiograma está recomendado como teste de rastreio para avaliação da HP devida a doenças pulmonares	I	C
O CCD está recomendado para um diagnóstico definitivo de HP devida a doenças pulmonares	I	C
A optimização da terapêutica para a doença pulmonar subjacente, incluindo a oxigenoterapia de longa duração em doentes com hipoxémia crónica está recomendada na HP devida a doenças pulmonares	I	C
Os doentes com HP “desproporcional” devida a doenças pulmonares devem ser recrutados para ensaios clínicos que envolvam fármacos específicos para a HAP	Ila	C
A utilização de fármacos específicos para a HAP não está recomendada em doentes com HP devida a doenças pulmonares	III	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

raramente a PAP regressa a valores normais e as anomalias estruturais dos vasos pulmonares mantêm-se inalteradas.¹¹² Nas doenças pulmonares intersticiais, o papel da oxigenoterapia de longa duração na progressão da HP é menos claro. O tratamento com vasodilatadores convencionais não está recomendado porque eles podem dificultar as trocas gasosas devido à inibição da vasoconstrição pulmonar estimulada pela hipóxia^{241,242} e ausência de eficácia quando utilizados a longo prazo.^{243,244} A experiência publicada com os fármacos específicos para a HAP é escassa e consiste na avaliação de efeitos agudos^{245,246} e estudos não controlados em pequenas séries.²⁴⁷⁻²⁵¹

O tratamento de escolha para doentes com HP associada a DPOC ou doenças intersticiais pulmonares e que estão hipoxémicos é a oxigenoterapia de longa duração. Os doentes que têm HP “desproporcional” devida a doenças pulmonares (caracterizada por dispneia que não é suficientemente explicável pelas perturbações da mecânica pulmonar e com uma PAP média ≥ 40 -45 mmHg em repouso) devem ser referenciados a centros especializados e recrutados para ensaios clínicos com fármacos específicos para a HAP. A utilização de terapêutica específica para a HAP em doentes com DPOC ou doenças pulmonares intersticiais e PAP média < 40 mmHg é actualmente desencorajado porque não há dados sistematizados acerca da sua segurança e eficácia.

As recomendações para a HP devida a doenças pulmonares encontram-se resumidas na Tabela 32.

11. Hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica (grupo 4)

A histopatologia, fisiopatologia e epidemiologia desta doença foram objecto de discussão anterior. A HPCTE é uma das formas mais prevalentes de HP. No entanto, é quase impossível determinar a prevalência global da HPCTE uma vez que nem todos os doentes têm uma história de embolia pulmonar aguda.

Enquanto a embolia pulmonar aguda pode ser clinicamente silenciosa,²⁵² está sendo evidente que a HPCTE pode desenvolver-se na ausência de embolia pulmonar prévia.⁴⁰ Nestes casos, a doença

é provavelmente desencadeada por lesões trombóticas ou inflamatórias no leito vascular pulmonar. Quando a obliteração vascular se torna suficiente para causar aumento na PAP, um processo de remodelação vascular pulmonar é iniciado, auto-perpetuando a progressão da HP, mesmo na ausência de eventos tromboembólicos subsequentes.²⁵³ Certas condições clínicas estão associadas a um risco aumentado de HPCTE, incluindo a esplenectomia prévia, a presença de um *shunt* ventrículo-auricular para o tratamento da hidrocefalia, as síndromes mieloproliferativas e as doenças inflamatórias intestinais.

Os mecanismos que ligam estas condições à HPCTE ainda não foram totalmente explorados, mas a inflamação crónica ou a infecção crónica da corrente sanguínea podem desempenhar um papel importante.²⁵⁴

II.1 Diagnóstico

Qualquer doente com HP não explicada deve ser avaliado quanto à presença de HPCTE. A suspeita deve ser elevada quando o doente apresenta uma história prévia de tromboembolismo venoso prévio. Os sobreviventes de uma embolia pulmonar aguda devem ser seguidos depois do episódio agudo para detecção de sinais ou sintomas de HPCTE. Os doentes com embolia pulmonar aguda que mostrem sinais de HP ou disfunção do VD em qualquer altura durante a sua estadia hospitalar devem efectuar um *follow-up* ecocardiográfico de seguimento após a alta (geralmente após 3-6 meses), para determinar se a HP ficou resolvida.

Nos doentes com HP não explicada, está recomendada uma cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão para exclusão da HPCTE. Uma cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão normal exclui a HPCTE. Uma angiografia por TC multidetectora está indicada quando a cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão é inconclusiva ou mostra defeitos de perfusão. Mesmo na era das TC multidetectoras, ainda não há evidência suficiente para sugerir que uma angiografia por TC normal possa excluir a presença de HPCTE operável. Se a cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão e/ou a angiografia por TC mostrarem sinais compatíveis com HPCTE, o doente deve ser referenciado a um centro com experiência na abordagem médica e cirúrgica destes doentes. Para determinar a estratégia terapêutica apropriada, ferramentas invasivas como a CCD e a angiografia pulmonar tradicional são geralmente necessárias. A angiografia coronária está indicada nos candidatos a EAP com factores de risco para doença coronária. De forma a minimizar os riscos e a repetição de procedimentos, estas investigações devem ser realizadas em centros especializados ao invés de nos hospitais de referência.⁶³ O diagnóstico final de HPCTE é baseado na presença de HP pré-capilar (PAP média ≥ 25 mmHg, PEAP ≤ 15 mmHg, RVP > 2 unidades de Wood) em doentes com múltiplos trombos/êmbolos oclusivos crónicos/organizados nas artérias pulmonares elásticas (principal, lobar, segmentar, sub-segmentar).

II.2 Tratamento

Os doentes com HPCTE devem efectuar anticoagulação para toda a vida, geralmente com antagonistas da vitamina K, ajustados para um INR alvo entre 2,0 e 3,0.

A decisão sobre como tratar os doentes com HPCTE deve ser tomada num centro especializado e baseada em discussões interdisciplinares entre internistas, imagiologistas e cirurgiões

especializados. A EAP é o tratamento de escolha para doentes com HPCTE porque é uma opção potencialmente curativa. Regra geral, um doente não deve ser considerado inoperável enquanto o caso não tenha sido revisto por um cirurgião especializado. Uma avaliação e selecção pré-operatórias detalhadas, a técnica cirúrgica e a experiência, e os cuidados pós-operatórios são pré-requisitos essenciais para o sucesso desta intervenção.⁵⁵ A selecção de doentes para cirurgia depende da extensão e localização dos trombos organizados em relação ao grau de HP, tomando em consideração a idade e as co-morbilidades. Os trombos organizados proximais representam a indicação ideal, enquanto as obstruções mais distais podem impedir o sucesso do procedimento. Depois de uma intervenção eficaz, pode-se esperar uma queda significativa da RVP com uma quase total normalização da hemodinâmica pulmonar. Considera-se que um centro tem experiência suficiente neste campo se realiza pelo menos 20 EAPs por ano com uma taxa de mortalidade $< 10\%$.

A terapêutica específica para a HAP pode desempenhar um papel em doentes seleccionados com HPCTE, nomeadamente em três cenários diferentes: (i) se os doentes não são considerados candidatos para cirurgia; (ii) se o tratamento pré-operatório é considerado apropriado para otimizar a hemodinâmica; e (iii) se os doentes apresentam uma HP residual/recidivante sintomática após cirurgia de endarterectomia pulmonar. Vários estudos clínicos não controlados sugerem que os prostanoídes, AREs e inibidores da fosfodiesterase tipo-5 podem exercer benefícios clínicos e hemodinâmicos em doentes com HPCTE, independentemente de os doentes serem ou não considerados operáveis.²⁵⁵⁻²⁶⁰ O único ensaio clínico aleatorizado

Tabela 33 Recomendações para a hipertensão pulmonar crónica trombo-embólica

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
O diagnóstico da HPCTE é baseado na presença de HP pré-capilar (PAP média ≥ 25 mmHg, PEAP ≤ 15 mmHg, RVP > 2 unidades de Wood) em doentes com múltiplos trombos/êmbolos oclusivos crónicos/organizados nas artérias pulmonares (principais, lobares, segmentares, subsegmentares)	I	C
Em doentes com HPCTE está indicada anticoagulação para toda a vida	I	C
A endarterectomia pulmonar cirúrgica é o tratamento recomendado para os doentes com HPCTE	I	C
Assim que um cintigrafia de perfusão e/ou uma angiografia por TAC mostrar sinais compatíveis com HPCTE, o doente deve ser referenciado a um centro com experiência em endarterectomia pulmonar cirúrgica	IIa	C
A selecção de doentes para cirurgia deve ser baseada na extensão e localização dos trombos organizados, no grau de HP e na presença de co-morbilidades	IIa	C
Os medicamentos específicos para a HAP podem ser indicados para doentes com HPCTE seleccionados, tais como os que não forem candidatos a cirurgia ou que mantenham HP residual após endarterectomia pulmonar	IIb	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

e controlado com placebo que avaliou até agora a segurança e eficácia terapêutica médica foi o estudo BENEFIT, que investigou os efeitos do bosentan em doentes com HPCTE inoperável durante um período de 16 semanas.²⁶¹ Este estudo revelou uma redução significativa da RVP no grupo do bosentan, mas nenhuma alteração no T6MM, classe funcional ou no tempo até à deterioração clínica.

Tendo em conta estes dados limitados, são necessários mais estudos para obter dados fidedignos a longo prazo sobre os efeitos da terapêutica médica em doentes com HPCTE, e estes doentes devem ser tratados no âmbito de ensaios clínico sempre que possível. Actualmente, nenhuma terapêutica médica foi aprovada na Europa ou EUA para a HPCTE. A transplantação pulmonar bilateral é uma opção em casos avançados, em que a EAP não está indicada.

As recomendações para a HP devida a HPCTE encontram-se resumidas na *Tabela 33*.

12. Definição de centro de referência para a hipertensão arterial pulmonar

O objectivo de um centro de referência consiste em assegurar a avaliação e investigação de todas as causas de HP, garantir o seguimento clínico rotineiro de doentes em terapêutica específica para a HAP, trabalhar com outros prestadores de serviços de saúde, de forma a obter os melhores resultados para os doentes, organizar auditorias, investigação e educação. Uma vez que geralmente são os centros com um grande volume de doentes que tendem a obter os melhores resultados, os centros de referência necessitarão de ter doentes suficientes em terapêutica crónica e novas referências para garantir este estatuto. Um centro de referência deve seguir pelo menos 50 doentes com HAP ou HPCTE e deve receber pelo menos duas novas referências por mês, com HAP ou HPCTE documentadas. Estes números podem ser adaptados de acordo com características específicas de cada país (distribuição da população, restrições geográficas, etc).

Instalações e especializações técnicas num centro de referência:¹⁸⁰

- (1) Os centros de referência providenciarão cuidados através de uma equipa multiprofissional, que deve, no mínimo, compreender:
 - Dois médicos consultores (normalmente de Cardiologia e/ou Pneumologia) com especial interesse em HP
 - Enfermeiros especializados
 - Imagiologista com experiência em avaliação de HP
 - Cardiologista com experiência em ecocardiografia
 - Acesso a uma rede de apoio psicológico e social
 - Cobertura especializada apropriada de chamada.
- (2) Os centros de referência terão as seguintes instalações:
 - Uma enfermaria onde a equipa tenha experiência especial sobre HP
 - Uma unidade de terapia intensiva com experiência relevante
 - Um serviço ambulatório especializado
 - Cuidados de urgência

Tabela 34 Recomendações para um centro de referência para a hipertensão pulmonar

Declaração	Classe ^a	Nível ^b
Aos centros de referência é exigido que providenciem cuidados através de uma equipa multi-disciplinar (médicos cardiologistas e pneumologistas, enfermeiros especializados, imagiologistas, apoio psicológico e assistência social, especialistas apropriados de chamada)	I	C
Aos centros de referência é exigido que tenham uma rede de ligações directas e referenciação rápida a outros serviços (como serviços de ECAs, planeamento familiar, EAP, centros de transplante pulmonar, centros de doenças cardíacas congénitas no adulto)	I	C
Um centro de referência deve seguir pelo menos 50 doentes com HAP ou HPCTE e devem receber pelo menos duas novas referências por mês de HAP ou HPCTE documentadas	Ila	C
Os centros de referência devem efectuar pelos menos 20 testes de vaso-reatividade em doentes com HAP por ano	Ila	C
Os centros de referência devem participar na pesquisa clínica conjunta sobre HAP, o que inclui ensaios clínicos de fase II e III	Ila	C

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

- Áreas de investigação diagnóstica, incluindo ecocardiografia, TC, medicina nuclear, ressonância magnética, ecografia, testes de exercício, provas de função respiratória e laboratório de cateterismo (com experiência em testes de vaso-reatividade).
 - Acesso a toda a medicação dirigida para a HAP disponível no país.
- (3) Haverá uma rede de ligações estabelecida (p.ex, critérios de referência, acesso a doentes e protocolos de abordagem clínica) a outros serviços, que não necessitam de se encontrar no mesmo local:
 - Serviço de genética (para investigação)
 - Serviço de ECAs
 - Serviço de planeamento familiar
 - Serviço de EAP
 - Serviço de transplantação pulmonar
 - Serviço de doenças cardíacas congénitas no adulto
 - (4) É fundamental que os centros de referência sejam submetidos a auditorias clínicas dos resultados, que incluirão análises de sobrevivência.
 - (5) Os centros de referência participarão na investigação clínica conjunta da HAP, que incluem ensaios clínicos de fases II e III.
 - (6) Os centros de referência providenciarão ensino regular acerca de todos os aspectos clínicos da HP aos profissionais de saúde.
 - (7) Os centros de referência terão uma ligação à associação de doentes com HP do seu país e/ou à associação europeia.

As recomendações para um centro de referência para a HP estão resumidas na *Tabela 34*.

References

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S43-S54.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3792-3800.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1023-1030.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:104-109.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;**120**:198-204.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong JJ, Torpy C, Craddock R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1122-1127.
7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva:WHO; 1975.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;**115**:343-349.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S55-S56.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993;**74**:1666-1671.
12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;**28**:233-241.
13. Simonneau G, Galie' N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S5-S12.
14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;**27**:121-132.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S32-S42.
16. Galie' N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;**68**:1049-1066.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006;**52**:139-143.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:886-895.
19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;**8**:1383-1389.
20. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tudor RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S25-S32.
21. Tudor RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S3-S9.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;**345**:1465-1472.
23. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:571-576.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S13-S24.
25. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S10-S19.
26. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S20-S31.
27. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:1011-1016.
28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;**350**:2236-2238.
29. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:A713.
30. Szymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1377-1383.
31. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauculo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;**345**:325-334.
32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:183-188.
33. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:230-268.
34. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;**108**:1839-1844.
35. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le'vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;**127**:1531-1536.
36. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:189-194.
37. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;**129**:746-752.
38. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur Respir J* 2005;**26**:586-593.
39. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;**350**:2257-2264.
40. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**113**:2011-2020.
41. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV. Beta-adrenergic neuroeffector

- abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992;**89**:803-815.
42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevielle P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S67-S77.
 43. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Lowes BD, Bristow MR, Perryman MB, Voelkel NF. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995;**10**(Suppl. 1):9-15.
 44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;**107**:216-223.
 45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999;**353**:74]. *Lancet* 1998;**352**:719-725.
 46. Tongers J, Schwertfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;**153**:127-132.
 47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;**179**:615-621.
 48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;**104**:2797-2802.
 49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Cleron P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:108-113.
 50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;**43**:461-466.
 51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillemin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;**34**:1005-1011.
 52. Grunig E, Weissmann S, Ehken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galie N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailliau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;**119**:1747-1757.
 53. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. 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**:680-684.
 54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;**183**:65-70.
 55. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:637-648.
 56. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;**71**:49-54.
 57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:750-757.
 58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;**28**:1187-1189.
 59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1307-1311.
 60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;**122**:1668-1673.
 61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;**353**:1579-1583.
 62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;**133**:163-169.
 63. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2546-2552.
 64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539-2550.
 65. 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**:76-81.
 66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;**111**:3105-3111.
 67. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;**75**:55A-62A.
 68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;**338**:273-277.
 69. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;**126**:78S-92S.
 70. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;**80**:353-360.
 71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1214-1219.
 72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;**9**:838-847.
 73. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1157-1161.
 74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1034-1041.
 75. Wensel R, Opitz CF, 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* 2002;**106**:319-324.
 76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S40-S47.
 77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:1111-1117.
 78. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:487-492.
 79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:780-788.
 80. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;**17**:647-652.
 81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;**97**:123-126.
 82. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for the Beraprost Study Group.

- Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2125.
83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:441-447.
 84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1451.
 85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;**29**:185-209.
 86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;**117**:19-24.
 87. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;**102**:865-870.
 88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;**27**:1485-1494.
 89. Fijalkowska A, Kurzyrna M, Torbicki A, Szweczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;**129**:1313-1321.
 90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;**98**:525-529.
 91. Torbicki A, Kurzyrna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;**108**:844-848.
 92. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, Schafer K, Puls M, Konstantinides S, Lang IM. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;**31**:1024-1029.
 93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:534-541.
 94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;**114**:1417-1431.
 95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;**60**:1025-1030.
 96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**104**:429-435.
 97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;**106**:1477-1482.
 98. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;**25**:244-249.
 99. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;**30**:394-403.
 100. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog VV, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;**66**:831-836.
 101. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**114**:1482-1489.
 102. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;**24**:761-781.
 103. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;**30**:256-265.
 104. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;**32**:75-81.
 105. Bendayon D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:1206-1210.
 106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;**102**:1133-1137.
 107. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;**70**:580-587.
 108. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;**22**:451-458.
 109. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;**12**:1446-1449.
 110. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:929-933.
 111. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1682-1687.
 112. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;**131**:493-498.
 113. Rich S, Seidltz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;**114**:787-792.
 114. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:1088-1093.
 115. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;**48**:890-896.
 116. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;**2**:123-137.
 117. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;**112**:485-491.
 118. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:296-302.
 119. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Giris R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;**132**:425-434.
 120. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;**99**:1858-1865.
 121. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;**30**:641-648.
 122. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1433-1439.
 123. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;**26**:357-362.
 124. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with

- prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008; **160**:5–9.
125. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; **347**:322-329.
 126. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**:1257-1263.
 127. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; **80**:151-155.
 128. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**:800-804.
 129. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; **28**:1195-1203.
 130. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, Vachieri JL. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; **129**:1636-1643.
 131. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-Week trial. *Chest* 2006; **129**:683-688.
 132. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; **49**:1-5.
 133. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **177**:A965.
 134. Galie N, Humbert M, Vachieri JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**:1496-1502.
 135. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; **328**:1732-1739.
 136. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; **114**:464-469.
 137. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; **61**:227-237.
 138. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; **358**:1119-1123.
 139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; **346**:896-903.
 140. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; **24**:353-359.
 141. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**:2093-2100.
 142. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; **114**:48-54.
 143. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**:2049-2056.
 144. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, Strange C, Black CM, Badesch DB, Rubin L, Fleming TR, Naeije R. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008; **134**:775-782.
 145. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:529-535.
 146. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; **117**:3010-3019.
 147. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; **135**:122-129.
 148. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**:105-113.
 149. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; **100**:131-138.
 150. Ghofrani HA, Voswinkel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**:1488-1496.
 151. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**:1207-1213.
 152. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modyr D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; **108**:2066-2069.
 153. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**:1139-1141.
 154. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005; **353**:2148-2157.
 155. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; **34**:2417-2422.
 156. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; **149**:521-530.
 157. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro RS, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin LR, Barst R. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; **119**:2894-2903.
 158. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**:158-164.
 159. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; **24**:1007-1010.
 160. Hoepfer M, Taha N, Bekjarova A, Spiekeroetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; **22**:330-334.
 161. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; **29**:469-475.
 162. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; **26**:858-863.
 163. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost

- to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**:1257-1263.
164. Hoepfer M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; **4**:691-694.
 165. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **60**:107-112.
 166. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; **30**:338-344.
 167. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; **48**:610-618.
 168. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachieri JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**:341-344.
 169. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; **55**:449-458.
 170. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Mart'inez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go' mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**:297-304.
 171. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; **131**:977-983.
 172. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Glied V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; **133**:283-285.
 173. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**:745-755.
 174. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**:880-892.
 175. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; **21**:731-737.
 176. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie' N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:S78-S84.
 177. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website. <http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf>
 178. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004; **31**:591-611.
 179. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; **38**:2-22.
 180. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008; **94**:i1-i41.
 181. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **73**:372-382.
 182. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:697-704.
 183. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; **111**:3274-3280.
 184. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; **99**:1197-1208.
 185. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; **93**:739-743.
 186. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**:161-169.
 187. Micheletti L, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; **92**:969-972.
 188. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004; **350**:623.
 189. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; **93**:682-687.
 190. Beghetti M, Galie' N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**:733-740.
 191. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; **19**:1845-1855.
 192. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; **15**:100-105.
 193. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; **115**:1039-1050.
 194. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005; **16**:19-25.
 195. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**:634-642.
 196. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiocci E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007; **127**:27-32.
 197. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, Gambetti S, Leci E, Grossi M, Negro L, Ionico T, Branzi A, Galie N. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J* 2007; **28**:308.
 198. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; **114**:1807-1810.
 199. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, Capron F. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; **38**:893-902.
 200. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; **123**:344-350.
 201. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; **58**:521-531.
 202. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Robbins IM, Seibold JR, Shapiro S, Tapson VF, Barst RJ. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**:1467-1472.
 203. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; **126**:420-427.
 204. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; **11**:1153-1166.
 205. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; **363**:1461-1468.
 206. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; **44**:1502-1510.
 207. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; **130**:120-126.

208. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;**25**:502-508.
209. Reichenberger F, Voswinckel R, Stelving E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;**28**:563-567.
210. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;**63**:604-606.
211. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MV, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:1096-1102.
212. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;**6**:443-450.
213. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;**85**:524-531.
214. Opravil M, Peche' re M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lu' thy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:990-995.
215. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, Pindado Rodriguez C, Ruiz Cano MJ, Saenz de la Calzada C. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**:421-425.
216. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:321-326.
217. Sitbon O, Gressin Y, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:1212-1217.
218. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;**92**:1164-1166.
219. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000;**118**:1671-1679.
220. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, Lane KB, Newman JH, Johnson J, Nichols WC, Phillips JA. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:889-894.
221. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1964-1973.
222. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;**27**:108-113.
223. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;**33**:189-200.
224. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1681-1685.
225. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Cocco F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:1241-1246.
226. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGee K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388-2442.
227. Hoepfer M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, Martinez F, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield M, Robbins I, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S85-S96.
228. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:1097-1105.
229. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995;**92**:3593-3612.
230. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;**24**:998-1007.
231. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:48-54.
232. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;**134**:44-54.
233. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. 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**:12-20.
234. 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**:195-197.
235. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;**116**:1555-1562.
236. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;**15**:816-822.
237. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;**107**:1193-1198.
238. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:158-164.
239. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:735-740.
240. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;**30**:914-921.
241. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;**97**:268-275.
242. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;**347**:436-440.
243. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;**6**:88-95.
244. Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;**1**:716-720.
245. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walrmath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:895-900.
246. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrmath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in

- severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**:600-607.
247. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; **19**:386-390.
248. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; **131**:897-899.
249. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, Stahler G, Seeger W, Grimminger F, Leconte I, Roux S, Ghofrani HA. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007; **29**:713-719.
250. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006; **44**:372-376.
251. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; **31**:759-764.
252. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Document Review, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; **29**:2276-2315.
253. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; **3**:601-607.
254. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischng AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; **33**:325-331.
255. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; **23**:595-600.
256. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; **123**:338-343.
257. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; **128**:2363-2367.
258. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; **60**:707.
259. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; **128**:2599-2603.
260. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; **30**:922-927.
261. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**:2127-2134.