

## **CAPÍTULO 14**

### **OS PRINCIPAIS DESAFIOS E AS PERSPECTIVAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR**

Adriano Cavalcante Trindade;  
Bertrand Barros do Monte;  
Bruno Vieira de Andrade;  
Elaine Cristina Gorobets Furquim;  
Helio José de Campos Ferraz Filho;  
Isabela Gonçalves Ribeiro;  
Marília Guerra de Miranda;  
Murilo de Albuquerque Lima;  
Samira Uziel.

---

#### **RESUMO**

A hipertensão pulmonar é uma condição caracterizada pelo aumento da pressão nas artérias que transportam o sangue do coração para os pulmões. Essa elevação da pressão pode resultar em sintomas graves, como falta de ar, fadiga, dor no peito e tonturas, e ocasionar complicações graves, incluindo insuficiência cardíaca. Existem várias causas relacionadas à hipertensão pulmonar, incluindo doenças pulmonares crônicas, doenças cardíacas congênitas, coágulos sanguíneos nos pulmões e outras condições. O diagnóstico precoce é essencial para iniciar o tratamento adequado e minimizar o risco de complicações. O tratamento da hipertensão pulmonar visa diminuir a pressão nas artérias pulmonares e melhorar os sintomas do paciente. Isso pode incluir medicamentos para dilatar os vasos sanguíneos, reduzir a pressão arterial ou evitar a formação de coágulos sanguíneos. Em alguns casos, pode ser necessária cirurgia para corrigir anormalidades no coração ou nos pulmões. Além do tratamento médico, é importante que os pacientes adotem um estilo de vida saudável. Isso pode incluir parar de fumar, manter um peso saudável, fazer exercícios regularmente e evitar situações que possam piorar os sintomas, como altitudes elevadas. Embora a hipertensão pulmonar seja uma condição séria e potencialmente fatal, avanços significativos foram feitos no diagnóstico e tratamento nos últimos anos. Com uma abordagem multidisciplinar que envolve médicos especializados em pulmão, coração e vasos sanguíneos, muitos pacientes podem ter uma qualidade de vida melhor e viver por muitos anos com essa condição.

**Palavras-chave:** Hipertensão pulmonar. Pressão arterial pulmonar. Artéria pulmonar. Doenças cardiovasculares. Insuficiência cardíaca.

## **1. DEFINIÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR**

A hipertensão pulmonar abrange um grupo de doenças cardiopulmonares definidas como pressão média da artéria pulmonar  $>20$  mmHg, pressão de oclusão da artéria pulmonar  $\leq 15$  mmHg e resistência vascular pulmonar  $>3$  unidades de Woods ( $> 240$  dinas por segundo por  $\text{cm}^{-5}$ )<sup>1</sup>. Clinicamente, a condição é dividida em 5 grupos<sup>2</sup>:

- **Grupo 1** – hipertensão arterial pulmonar;
- **Grupo 2** – hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda;
- **Grupo 3** – hipertensão pulmonar causada por doenças pulmonares, hipóxia ou ambas;
- **Grupo 4** – hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e hipertensão pulmonar causada por obstruções da artéria pulmonar; e
- **Grupo 5** – hipertensão pulmonar causada por mecanismos pouco claros ou multifatoriais.

A hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda (Grupo 2), seguida pela hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar crônica (Grupo 3), constitui a maior população de pacientes com hipertensão pulmonar em todo o mundo<sup>3</sup>. Caracterizada por remodelamento vascular pulmonar progressivo, a doença, quando não tratada, leva à insuficiência ventricular direita e à morte<sup>4-6</sup>. Foram relatadas estimativas de 1% da população global e até 10% dos indivíduos com mais de 65 anos idade com hipertensão pulmonar<sup>3</sup>.

Muitas condições e doenças comuns são complicadas pela hipertensão pulmonar ou insuficiência ventricular direita, ou ambas, incluindo infecção por HIV, doença hepática crônica, doença do tecido conjuntivo, doença cardíaca congênita, esquistossomose, insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida, insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada, doença cardíaca valvular, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, distúrbios respiratórios do sono, êmbolos pulmonares, doenças mieloproliferativas, hemólise crônica e doença renal terminal<sup>4,7-10</sup>. A presença de hipertensão pulmonar em todas essas condições está associada a piores desfechos<sup>9,10</sup>.

Entre os 5 grupos de hipertensão pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1) é um dos tipos mais agressivos. A doença surge de forma espontânea, hereditária ou como complicação de cirrose hepática, doença do tecido conjuntivo, infecção por HIV, doença cardíaca congênita, esquistossomose ou uso de drogas e toxinas. Seus sintomas, assim como os de outros tipos de hipertensão pulmonar, são inespecíficos, levando frequentemente a atrasos no diagnóstico e tratamento<sup>11</sup>.

## 2. CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A classificação atual da hipertensão pulmonar considera dados de apresentação clínica, fisiopatologia, achados anatomopatológicos e parâmetros hemodinâmicos, propondo, conforme mencionado a divisão em 5 grupos diferentes, descritos de forma mais detalhada na Tabela 1. Importante relembrar que, desde 2003, os termos hipertensão pulmonar primária e secundária deixaram de constar no consenso da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>12-14</sup>.

Tabela 1. Especificações dos 5 grupos de classificação da hipertensão pulmonar<sup>12,13,15-24</sup>.

<b>Grupo 1</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes com hipertensão arterial pulmonar. São os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, hipertensão arterial pulmonar hereditária, associada à infecção por HIV, doença do tecido conjuntivo, hipertensão portal, medicamentos ou cardiopatias congênitas.</li><li>• A doença veno-oclusiva pulmonar (DOVP) e a hemangiomatose capilar pulmonar (HCP) também pertencem ao Grupo 1.</li><li>• A hipertensão pulmonar associada à esquistossomose tem grande relevância epidemiológica no Brasil e está incluída neste grupo.</li><li>• Nos pacientes do Grupo 1, o cateterismo revela padrão de hipertensão pulmonar pré-capilar (POAP <math>\leq</math> 15 mmHg) e não mostra cardiopatia pulmonar significativa ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.</li><li>• Os achados histológicos são vasoconstrição, remodelamento vascular com lesões plexiformes e microtrombose na vasculatura pulmonar.</li><li>• Estudos com medicação específica para o tratamento da HP compõem principalmente esse grupo.</li></ul>
<b>Grupo 2</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes com hipertensão pulmonar por cardiopatia esquerda: valvopatia, disfunção diastólica ou sistólica do ventrículo esquerdo. Esses pacientes apresentam padrões hemodinâmicos de hipertensão pós-capilar.</li><li>• Nos casos em que se observa hipertensão pulmonar pós-capilar combinada com componente pré-capilar, o prognóstico é pior do que para pacientes com hipertensão pulmonar pós-capilar isolada.</li><li>• A estratégia de identificação desse perfil hemodinâmico pode ser sensibilizada pela realização de desafio hídrico durante o cateterismo.</li><li>• Pacientes idosos com síndrome metabólica, fibrilação atrial ou alterações no coração esquerdo, reveladas pela ecocardiografia, têm</li></ul>

grande probabilidade de que a hipertensão pulmonar seja decorrente do componente pós-capilar.

- Nessas situações, se a POAP for  $\leq 15$  mmHg e  $> 12$  mmHg, um novo desafio hídrico durante o cateterismo deve ser considerado.
- Recomenda-se a administração de 500mL de solução salina em até 5 minutos, sendo o componente pós-capilar assumido quando a POAP, medida imediatamente após o desafio hídrico, é superior a 18 mmHg.
- Este é o tipo de HP mais prevalente em todo o mundo.

### **Grupo 3**

- Pacientes com hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, apneia obstrutiva do sono, exposição a grandes altitudes.
- O padrão hemodinâmico é o de hipertensão pulmonar pré-capilar.

### **Grupo 4**

- Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) ou doenças de obstrução da artéria pulmonar, como neoplasias ou estenose congênita da artéria pulmonar, com padrão hemodinâmico de hipertensão pulmonar pré-capilar.
- O objetivo do tratamento é restaurar fluxo sanguíneo para os territórios vasculares obstruídos.

### **Grupo 5**

- Pacientes com hipertensão pulmonar e mecanismos multifatoriais pouco claros, como nos casos de insuficiência renal, sarcoidose, distúrbios mieloproliferativos e anemia hemolítica.

## **3. DADOS HISTÓRICOS**

O primeiro caso de hipertensão pulmonar foi relatado em 1891, por Ernst von Romberg, enquanto Paul Wood foi o primeiro a descrever as características clínicas e hemodinâmicas da doença em 1952<sup>25,26</sup>. O 1º World Symposium on Pulmonary Hypertension foi realizado em Genebra em 1973 e definiu a doença, na época conhecida como hipertensão pulmonar primária, clinicamente como pressão média da artéria pulmonar  $> 25$  mm Hg em repouso. Esse valor foi escolhido de forma bastante arbitrária, pois naquela época, em indivíduos saudáveis, a pressão média da artéria pulmonar em posição supina raramente ultrapassava 15 mmHg em repouso, era minimamente afetada pela idade e quase nunca ultrapassava 20 mmHg<sup>27</sup>. Essa definição permaneceu até o 6º World Symposium on Pulmonary Hypertension em 2018, que redefiniu a hipertensão pulmonar como pressão média da artéria pulmonar  $> 20$  mmHg e adicionou resistência vascular pulmonar  $\geq 3$  unidades de Woods à definição de todas as formas de hipertensão pulmonar pré-capilar<sup>1</sup>.

Mais recentemente, o grupo de trabalho para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar da European Society of Cardiology (ESC) e da European Respiratory Society (ERS) publicou diretrizes que reduzem ainda mais o valor de corte da resistência vascular pulmonar para 2 unidades Woods, com base nos dados disponíveis sobre o limite superior da resistência vascular pulmonar em indivíduos saudáveis. Embora esses valores de corte mais baixos reflitam melhor os intervalos normais das variáveis hemodinâmicas pulmonares, ainda não resultaram em novas recomendações terapêuticas e na eficácia do tratamento da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com uma resistência vascular pulmonar de 2-3 unidades Woods ou pressão média da artéria pulmonar de 21-24 mm Hg desconhecida<sup>28</sup>.

O primeiro tratamento médico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratar a hipertensão arterial pulmonar foi a prostaciclina sintética, epoprostenol, em 1995<sup>29-31</sup>. Foi observado um progresso nas décadas seguintes, relacionado à identificação de mais causas de hipertensão arterial pulmonar e no estabelecimento de novos tratamentos. Atualmente, 14 medicamentos foram aprovados pelo FDA, contendo como alvo as vias vasodilatadoras, incluindo as vias da endotelina, do óxido nítrico e da prostaciclina<sup>31</sup>. Esses tratamentos melhoram os sintomas e a sobrevida de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas a mortalidade permanece elevada. A taxa de sobrevivência de 3 anos para pacientes com diagnóstico de alto risco é de 28 a 55%<sup>32-34</sup>.

Em pacientes com respostas insatisfatórias ao tratamento, apesar do tratamento vasodilatador, o transplante pulmonar pode ser necessário, mas está associado aos seus próprios riscos inerentes de morbidade e mortalidade<sup>35</sup>. Foi relatado que a sobrevivência de pacientes com hipertensão pulmonar associada à doença pulmonar crônica é ainda pior do que para hipertensão arterial pulmonar<sup>36,37</sup>.

#### **4. EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR**

A prevalência da hipertensão pulmonar varia de acordo com sua classificação. A hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1), por exemplo, afeta 25 pessoas – a maioria mulheres – a cada 1 milhão de habitantes nos países ocidentais, com uma incidência anual de 2 a 5 casos por milhão<sup>38</sup>. A doença se torna mais grave em homens idosos, embora seja menos comum nessa população, que tem maior probabilidade de pertencer ao Grupo 2. Para outros grupos na classificação da hipertensão pulmonar, a prevalência varia de acordo com a causa e o estado da doença, mas é provável que seja muito subestimada em todo o mundo<sup>39,40</sup>.

Muitas doenças generalizadas dos sistemas cardiopulmonares são complicadas pela hipertensão pulmonar, o que aumenta de forma significativa a morbidade e a mortalidade. Devido à elevada prevalência de doenças cardíacas congênitas em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, considera-se que existam 25 casos de hipertensão arterial

pulmonar associada a doenças cardíacas congênitas por 1 milhão de habitantes no mundo<sup>41,42</sup>. As doenças valvulares e cardíacas do lado esquerdo são mais comuns, e mais de 100 milhões de pessoas podem ter hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda (Grupo 2)<sup>43,44</sup>. Da mesma forma, a hipertensão pulmonar complica as doenças pulmonares crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica, com uma carga mundial correspondente a mais de 500 milhões de casos, e a doença pulmonar intersticial, com uma incidência estimada de 10 a 70%. A prevalência aumenta entre pacientes com doença avançada<sup>42</sup>.

Além disso, mais de 140 milhões de pessoas vivem em grandes altitudes (acima de 2.500 m), mas a prevalência de hipertensão pulmonar devido à hipóxia crônica entre pessoas que vivem em áreas de grande altitude ou pessoas a mudança para essas áreas não é clara<sup>45</sup>. A hipertensão pulmonar também complica infecções virais altamente prevalentes, incluindo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e doenças parasitárias, como a esquistossomose, assim como hemoglobinopatias, a exemplo da doença falciforme e talassemia. Por isso, um grande número de pacientes é afetado em áreas de baixa e média renda da África, Ásia e América do Sul e Central<sup>46,47</sup>.

Estima-se, dessa forma, que 1% da população mundial e até 10% das pessoas com mais de 65 anos de idade têm hipertensão pulmonar<sup>42</sup>. Cerca de 80% destas pessoas vive em países em desenvolvimento e, devido ao custo elevado, à falta de medicamentos aprovados ou ao acesso limitado ao apoio médico e cirúrgico necessário, como por exemplo, para o tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Grupo 4), é improvável que elas recebam terapia<sup>40,42,48</sup>.

## **5. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DA HIPERTENSÃO PULMONAR**

As características histológicas da hipertensão arterial pulmonar são complexas e variáveis, devido à multiplicidade de doenças subjacentes. Porém, existem características patológicas comuns da doença, como remodelação das três camadas da vasculatura pulmonar distal, que envolve crescimento descontrolado de células endoteliais e musculares lisas e fibroblastos, e infiltração de células inflamatórias, que afeta principalmente vasos pré-capilares com calibre de 50 a 500  $\mu\text{m}$ <sup>49,50</sup>. Há também extensão da camada de células musculares lisas para capilares distais tipicamente não-muscularizados. Vasos pós-capilares com remodelamento venoso semelhante podem estar envolvidos em síndromes específicas, como doenças veno-oclusivas pulmonares e hemangiomatose capilar pulmonar, hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e doenças cardíacas do Grupo 2, em que o remodelamento vascular pode começar no compartimento pós-capilar<sup>51-53</sup>.

A trombose in situ, envolvendo pequenas artérias musculares, tem sido reconhecida há muito tempo como decorrente da ativação plaquetária e da perda da integridade endotelial<sup>54</sup>. Essas alterações resultam em

estreitamento luminal ou obliteração completa de pequenos vasos. Lesões plexiformes, que podem surgir de anastomoses envolvendo artérias brônquicas ou vasa vasorum penetrando na estrutura da parede dos vasos pulmonares, são características comuns da hipertensão arterial pulmonar<sup>55</sup>. Os eventos que levam à remodelação grave não foram claramente identificados, embora a disfunção endotelial induzida por estresse de cisalhamento, hipóxia, fenômenos autoimunes, infecções virais, drogas e toxinas ou alterações genéticas possam iniciar o processo de vasoconstrição excessiva, inflamação e crescimento celular descontrolado<sup>54</sup>.

Os achados de folículos linfoides altamente organizados, justapostos a lesões de hipertensão arterial pulmonar, infiltração de linfócitos T e B, e marcadores inflamatórios circulantes correlacionados com a gravidade da doença, combinados com o fato de que a hipertensão arterial pulmonar, muitas vezes, complica doenças autoimunes ou inflamatórias, demonstraram a importância do papel da inflamação na patogênese da hipertensão arterial pulmonar<sup>56-58</sup>.

## **5.1 VENTRÍCULO DIREITO**

A função do ventrículo direito (VD) é o principal determinante dos resultados clínicos e da sobrevida entre pacientes com hipertensão pulmonar. Em resposta a um aumento na resistência vascular pulmonar por um fator de 5 a 10, o VD sofre hipertrofia, dilatação da câmara, deposição de gordura, fibrose e alterações metabólicas conforme a hipertensão pulmonar progride. O remodelamento ventricular pode ser adaptativo, com hipertrofia concêntrica, preservação da microcirculação miocárdica e fibrose mínima, ou pode ser desadaptativo, com hipertrofia excêntrica, rarefação microvascular, levando a um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio e suprimento, e fibrose miocárdica<sup>59</sup>.

Os mecanismos que levam a essas alterações, ou à transição entre esses dois estados, permanecem pouco compreendidos, mas podem envolver angiogênese alterada, uma mudança da oxidação da glicose para a glicólise e oxidação de ácidos graxos, e bioenergética mitocondrial alterada<sup>60</sup>. A tecnologia de loop pressão-volume com um cateter de condutância de alta fidelidade, o padrão para avaliar a função miocárdica intrínseca do VD e o acoplamento vascular ventrículo direito-pulmonar, é invasiva e requer conhecimentos especiais<sup>59</sup>. Técnicas substitutas não invasivas, como ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca (RMC)<sup>61-63</sup> ainda precisam ser validadas em relação a esse padrão, embora prevejam resultados<sup>61,64</sup>.

Mecanismos de disfunção ventricular direita, falta de terapêutica atual direcionada ao VD e lacunas no progresso foram recentemente mencionadas<sup>59,65</sup>. Melhores frações de ejeção do VD em mulheres do que em homens livres de doença cardiovascular foram atribuídas a diferenças hormonais sexuais e a respostas relacionadas ao sexo a certos

medicamentos, incluindo inibidores de fosfodiesterase e antagonista dos receptores de endotelina<sup>66-68</sup>. Porém, mais pesquisas são necessárias<sup>59-68</sup>.

O estudo *in vitro* de cardiomiócitos forneceu informações sobre a contratilidade miocárdica intrínseca, revelando um fenótipo hipercontrátil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou congênita associada a doença cardíaca, em nítido contraste com um fenótipo hipocontrátil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia<sup>69,70</sup>. Esses achados, correlacionados com medidas *in vivo* da contratilidade ventricular direita, podem explicar os piores desfechos clínicos e menor sobrevida neste último grupo. As bases moleculares desses fenótipos permanecem pouco estudadas<sup>69,70</sup>.

## **6. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS**

Um grande avanço ocorreu em 2000, quando dois grupos independentes descreveram mutações heterozigóticas no *BMPR2*, um membro da superfamília do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Esse avanço, combinado com avanços na tecnologia genética, como o sequenciamento do genoma completo e do exoma completo, avançou a compreensão do papel que certos genes desempenham na patogênese da hipertensão arterial pulmonar. Mutações no *BMPR2* são identificadas em aproximadamente 80% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar familiar, com penetrância variável entre portadores masculinos e femininos, e em até 20% dos pacientes com doença esporádica<sup>71,72</sup>.

Identificação de mutações em *ACVRL1* (receptor de ativina quinase 1) e *ENG* (codificando endoglin) em famílias com telangiectasia hemorrágica hereditária, uma síndrome ocasionalmente complicada por hipertensão arterial pulmonar, seguiu-se rapidamente<sup>71,72</sup>. Tanto o *ACVRL1* quanto a endoglin participam da sinalização do *BMPR-II*, por meio da dimerização. Análises adicionais de grandes coortes de pacientes com hipertensão arterial pulmonar identificaram mutações adicionais em genes que codificam os fatores de transcrição *SMAD1*, *SMAD4* e *SMAD9*, parte do complexo de sinalização a jusante *BMPR-II* e outros genes em famílias que são negativas para mutações *BMPR2*, incluindo o gene que codifica a caveolina-1 (*CAV1*) e o gene que codifica a subfamília K do canal de potássio, membro 3 (*KCNK3*), envolvido na manutenção do potencial de membrana e no tônus vascular pulmonar<sup>73-76</sup>.

Mutações no *TBX4*, um gene associado à síndrome femô-patelar, foram detectadas em diversas crianças com deficiência intelectual e características distróficas, em alguns de seus pais e em uma pequena coorte adicional de adultos com hipertensão arterial pulmonar<sup>77</sup>. As mutações do *BMPR2* predominam em grandes coortes. Outras mutações envolvem *ATP13A3*, que codifica ATPase 13A3; *SOX17*, que codifica o SRY-box 17 e é um importante fator de risco para hipertensão arterial pulmonar associada a doenças cardíacas congênitas; *AQP1*, que codifica aquaporina 1; e *GDF2*,



que codifica o fator de diferenciação de crescimento 2, também conhecido como BMP9<sup>74,78</sup>.

Mutações bialélicas em EIF2AK4, que codifica o fator de iniciação da tradução eucariótica 2 alfa quinase 4, foram relatadas na hemangiomatose capilar pulmonar hereditária e na doença veno-oclusiva pulmonar e em até a 25% dos casos esporádicos dessas doenças. Mutações germinativas de TET2, que codificam a translocação dez-onze (tet) metilcitosina dioxigenase 2, uma enzima chave na desmetilação do DNA, foram relatadas em uma grande coorte de pacientes com hipertensão arterial pulmonar<sup>79-81</sup>.

O papel da sinalização alterada do BMPR-II na patogênese da hipertensão arterial pulmonar deve ser considerado. A maioria das mutações descobertas envolve BMPR2 ou genes que codificam proteínas formadoras de complexos ou que interagem com a sinalização de BMP ou BMPR-II. A perda funcional do BMPR-II leva à disfunção endotelial e ao equilíbrio alterado entre proliferação e apoptose característico da hipertensão arterial pulmonar, o que explica o crescente interesse na terapia que visa aumentar a expressão do BMPR-II ou os níveis de ligantes, como tentado em modelos pré-clínicos de administração BMP9<sup>82,83</sup>.

Nesse caso, pacientes e familiares devem ser informados sobre qualquer condição genética existente, especialmente no caso de hipertensão arterial pulmonar idiopática ou hereditária, doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar e doença cardíaca congênita associada a doença hipertensão arterial pulmonar. As implicações para os membros da família e seus descendentes que possam ser portadores da mutação precisam ser consideradas, juntamente com o rastreio, o aconselhamento genético e psicológico por uma equipe multidisciplinar de especialistas e a educação do paciente<sup>84</sup>.

Várias tecnologias e plataformas acessíveis podem ser utilizadas para sondar múltiplos genes simultaneamente. Os testes genéticos, que prometem aprofundar a compreensão da doença e melhorar a terapia por meio de um direcionamento específico, são uma tarefa de vários estudos colaborativos e da iniciativa Pulmonary Vascular Disease Phenomics (PVDOMICS) patrocinada por vários internacionais de saúde<sup>85,86</sup>.

## **7. AVALIAÇÃO E INVESTIGAÇÕES DA HIPERTENSÃO PULMONAR**

### **7.1 HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME**

A avaliação clínica abrangente é essencial para identificar casos suspeitos de hipertensão pulmonar e atribuir com precisão um grupo clínico. Os sintomas clínicos da hipertensão arterial pulmonar, por exemplo, são frequentemente inespecíficos e podem ser difíceis de diferenciar de outras condições cardiorrespiratórias apenas pelo histórico. Os sintomas incluem frequentemente dispnéia, fadiga, sinais de insuficiência cardíaca direita e síncope. Histórico médico progressivo, exposição anterior a pílulas

dietéticas e medicamentos e histórico familiar de hipertensão arterial pulmonar devem ser explorados em detalhes<sup>87</sup>.

O exame clínico auxilia a identificar sinais da etiologia subjacente. Esclerodactilia, ulceração digital, telangiectasia e microstomia, por exemplo, seriam indicativos de esclerose sistêmica como causa de hipertensão arterial pulmonar, enquanto a presença de baqueteamento digital poderia ser considerada doença cardíaca congênita cianótica, doença pulmonar intersticial (DPI) ou doença hepática como etiologias potenciais. Além disso, a avaliação clínica do estado do volume é importante para orientar as decisões relacionadas à função cardíaca direita, estratificação de risco e terapias diuréticas<sup>87</sup>.

### **7.1 AVALIAÇÕES CLÍNICAS**

Hemograma completo de rotina, perfis hepático e renal, testes de função tireoidiana e peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal (NT-proBNP) devem ser solicitados a todos pacientes. Vários exames de sangue adicionais devem ser solicitados no início da avaliação clínica para condições específicas associadas à hipertensão arterial pulmonar, incluindo exames de HIV e hepatite e painéis CTD, com anticorpos antinucleares séricos, anticorpos anticentrômero e anticorpos dsDNA. Aconselhamento genético, consentimento e testes devem ser considerados em subgrupos específicos de hipertensão arterial pulmonar, como hipertensão arterial pulmonar idiopática, suspeita de hipertensão arterial pulmonar hereditária e doença veno-oclusiva pulmonar<sup>87,88</sup>.

### **7.2 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR**

Os testes de função pulmonar (TFP) fornecem informações muito úteis na hipertensão pulmonar. A espirometria pode avaliar doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas subjacentes, enquanto a capacidade de difusão do monóxido de carbono no pulmão pode fornecer informações prognósticas<sup>89</sup>. Além disso, a capacidade de difusão do monóxido de carbono pode sugerir diagnósticos específicos, uma vez que reduções acentuadas, como, por exemplo, menor do que 45% estão frequentemente associadas a doença veno-oclusiva pulmonar, hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistêmica e doença pulmonar intersticial (Grupo 3). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) tem um padrão típico em indivíduos com doença vascular pulmonar, demonstrando baixa pressão parcial expiratória de dióxido de carbono, alto equivalente ventilatório para dióxido de carbono, baixo pulso de oxigênio e baixo pico de consumo de oxigênio. Isso pode ser útil para fenótipo e estratificação de risco de pacientes com hipertensão arterial pulmonar<sup>28</sup>.

### **7.3 ECOCARDIOGRAFIA**

A ecocardiografia é um dos testes diagnósticos mais importantes em indivíduos com suspeita de hipertensão pulmonar. A medição do pico de

velocidade da regurgitação tricúspide (VTR) e variáveis ecocardiográficas adicionais em indivíduos sintomáticos podem estimar a probabilidade de hipertensão pulmonar<sup>87</sup>. Isso pode ser estratificado como probabilidade baixa, intermediária ou alta e orientar decisões sobre quais pacientes se beneficiariam de cateterismo cardíaco direito adicional. Um pico de VRT >3,4 ms<sup>-1</sup> sugere alta probabilidade de hipertensão pulmonar em paciente sintomático. Por outro lado, um pico de VRT ≤2,8 ms<sup>-1</sup> na ausência de outros sinais ecocardiográficos de hipertensão pulmonar indica uma baixa probabilidade da doença<sup>28</sup>.

Os parâmetros ecocardiográficos também facilitam a avaliação abrangente do risco em indivíduos com hipertensão arterial pulmonar estabelecida. A área atrial direita, a presença de derrame pericárdico e a relação entre a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) são parâmetros prognósticos significativos na hipertensão arterial pulmonar. A relação TAPSE/PASP é uma indicação valiosa e não invasiva do acoplamento do ventrículo direito e da artéria pulmonar, que normalmente é prejudicada na hipertensão arterial pulmonar grave<sup>28</sup>.

## **7.4 RADIOLOGIA**

Investigações radiológicas são valiosas na avaliação de indivíduos com hipertensão arterial pulmonar, incluindo radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) e imagens de ventilação-perfusão (V/Q'). A angiografia pulmonar por TC pode avaliar a presença de doença pulmonar parenquimatosa e características de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). A imagem V/Q' dos pulmões é importante para excluir HPTEC distal, que de outra forma poderia passar despercebida. A ultrassonografia doppler do fígado e do sistema porta deve ser realizada para excluir hipertensão portal e cirrose subjacentes. O papel da ressonância magnética cardíaca (RMC) na avaliação de indivíduos com hipertensão arterial pulmonar evoluiu e as diretrizes da ESC/ERS para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial pulmonar incorporam a RMC na tabela de estratificação de risco atualizada. Esses parâmetros incluem índice de volume sistólico final do VD de RM, fração de ejeção do VD e índice de volume sistólico<sup>28</sup>.

## **7.5 DIAGNÓSTICO INVASIVO**

### **7.5.1 Cateterismo cardíaco direito**

O cateterismo cardíaco direito (CCD) é um teste invasivo que fornece acesso direto à hemodinâmica pulmonar. O primeiro CCD humano foi realizado, em 1929, pelo Dr. Werner Forssmann, nele próprio<sup>90</sup>. Na década de 1940, a técnica foi aprimorada por Cournand & Richards, sendo esse trabalho reconhecido com um Prêmio Nobel, em 1956<sup>91</sup>. O CCD é um procedimento tecnicamente exigente, cheio de nuances, com

recomendações específicas sobre sua execução<sup>87</sup>. Idealmente, os testes de CCD e de vasorreatividade devem ser realizados em centros especializados, onde estão normalmente associados a baixa morbidade e mortalidade<sup>92</sup>.

As informações obtidas com o CCD devem ser combinadas com as características clínicas para atribuir os pacientes a um dos 5 grupos clínicos. Essa informação pode ser usada para facilitar a estratificação de risco e o prognóstico. Uma PAPm em repouso > 20 mmHg no CCD é diagnóstica de hipertensão pulmonar<sup>13</sup>. Esse limiar foi reduzido de uma PAPm  $\geq 25$  mmHg, refletindo que 20 mmHg é o limite superior do normal e que uma PAPm normal é  $14 \pm 3$  mmHg<sup>87</sup>. Uma vez confirmada a hipertensão pulmonar, o padrão hemodinâmico pode ser descrito usando mPAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAWP) e PVR<sup>28</sup>.

Padrões hemodinâmicos no CCD:

- Pré-capilar:
  - mPAP >20 mmHg, PVR >2 unidades Wood (WU), PAWP  $\leq 15$  mmHg
- Pós-capilar:
  - mPAP >20 mmHg, PVR  $\leq 2$  WU, PAWP >15 mmHg
- Pré e pós-capilar combinado:
  - mPAP >20 mmHg, PVR >2 WU, PAWP >15 mmHg

A consideração do PAWP é necessária para interpretar com precisão os resultados do CCD e diferenciar a doença pré-capilar da pós-capilar. O PAWP é obtido inflando um balão na ponta do cateter e prendendo-o em uma artéria pulmonar distal, para ocluí-la. Isso cria uma coluna estática de sangue da artéria pulmonar ocluída até o coração esquerdo, que é usada para estimar a pressão atrial esquerda. Uma PAWP normal varia de 6 a 12 mmHg e valores superiores são indicativos de doença cardíaca esquerda subjacente. Porém, a medição é afetada por oscilações intratorácicas de pressão durante o ciclo respiratório, que podem ser pronunciadas em indivíduos com doença pulmonar subjacente. Caso surja alguma dúvida relacionada à precisão dessa medida, o cateterismo cardíaco esquerdo por acesso arterial e a medição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) devem ser considerados<sup>87,93</sup>.

Outra medida importante no CCD é o PVR, que descreve a resistência ao fluxo sanguíneo por meio da vasculatura pulmonar, que está elevada na hipertensão arterial pulmonar. A definição hemodinâmica atualizada de hipertensão arterial pulmonar utiliza um limiar de PVR de >2 WU para diagnosticar a doença. Isto é reduzido em relação ao limite anterior de > 3 WU<sup>28</sup>. A RVP é calculada como uma razão entre o gradiente transpulmonar e o débito cardíaco<sup>94</sup>. Parâmetros adicionais importantes do CCD incluem débito cardíaco, índice cardíaco, pressão atrial direita média, índice de volume sistólico e saturação venosa mista de oxigênio<sup>28</sup>.

### 7.5.2 Teste de vasorreatividade

Todos os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar hereditária devem ser submetidos a testes de vasorreatividade aguda. Isso envolve a administração de um agente vasoativo, como óxido nítrico inalado ou iloprost inalado durante CCD<sup>28</sup>. Menos de 10% desses pacientes terão uma resposta aguda durante os testes de vasorreatividade e menos ainda manterão a responsividade a longo prazo. Porém, os responsivos podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio a longo prazo e normalmente têm um prognóstico favorável<sup>95</sup>. O teste de vasorreatividade não é realizado rotineiramente em outros subgrupos de hipertensão arterial pulmonar ou grupos de hipertensão pulmonar, pois o rendimento diagnóstico é baixo e o teste pode resultar em efeitos colaterais indesejados, como edema pulmonar<sup>87</sup>. As definições de resposta aguda e de longo prazo são as seguintes<sup>95</sup>:

Respondente agudo:

- Redução da PAPm de  $\geq 10$  mmHg (para um valor  $\leq 40$  mmHg)
- O débito cardíaco aumentou/ se manteve, ou seja, não cai com os testes.

Respondente de longo prazo:

- Resposta clínica sustentada, ou seja, classe funcional I/II, bioquímica (peptídeo natriurético tipo B  $< 50$  ngL<sup>-1</sup> ou NT-proBNP  $< 300$  ngL<sup>-1</sup>) e hemodinâmica à monoterapia com bloqueadores dos canais de cálcio por mais de 12 meses.

### 7.6 TRIAGEM EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

O rastreio de populações de alto risco para hipertensão arterial pulmonar é importante, pois o diagnóstico e tratamento precoces podem levar a melhores resultados a longo prazo. As atuais estratégias de rastreio são centradas em populações específicas com elevada prevalência de hipertensão arterial pulmonar, incluindo parentes de primeiro grau de indivíduos com hipertensão arterial pulmonar hereditária, pacientes com hipertensão portal em avaliação para transplante de fígado e indivíduos com esclerose sistêmica<sup>96</sup>.

O algoritmo DETECT é uma ferramenta de triagem em 2 etapas que foi desenvolvida para identificar hipertensão arterial pulmonar em indivíduos assintomáticos com esclerose sistêmica, devido à alta prevalência da doença nesse grupo. A etapa 1 do algoritmo determina quais pacientes precisarão de ecocardiografia e a etapa 2 sugere quem se beneficiaria com o CCD adicional. Ferramentas de rastreio são importantes para aumentar a tomada de decisão clínica e identificar a hipertensão arterial pulmonar em uma fase mais precoce. Para indivíduos com esclerose sistêmica que precisam de CCD, recomenda-se cautela entre os que apresentam com fenômeno de Raynaud grave ou ulceração digital, pois a abordagem radial pode resultar em isquemia digital<sup>97</sup>.

## **7.7 AVALIAÇÃO DE RISCO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

A avaliação abrangente do risco na hipertensão arterial pulmonar é multifacetada, dinâmica e um componente importante do atendimento individualizado ao paciente. Uma série de pontuações, tabelas e equações foram desenvolvidas para facilitar isso. A equação do National Institutes of Health foi a primeira equação prognóstica dedicada à avaliação de risco na hipertensão arterial pulmonar, que utiliza, para isso, 3 parâmetros do CCD: mPAP, mRAP e índice cardíaco. Desde então, a avaliação do risco evoluiu e normalmente incorpora vários parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagem e hemodinâmicos<sup>87</sup>.

As decisões sobre qual ferramenta de avaliação usar na prática clínica diária são orientadas pela preferência individual do médico. Ferramentas populares de estratificação de risco incluem a tabela de estratificação de risco ESC/ERS e as equações e pontuações de risco de registro REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management)<sup>28,87,98,99</sup>. A avaliação de risco multiparamétrica é usada para estimar o risco de mortalidade em 1 ano e divide os pacientes em estratos de baixo (<5%), intermediário (5–20%) e alto risco (> 20%). Nas consultas de acompanhamento, recomenda-se um modelo não invasivo de 4 estratos, utilizando a classe funcional da OMS, a distância percorrida em 6 minutos e o NT-proBNP. Os pacientes são divididos em grupos de baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco<sup>28</sup>.

A equação e as pontuações de risco do registro REVEAL utilizam métodos estatísticos e consistem em 12 a 14 variáveis ponderadas, modificáveis e não modificáveis. O risco é dividido em 5 estratos para fornecer uma estimativa da probabilidade de sobrevivência nos próximos 12 meses<sup>98-100</sup>. Várias ferramentas adicionais de estratificação de risco foram desenvolvidas usando o registro REVEAL, incluindo a calculadora de pontuação de risco REVEAL 1.0<sup>101</sup>, modelo REVEAL não invasivo simplificado<sup>102</sup>, calculadora de risco REVEAL 2.0<sup>99</sup>, REVEAL Lite 2<sup>103</sup> e previsão de risco modelo PHORA<sup>104</sup>.

A avaliação precisa do risco orienta as decisões de tratamento e o prognóstico. Quando usadas adequadamente e em intervalos regulares, aumentam o julgamento clínico. A aquisição e manutenção de um perfil de baixo risco é o objetivo do cuidado e está associada a um prognóstico favorável. O não cumprimento da recomendação deverá levar a intervenções adicionais, incluindo o escalonamento da terapia para hipertensão arterial pulmonar e a consideração de encaminhamento para avaliação de transplante pulmonar<sup>98,100</sup>.

## **8. TRATAMENTO DE ACORDO COM OS DIFERENTES GRUPOS**

### **8.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR – GRUPO 1**

Após definição do diagnóstico, pode-se considerar o início do tratamento. Ressalta-se que, em pacientes com hipertensão pulmonar

associada à infecção pelo HIV, ou em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou doença mista do tecido conjuntivo, é necessário tratar a doença de base, o que pode ser suficiente para tratar a hipertensão arterial pulmonar<sup>105</sup>. Medidas gerais para hipertensão pulmonar incluem: reabilitação física, evitar atividade física excessiva, apoio psicossocial, evitar gravidez, imunização contra gripe e infecção pneumocócica. O tratamento com diuréticos, terapia com O<sub>2</sub> e digoxina são considerados terapia de suporte. A terapia anticoagulante oral pode ser considerada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, hipertensão arterial pulmonar hereditária e hipertensão pulmonar induzida por anorexígeno<sup>106</sup>.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são recomendados apenas em casos de hipertensão arterial pulmonar com teste de vasorreatividade aguda positivo. Esse exame é realizado com inalação de óxido nítrico (NO) (10-80 ppm) por 10 minutos e está indicado nos casos de hipertensão arterial pulmonar idiopática, hereditária ou induzida por medicamentos<sup>12</sup>. Também podem ser utilizados epoprostenol, iloprost ou adenosina. O teste é considerado positivo quando, após a infusão do vasodilatador, a PAPm diminui para menos de 40 mmHg, com variação de pelo menos 10 mmHg, associada à manutenção ou aumento do débito cardíaco. Essa avaliação permite identificar a subpopulação com hipertensão arterial pulmonar –cerca de 10% –, cujo principal mecanismo fisiopatológico é a vasoconstrição pulmonar, com melhor prognóstico a médio e longo prazo<sup>107</sup>.

Altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio só devem ser utilizadas nessa situação, pois pioram o prognóstico dos pacientes que não respondem ao exame. A terapia específica para hipertensão arterial pulmonar do Grupo 1 surgiu a partir da década de 1990. Esses medicamentos têm como alvo 3 vias fisiopatológicas da doença: a via da prostaciclina, a via do óxido nítrico e a via da endotelina. Os antagonistas do receptor de endotelina 1 (ambrisentana, bosentana e macitentan) e os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (via do óxido nítrico – sildenafil e tadalafil) são frequentemente utilizados como monoterapia ou em combinação como primeira linha no tratamento da hipertensão arterial pulmonar<sup>108,109</sup>.

Os prostanoides foram a primeira classe de medicamentos utilizados na hipertensão arterial pulmonar e, além de melhorar a morbidade e a capacidade de exercício, o epoprostenol foi o único medicamento a mostrar melhora na sobrevida em um ensaio clínico randomizado. Essa classe de medicamentos deve sempre ser considerada para pacientes com sintomas de CF-IV. Nos casos de doença progressiva, ou mesmo nos casos em que a estratificação prognóstica na abordagem inicial indica alto risco, o uso de terapia combinada deve ser considerado<sup>110,111</sup>. Medicamentos que atuam em diferentes as vias devem ser combinadas<sup>112</sup>. Uma vez que não há mais possibilidades de manejo clínico da hipertensão arterial pulmonar, é necessário considerar a septostomia atrial ou mesmo o transplante pulmonar<sup>87</sup>.

## **8.2 HIPERTENSÃO PULMONAR POR CARDIOPATIA ESQUERDA – GRUPO 2**

A hipertensão pulmonar em pacientes com cardiomiopatia esquerda é a forma mais comum da doença. É difícil estabelecer sua prevalência exata, pois a maioria dos relatos é baseada em achados ecocardiográficos, sem confirmação do diagnóstico por cateterismo. A congestão pulmonar, por transmissão retrógrada de pressões de enchimento elevadas no coração esquerdo, determina aumento da pressão arterial da artéria pulmonar. Além desse mecanismo passivo, a congestão também está associada à ativação de mecanismos neuro-hormonais e eventualmente à remodelação vascular. Assim, pode surgir um componente pré-capilar, combinado com o componente pós-capilar, característico da cardiopatia esquerda. Nesse contexto, pode haver justificativa para o uso de medicamentos específicos para hipertensão arterial pulmonar, como epoprostenol; antagonistas dos receptores da endotelina; inibidores da fosfodiesterase tipo 5; e riociguate. Porém, até o momento, não existem dados significativos dos benefícios dessa abordagem terapêutica<sup>87</sup>.

## **8.3 HIPERTENSÃO PULMONAR POR DOENÇA PULMONAR E/OU HIPÓXIA – GRUPO 3**

É considerada a segunda causa mais comum de hipertensão pulmonar, sendo a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a doença pulmonar intersticial e a fibrose pulmonar combinada e enfisema as doenças pulmonares mais comumente associadas à hipertensão pulmonar<sup>113</sup>. Embora exista uma alta prevalência de aumento da pressão arterial pulmonar em pacientes com doenças pulmonares crônicas, apenas uma minoria desses pacientes apresenta hipertensão pulmonar grave, caracterizada por PAPm >35 mmHg. Em alguns pacientes com doença pulmonar e hipertensão pulmonar, especialmente em pacientes com doença pulmonar leve, mas com hipertensão pulmonar grave, pode ser difícil determinar se a hipertensão pulmonar é causada por doença pulmonar ou está relacionada a doença vascular pulmonar concomitante<sup>114</sup>. Até agora, não há evidências de que os medicamentos específicos utilizados na hipertensão arterial pulmonar são benéficos para o tratamento da hipertensão pulmonar do Grupo 3, e pacientes com suspeita de doença vascular associada devem ser encaminhados para centros de referência<sup>87</sup>.

## **8.4 HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA (HPTEC) E OUTRAS DOENÇAS DE OBSTRUÇÃO DA ARTÉRIA PULMONAR – GRUPO 4**

A HPTEC é a principal doença do grupo 4, caracterizada por obstrução crônica da artéria pulmonar e remodelamento vascular devido ao tromboembolismo pulmonar. É a única forma potencialmente curável de hipertensão pulmonar, uma vez realizada uma tromboendarterectomia pulmonar eficaz. Por isso, é sempre necessário investigar tromboembolismo



pulmonar crônico em pacientes com hipertensão pulmonar e encaminhar os casos diagnosticados para um centro de referência<sup>115</sup>. Nos casos de cirurgia contraindicada ou hipertensão pulmonar persistente após processo cirúrgico, há evidências que favorecem o uso de riociguat<sup>116</sup>. O macitentan também oferece benefícios clínicos e hemodinâmicos para pacientes com HPTC sem indicação cirúrgica<sup>117</sup>. A anticoagulação completa é sempre recomendada, mesmo após a cirurgia com diurético e oxigênio indicados em caso de insuficiência cardíaca e hipoxemia, respectivamente, devendo ser considerados para pacientes que não são candidatos à intervenção cirúrgica<sup>118</sup>.

### **8.5 HIPERTENSÃO PULMONAR COM MECANISMOS MULTIFATORIAIS POUCO CLAROS – GRUPO 5**

O Grupo 5 inclui diversas doenças que podem se comportar de forma semelhante a outros grupos, mas cujos mecanismos associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar ainda não estão claros. Assim, o tratamento é heterogêneo e focado essencialmente na doença de base<sup>119</sup>.

## **9. DIREÇÕES FUTURAS**

A tecnologia cada vez mais sofisticado, combinada com plataformas proteômicas avançadas ou imagens, levou a técnicas de aprendizado que podem ser usadas para desenvolver ferramentas diagnósticas promissoras e poderosas para hipertensão arterial pulmonar. A tendência atual de impulsionar a investigação em larga escala de biomarcadores à proteômica e genômica deve facilitar a caracterização de mecanismos específicos – comuns ou distintos entre grupos de hipertensão pulmonar. A tendência também é desenvolver uma medicina de precisão que considere fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida<sup>120,121</sup>.

Isso, porém, exigirá fortes esforços de colaboração entre centros internacionais, para criar grandes registos de fenotipagem clínica e de imagem e biobancos para tecidos, biomarcadores, genética e proteômica. Esse desenvolvimento é particularmente importante no caso de uma síndrome rara, como a hipertensão arterial pulmonar. Integrar uma classificação molecular na classificação atual é um objetivo realista, conforme indicado por estudos proteômicos e genômicos<sup>122,123</sup>. Mantendo a noção de que a imunidade desregulada pode desencadear ou contribuir para a patogênese da hipertensão pulmonar, os ensaios clínicos direcionados a vias imunológicas específicas foram lançados recentemente. O direcionamento de células B na hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia pareceu beneficiar um subgrupo de pacientes identificados pela análise de biomarcadores por aprendizado de máquina, sugerindo um papel potencial como imunoterapia adjuvante para esta doença<sup>123</sup>.

Da mesma forma, o direcionamento da sinalização alterada do fator de crescimento continua a gerar interesse, apesar da história de advertência do inibidor da tirosina quinase imatinibe, que mostrou resultados

encorajadores em um estudo de fase 2, mas efeitos colaterais graves (hemorragia subdural) em um estudo de fase 3, impedindo a aprovação do imatinibe pela FDA para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar<sup>124</sup>.

Um ensaio com o inibidor de calcineurina FK506, que demonstrou regular positivamente a expressão de BMPRII, foi considerado relevante por resgatar a sinalização de BMPRII para contrabalançar as vias pró-proliferativas e pró-inflamatórias do TGF- $\beta$ <sup>125</sup>. Da mesma forma, um ensaio clínico de fase 2 mostrou que o sotatercept – uma proteína de fusão de primeira classe, projetada para se ligar à ativina do ligante TGF- $\beta$  – reduziu a resistência vascular pulmonar e os níveis séricos de peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal e melhorou a capacidade funcional em pacientes com hipertensão arterial pulmonar que estavam recebendo terapia de base<sup>126</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1802148.
2. Simonneau G, Hooper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *Eur Heart J Suppl* 2019;21(K):K4–8.
3. Hooper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306–22.
4. Hooper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:441–9.
5. Keen J, Prisco SZ, Prins KW. Sex differences in right ventricular dysfunction: insights from the bench to bedside. *Front Physiol* 2020;11:623129.
6. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D4–12.
7. Maron BA, Choudhary G, Khan UA, et al. Clinical profile and underdiagnosis of pulmonary hypertension in US veteran patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:906–12.
8. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation* 2016;133:1240–8.
9. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D109–16.
10. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D100–8.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.

12. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D34-41.
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowkaet M, al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
14. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
15. Souza R, Fernandes CJ, Jardim CV. Other causes of PAH (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):448-57.
16. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501.
17. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):675-81.
18. Julio Cesar Fernandes C, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Leonidas Alves J, Jr., Felipe Lopes Prada L, et al. Survival of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2018; 51(6).
19. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):408-14.
20. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(5):561-70.
21. Palazzini M, Dardi F, Manes A, Bacchi Reggiani ML, Gotti E, Rinaldi A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):248-55.
22. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53(1).
23. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
24. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.

25. Romberg H. Catalog von 5634 sternern für die epoche 1875. 0 aus den beobachtungen am pulkowaer meridiankreise während der jahre 1874-1880. St-Petersbourg: Impr de l'Académie Impériale Des Sciences 1891:1.
26. Wood P. Pulmonary hypertension. *Br Med Bull* 1952;8:348-53.
27. WHO. Primary pulmonary hypertension. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973: 15-7.
28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731.
29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
30. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
31. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *J Investig Med* 2020;68:821-7.
32. Chang KY, Duval S, Badesch DB, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024969.
33. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
34. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest* 2012;142:448-56.
35. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report -- 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
36. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:957-67.
37. Hemnes AR, Leopold JA, Radeva MK, et al. Clinical characteristics and transplant-free survival across the spectrum of pulmonary vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:697-718.
38. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
39. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871-80.
40. Rich S, Haworth SG, Hassoun PM, Yacoub MH. Pulmonary hypertension: the unaddressed global health burden. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 577-9.

41. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(23): e20593.
42. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306-22.
43. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1472-87.
44. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290-9.
45. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; 107: Suppl 27: 25-64.
46. Deol AK, Fleming FM, Calvo-Urbano B, et al. Schistosomiasis — assessing progress toward the 2020 and 2025 global goals. *N Engl J Med* 2019; 381: 2519-28.
47. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV* 2019; 6(12): e831-e859.
48. Sikirica M, Iorga SR, Bancroft T, Potash J. The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 676.
49. Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. *J Pathol* 1970; 101: Pi.
50. Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 210-21.
51. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170056.
52. Gerges C, Gerges M, Friewald R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic phenotyping and histomorphometric assessment. *Circulation* 2020; 141: 376-86.
53. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation* 2018; 137: 1796-810.
54. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
55. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, Cool CD. Intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and plexiform lesions in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 574-6.

56. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 311-21.
57. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 122: 920-7.
58. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl 1: S10-S19.
59. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900.
60. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014; 115: 176-88.
61. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* 2015; 101: 37- 43.
62. Trip P, Kind T, van de Veerdonk MC, et al. Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 50-5.
63. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 286-95.
64. Nie L, Li J, Zhang S, et al. Correlation between right ventricular-pulmonary artery coupling and the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(40): e17369.
65. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(4): e15-e43.
66. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multiethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011; 123: 2542- 51.
67. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 659-67.
68. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014; 145: 1230-6.
69. Rain S, da Silva Goncalves Bos D, Handoko ML, et al. Protein changes contributing to right ventricular cardiomyocyte diastolic dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000716.

70. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018; 137: 2360-70.
71. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325- 34.
72. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435-41.
73. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385-9.
74. Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9: 1416.
75. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 336-43.
76. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351-61.
77. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EMHF, Roofthoof MTR, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; 50: 500-6.
78. Zhu N, Welch CL, Wang J, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Genome Med* 2018; 10: 56.
79. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomas. *Chest* 2014; 145: 231-6.
80. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65-9.
81. Potus F, Pauculo MW, Cook EK, et al. Novel mutations and decreased expression of the epigenetic regulator TET2 in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2020; 141: 1986-2000.
82. Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2013; 123: 3600- 13.
83. Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2015; 21: 777-85.
84. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801899.
85. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium

- implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med* 2021; 13: 80.
86. Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. *Circ Res* 2017; 121: 1136-9.
87. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
88. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801899.
89. Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019894531.
90. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens [Probing of the right heart]. *Klin Wochenschr* 1929; 8:2085–2087.
91. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385: 2361–2376.
92. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.
93. Kubiak GM, Ciarka A, Binińska M, et al. Right heart catheterization – background, physiological basics, and clinical implications. *J Clin Med* 2019; 8: 1331.
94. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 642–652.
95. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
96. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: Suppl. K, K9–K20.
97. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349.
98. Benza RL, Farber HW, Selej M, et al. Assessing risk in pulmonary arterial hypertension: what we know, what we don't. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701353.
99. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019; 156: 323–337.
100. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889.
101. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362.



102. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 382–387.
103. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021; 159:337–346.
104. Kanwar MK, Gombert-Maitland M, Hoeper M, et al. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension using Bayesian analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000008.
105. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811.
106. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(5):561-70.
107. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
108. de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R. Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):e195-7.
109. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501.
110. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
111. Jardim C, Fernandes CJ, Souza R. Goal-oriented treatment of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):409-13.
112. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
113. Seger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109-16.
114. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in COPD - Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.
115. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71.
116. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313.

117. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-94.
118. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1394-402.
119. Fernandes CJ, Jardim C, Carvalho LA, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(4):603-5.
120. Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, et al. Discovery of distinct immune phenotypes using machine learning in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2019; 124: 904-19.
121. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 236-45.
122. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 717-26.
123. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 209-21.
124. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128-38.
125. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602449.
126. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021; 384: 1204-15.