

CAPÍTULO 3

ARTIGO DE REVISÃO

PRECISÃO NA HIPERTENSÃO PULMONAR: DA RECONFIGURAÇÃO VASCULAR À INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

Autor Principal

André Maia de Oliveira

Coautores

Carlos Eduardo Silva Leão

Laiza Medeiros dos Anjos

Sebastião de Almeida e Silva Neto

Ícaro Nunes Galiaço

Renê Augusto Gonçalves e Silva

Camila Guerreiro Bentes

Resumo A hipertensão pulmonar (HP) passa por um estágio de redefinição clínica e fisiopatológica, deixando de ser vista como uma entidade patológica isolada para ser compreendida como um estado hemodinâmico complexo e multifatorial de prognóstico reservado. A mudança recente na definição diagnóstica, que agora estabelece o limiar de pressão média da artéria pulmonar superior a 20 mmHg, aferido obrigatoriamente por cateterismo cardíaco direito, reflete a urgência em identificar precocemente o processo de remodelação vascular que impõe uma pós-carga crítica ao ventrículo direito, uma câmara de baixa reserva muscular e complacência limitada. No centro biológico dessa patologia, a disfunção endotelial atua como fator primário da transformação vascular, causando um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas, como o óxido nítrico e a prostaciclina, e a superexpressão de mediadores mitogênicos e vasoconstritores, principalmente a endotelina-1. Esse cenário molecular resulta em alterações estruturais profundas nas camadas íntima, média e adventícia das arteríolas pulmonares, resultando na proliferação celular descontrolada e na formação de lesões plexiformes que obstruem o lúmen vascular. A classificação atual em cinco grupos etiológicos fundamentais garante o sucesso terapêutico, distinguindo desde a raridade da hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1) até as formas secundárias a doenças do coração esquerdo e patologias pulmonares, que representam a maior carga epidemiológica. A evolução das estratégias farmacológicas foi marcada pela transição disruptiva da monoterapia para a terapia combinada inicial *upfront*, sustentada por evidências como as do estudo AMBITION, que demonstrou reduções de até 50% no risco de falência clínica ao combater simultaneamente múltiplas vias de sinalização. Paralelamente, o manejo do Grupo 4 (tromboembólico crônico) consolidou intervenções como a tromboendarterectomia e a angioplastia por balão como caminhos para a cura ou controle hemodinâmico. O futuro da especialidade agora aponta para a medicina de precisão, onde a manipulação da via do TGF-beta através de fármacos como o sotatercept promete não apenas reduzir sintomas, mas reverter o remodelamento estrutural, proporcionando longevidade para pacientes que antes não tinham perspectivas definitivas.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar; Remodelação vascular; Insuficiência cardíaca direita; Vasodilatadores; Hemodinâmica.

1. ATUALIDADES HEMODINÂMICAS: DA MAGNITUDE SISTÊMICA À REDEFINIÇÃO DE LIMIARES

A hipertensão pulmonar (HP) não se configura como uma patologia isolada em sua origem, mas sim como um estado fisiopatológico e hemodinâmico convergente, resultante de várias condições clínicas que compartilham o aumento deletério da pressão na circulação pulmonar. Esta condição é definida pela elevação da pressão média da artéria pulmonar (PAPm), um parâmetro que atua como o principal condutor de estresse mecânico sobre o sistema cardiovascular direito.

Recentemente, a prática clínica e os consensos internacionais, apoiados em evidências sobre mortalidade e progressão da doença, atualizaram a definição diagnóstica de HP. O limiar hemodinâmico, anteriormente fixado em 25 mmHg, foi reduzido para uma PAPm superior a 20 mmHg, aferida obrigatoriamente por meio de cateterismo cardíaco direito em repouso. Esta mudança agora reconhece que pressões situadas na "zona cinzenta" anterior (entre 21 e 24 mmHg) já estão associadas a um risco aumentado de hospitalização e morte, indicando que o processo de remodelamento vascular pulmonar se inicia muito antes do que as diretrizes clássicas sugeriam.

A elevação tensional na artéria pulmonar impõe uma pós-carga excessiva e sustentada ao ventrículo direito (VD). Do ponto de vista anatômico e funcional, o VD é uma câmara de paredes delgadas, configurada para operar em um sistema de baixa pressão e alta complacência. Diferente do ventrículo esquerdo, que possui uma estrutura muscular forte para vencer a resistência periférica sistêmica, o VD carece de reserva muscular para lidar com aumentos pressóricos crônicos. Quando a resistência vascular pulmonar (RVP) ascende de forma progressiva, o VD entra em um ciclo de hipertrofia adaptativa inicial que, invariavelmente, evolui para uma dilatação mal-adaptativa e falência sistólica, caracterizando o desfecho clínico mais temido da doença.

2. SÍNTESE EPIDEMIOLÓGICA E CLASSIFICAÇÃO DE RISCO POR GRUPO ETIOLÓGICO

A Tabela 1 estratifica a magnitude da HP conforme a prevalência e o impacto na prática clínica hospitalar atual.

Grupo Clínico	Descrição Etiológica	Prevalência Estimada	Impacto no Sistema de Saúde
Grupo 1 (HAP)	Idiopática, hereditária, associada a colagenoses, HIV e esquistossomose.	Rara (15-50 casos/milhão).	Alto custo farmacológico; exige centros de referência.
Grupo 2 (HP-DCE)	Associada a doenças do coração esquerdo (ICFER, ICPEP, valvulopatias).	Extremamente comum; causa mais frequente de HP.	Alta taxa de readmissão hospitalar por congestão.
Grupo 3 (HP-DP)	Associada a doenças pulmonares (DPOC, fibrose) e hipóxia crônica.	Alta prevalência em tabagistas e populações de altitude.	Limitante para reabilitação pulmonar e qualidade de vida.
Grupo 4 (HPTEC)	Obstruções tromboembólicas crônicas da artéria pulmonar.	Baixa, mas frequentemente subdiagnosticada após TEP agudo.	Potencial curável; requer expertise cirúrgica complexa.
Grupo 5 (Multifatorial)	Mecanismos incertos (sarcoidose, anemia falciforme, doenças metabólicas).	Variável; dependente da patologia de base.	Manejo complexo e baixa evidência de terapias específicas.

A carga sintomática da hipertensão pulmonar reflete a incapacidade do sistema cardiovascular em manter um débito cardíaco adequado frente à obstrução ou ao estreitamento do leito vascular pulmonar. A dispneia progressiva aos esforços, frequentemente ignorada em estágios iniciais, evolui para uma fadiga crônica debilitante, refletindo a desoxigenação tecidual periférica. Em fases avançadas, a dor torácica e os episódios de síncope se manifestam como sinais de alarme de que a reserva funcional cardíaca foi exaurida, indicando que o ventrículo direito não consegue mais perfundir adequadamente nem a si mesmo, nem aos órgãos vitais durante o estresse físico. Portanto, a compreensão da HP exige que o profissional avalie além do pulmão, interpretando-a como uma falência sistêmica de interface cardiopulmonar.

3. ESTRUTURA CELULAR E REMODELAMENTO VASCULAR PULMONAR

A essência patogênica da hipertensão pulmonar reside em um processo de transformação estrutural profunda e progressiva das pequenas artérias pulmonares, conhecido como remodelamento vascular. Este fenômeno transcende a mera vasoconstrição funcional — que seria uma resposta aguda e reversível — para estabelecer alterações anatômicas permanentes e autossustentadas nas três camadas constituintes da parede vascular: a íntima, a média e a adventícia. A complexidade desta estrutura celular alterada resulta em um estreitamento crítico do lúmen, elevando exponencialmente a resistência vascular e, conseqüentemente, a carga de trabalho imposta ao ventrículo direito.

Na camada íntima, observa-se uma proliferação desregulada de células endoteliais, que perdem sua função homeostática e assumem um fenótipo pró-trombótico e mitogênico. Em estágios avançados, essa proliferação resulta na formação de lesões plexiformes — estruturas glomeruloides complexas compostas por canais vasculares desorganizados — que funcionam como referência histopatológica da gravidade da doença. Simultaneamente, a camada média sofre uma hipertrofia maciça devido à proliferação descontrolada das células musculares lisas, enquanto a adventícia apresenta um aumento na deposição de matriz extracelular e infiltração de fibroblastos, o que compromete a complacência do vaso e contribui para o enrijecimento arterial.

A disfunção endotelial atua como estímulo molecular primário dessa transformação. Em um estado de saúde vascular, o endotélio mantém um equilíbrio fino entre substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas, como o óxido nítrico e a prostaciclina, e mediadores vasoconstritores e pró-mitogênicos, como a endotelina-1. Na hipertensão pulmonar, este equilíbrio é severamente perturbado em favor da proliferação tecidual e da oclusão vascular. Observa-se uma superexpressão patológica da endotelina-1 (ET-1), que não apenas promove a contração sustentada do vaso, mas também ativa cascatas intracelulares que estimulam a hipertrofia da camada média e a fibrose.

Paralelamente a esse excesso de estímulos vasoconstritores, ocorre uma redução drástica na biodisponibilidade de óxido nítrico e na produção de prostaciclina. A privação desses mensageiros retira da vasculatura seus principais mecanismos de defesa contra o remodelamento e a trombose *in situ*, criando um ambiente celular hostil que favorece a progressão ininterrupta da doença. Este cenário molecular justifica a necessidade de intervenções farmacológicas que não busquem apenas a dilatação do vaso, mas que tentem a reverter o estado proliferativo das células vasculares.

4. MEDIADORES MOLECULARES E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NA VASCULOPATIA PULMONAR

A Tabela 2 disponibiliza informações sobre os principais mediadores químicos e as consequências celulares e teciduais observadas na HP.

Mediador Molecular	Status na HP	Alvo Celular Primário	Consequência Estrutural/Funcional
Endotelina-1 (ET-1)	Superexpressão	Receptores ETA e ETB	Vasoconstrição intensa e hipertrofia da camada média.
Óxido Nítrico (NO)	Deficiência	Guanilato Ciclase Solúvel (GCs)	Perda do relaxamento vascular e aumento da adesão plaquetária.
Prostaciclina (PGI₂)	Redução	Receptor IP (AMPC)	Diminuição da proteção antiproliferativa e pró-trombótica.
TGF-beta / BMP2	Disfunção	Células musculares lisas e endoteliais	Proliferação desordenada e formação de lesões plexiformes.
Matriz Extracelular	Deposição excessiva	Camada adventícia e interstício	Enrijecimento arterial (stiffness) e perda de complacência.

5. ESTRATIFICAÇÃO FENOTÍPICA E A TAXONOMIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A organização da hipertensão pulmonar em grupos clínicos distintos é uma exigência fundamental para a precisão diagnóstica e a segurança terapêutica, dado que o tratamento eficaz para um fenótipo pode ser inútil ou até catastrófico para outro. Esta classificação em cinco grupos principais permite ao profissional identificar o *driver* fisiopatológico dominante e selecionar a estratégia de manejo mais adequada à etiologia de base.

O Grupo 1, denominado hipertensão arterial pulmonar (HAP), engloba as formas idiopáticas, hereditárias e aquelas associadas a condições sistêmicas específicas, como as doenças do tecido conjuntivo (notadamente a esclerodermia), a infecção pelo HIV e a hipertensão portal. Neste grupo, a patologia é intrínseca às pequenas

artérias pulmonares, e o foco terapêutico reside quase exclusivamente no uso de vasodilatadores pulmonares específicos que miram as vias da endotelina, do óxido nítrico e da prostaciclina.

Em contraste, o Grupo 2, decorrente de doenças do coração esquerdo, representa a forma mais prevalente de HP na prática clínica. Nestes pacientes, a elevação da pressão pulmonar é uma consequência retrógrada da congestão venosa passiva causada por insuficiência cardíaca (com fração de ejeção reduzida ou preservada) ou valvulopatias mitrais e aórticas. O manejo deste grupo baseia-se principalmente na otimização da função cardíaca esquerda, sendo o uso de drogas específicas da HAP muitas vezes contraindicado por poder aumentar a congestão pulmonar.

O Grupo 3 agrupa as formas de HP secundárias a doenças pulmonares crônicas, como a DPOC e as doenças intersticiais, além de distúrbios respiratórios do sono. Aqui, a hipóxia alveolar crônica atua como o principal gatilho para a vasoconstrição reflexa e a rarefação da vasculatura pulmonar. Já o Grupo 4 destaca-se pela hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), uma entidade única por ser a única forma potencialmente curável através de intervenções mecânicas, como a tromboendarterectomia pulmonar. Por fim, o Grupo 5 reúne distúrbios sistêmicos complexos, como a sarcoidose e as anemias hemolíticas, onde múltiplos mecanismos inflamatórios e compressivos contribuem para a hipertensão pulmonar de maneira ainda não totalmente elucidada.

6. CRITÉRIOS ETIOLÓGICOS E MECANISMOS DOMINANTES POR GRUPO CLÍNICO

A Tabela 3 resume a taxonomia da HP, evidenciando as diferenças fundamentais entre as categorias clínicas.

Grupo Clínico	Categoria Principal	Exemplos de Etiologias	Mecanismo Fisiopatológico Dominante
Grupo 1	Arterial pulmonar (HAP)	Idiopática, esclerodermia, HIV, esquistossomose.	Vasculopatia proliferativa e lesões plexiformes.
Grupo 2	Doença cardíaca esquerda	ICFER, ICFEP, estenose mitral, valvulopatias.	Transmissão retrógrada e congestão venosa passiva.
Grupo 3	Doença pulmonar / hipóxia	DPOC, enfisema, fibrose, apneia do sono.	Vasoconstrição hipóxica e destruição capilar.

Grupo Clínico	Categoria Principal	Exemplos de Etiologias	Mecanismo Fisiopatológico Dominante
Grupo 4	Obstruções arteriais	Tromboembolismo crônico (HPTEC).	Obstrução mecânica por trombos fibróticos organizados.
Grupo 5	Mecanismos multifatoriais	Sarcoidose, anemia falciforme, doença de Gaucher.	Combinação de inflamação e compressão extrínseca.

7. O ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO NO RASTREIO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico oportuno da hipertensão pulmonar (HP) configura-se como um dos maiores desafios da propedêutica cardiovascular atual, devido à natureza insidiosa e inespecífica dos sintomas iniciais. A dispneia progressiva aos esforços e a fadiga crônica frequentemente mimetizam condições respiratórias primárias ou insuficiências cardíacas esquerdas incipientes, o que resulta em um hiato temporal deletério entre o início da remodelação vascular e a confirmação diagnóstica. Essa latência clínica compromete a oportunidade de intervenções que poderiam preservar a reserva funcional do ventrículo direito (VD).

Nesse cenário, o ecocardiograma transtorácico (ETT) se estabelece como um método de triagem fundamental e indispensável, oferecendo uma estimativa não invasiva da probabilidade clínica de HP. A aferição da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) é realizada através da análise Doppler do jato de regurgitação tricúspide. Ao aplicar a velocidade máxima deste jato à equação de Bernoulli simplificada e integrar a estimativa da pressão na aurícula direita — inferida pelo diâmetro e colapsabilidade da veia cava inferior —, é possível obter um indicativo numérico do estresse pressórico pulmonar.

Porém, a interpretação isolada dos valores pressóricos estimados pelo ETT exige um rigoroso senso crítico, uma vez que a PSAP pode sofrer variações significativas em função do estado volêmico, da frequência cardíaca e de limitações técnicas inerentes ao operador. A excelência diagnóstica exige que o ecocardiografista busque sinais morfológicos e funcionais indiretos de sobrecarga pressórica crônica sobre o coração direito. Achados como a dilatação das câmaras direitas, o achatamento do septo interventricular — que gera o sinal do "D" no eixo curto — e a redução da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) são indicadores de que o VD está operando sob uma carga excessiva e começando a manifestar sinais de adaptação mal-adaptativa.

8. PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE PROBABILIDADE PARA HP E DISFUNÇÃO DE VD

Os achados ecocardiográficos que orientam a progressão para a investigação invasiva são destaque na Tabela 4.

Parâmetro Avaliado	Achado Característico	Interpretação Clínica / Hemodinâmica
Velocidade de Regurgitação Tricúspide	> 2,8 a 3,4 m/s	Elevação da probabilidade de hipertensão pulmonar sistólica.
Configuração Septal	Sinal do "D" (achatamento do septo)	Sobrecarga de pressão e volume desviando o septo para a esquerda.
Função Longitudinal do VD	TAPSE < 17 mm	Redução da contratilidade longitudinal e falência incipiente do VD.
Dimensões Atriais	Área do átrio direito > 18 cm ²	Reflete o aumento das pressões de enchimento diastólico crônicas.
Veia Cava Inferior	Diâmetro > 21 mm com colapso < 50%	Indicador indireto de pressão atrial direita elevada e congestão sistêmica.

9. CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

A transição da suspeição ecocardiográfica para a confirmação definitiva e a classificação fenotípica correta da HP depende, obrigatoriamente, da realização do cateterismo cardíaco direito (CCD). Este procedimento invasivo é a referência que permite a mensuração direta das pressões intracavitárias e vasculares, fornecendo a base objetiva para distinguir entre os perfis hemodinâmicos pré-capilar e pós-capilar. O rigor na aferição da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) acima de 20 mmHg é o critério obrigatório para o diagnóstico.

A análise aprofundada das pressões exige a determinação precisa da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP). Na HP pré-capilar — perfil característico dos Grupos 1, 3 e 4 —, a POAP permanece ≤

15 mmHg, enquanto a RVP apresenta-se ≥ 2 unidades Wood. Esses valores confirmam que a origem da hipertensão reside primariamente na vasculatura pulmonar arterial ou arteriolar, e não em pressões elevadas provenientes do coração esquerdo. Por outro lado, na HP pós-capilar (Grupo 2), a POAP é > 15 mmHg, evidenciando que a elevação da pressão pulmonar é um reflexo retrógrado de disfunções no ventrículo esquerdo ou nas válvulas esquerdas.

Além da fenotipagem inicial, o CCD desempenha um papel terapêutico preditivo fundamental através do teste de vasorreatividade aguda, especialmente em pacientes do Grupo 1. A administração de óxido nítrico inalatório visa identificar um subgrupo raro de pacientes respondedores, cujas arteríolas pulmonares ainda preservam uma capacidade de relaxamento significativa. Estes indivíduos apresentam uma redução substancial da PAPm sem queda do débito cardíaco e podem ser tratados com sucesso clínico duradouro utilizando bloqueadores de canais de cálcio em altas doses, uma abordagem substancialmente diferente do manejo farmacológico padrão.

10. DIFERENCIAÇÃO HEMODINÂMICA NO CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

A Tabela 5 traz os valores de referência para a classificação precisa do perfil de hipertensão pulmonar.

Parâmetro Hemodinâmico	Valor de Referência	Significado e Direcionamento Clínico
PAP média (PAPm)	> 20 mmHg	Confirmação diagnóstica de hipertensão pulmonar.
POAP (Pressão de Oclusão)	≤ 15 mmHg	Perfil Pré-capilar (HAP, doença pulmonar, HPTEC).
POAP (Pressão de Oclusão)	> 15 mmHg	Perfil pós-capilar (doença do coração esquerdo).
RVP (Resistência Vascular)	≥ 2 Unidades Wood	Indicador de remodelamento vascular intrínseco significativo.
Saturação Venosa (SvO₂)	$> 65\%$	Reflete a adequação do débito cardíaco e oferta de oxigênio.

11. A ESTRUTURA DO PROGNÓSTICO: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E BIOMARCADORES DE ESTRESSE

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a gestão moderna da HP fundamenta-se em uma estratificação de risco multiparamétrica, cujo objetivo é conduzir o paciente ao "estado de baixo risco". Este perfil clínico está associado a uma mortalidade anual inferior a 5%, representando o alvo terapêutico ideal. A avaliação é dinâmica e integra dados subjetivos e objetivos, permitindo que a intensidade do tratamento seja ajustada conforme a resposta biológica individual.

Dentro desta estrutura de avaliação, os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos, especificamente o NT-proBNP, atuam como sentinelas bioquímicas do estresse miocárdico. O NT-proBNP é liberado pelas células musculares do ventrículo direito em resposta à distensão parietal e ao aumento das pressões de enchimento. Níveis persistentemente elevados ou que apresentam tendência de ascensão são indicadores potentes de deterioração hemodinâmica silenciosa e sinalizam a falha das estratégias terapêuticas vigentes, exigindo um escalonamento imediato da medicação.

Paralelamente à análise molecular, a capacidade funcional é mensurada de forma prática através do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e da classificação funcional da OMS. O TC6M fornece uma medida da reserva funcional global, onde reduções na distância percorrida ou a ocorrência de dessaturação de oxigênio durante o esforço são preditores de falência do VD a curto prazo. A integração harmoniosa desses parâmetros — biomarcadores, funcionalidade e hemodinâmica — permite que o médico personalize a estratégia farmacológica, visando não apenas o alívio sintomático, mas a preservação estrutural do coração direito a longo prazo.

12. A TRÍADE FARMACOLÓGICA NA HAP: ALVOS MOLECULARES E RECONFIGURAÇÃO DA SINALIZAÇÃO CELULAR

O tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo 1) experimentou uma revolução nas últimas duas décadas, impulsionada pela identificação de três vias de sinalização fundamentais que governam o tônus vascular e a proliferação celular. A estratégia terapêutica atual não visa apenas a vasodilatação aguda, mas a reversão do remodelamento vascular e a proteção da função ventricular direita.

A via da endotelina é um dos principais alvos, baseada na premissa de que a endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor e mitogênico que se encontra em níveis patológicos na circulação pulmonar de pacientes com HAP. Os antagonistas dos receptores da endotelina (ARE), como o bosentano, ambrisentano e macitentano, atuam bloqueando os receptores ETA e ETB nas células musculares lisas e endoteliais. Este bloqueio previne a ativação de cascatas intracelulares que levam à contração vascular e à hipertrofia da camada média. O macitentano, especificamente, se destaca pela sua elevada afinidade tecidual e eficácia na

redução de eventos de morbidade e mortalidade, conforme demonstrado em ensaios clínicos de longo prazo.

Paralelamente, a via do óxido nítrico (NO) foca na restauração da biodisponibilidade deste importante mensageiro. O NO estimula a guanilato ciclase solúvel (GCs), aumentando os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que promove o relaxamento vascular. Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5), como o sildenafil e o tadalafil, impedem a degradação do GMPc, prolongando seu efeito vasodilatador. Em casos onde a produção endógena de NO é severamente deficitária, os estimuladores da GCs, como o riociguat, oferecem uma alternativa importante, sensibilizando a enzima ao NO residual e estimulando-a diretamente na sua ausência.

Por fim, a via da prostaciclina aborda a deficiência de prostaciclina sintase observada na vasculatura pulmonar hipertensa. Os análogos da prostaciclina (epoprostenol, treprostnil, iloprost) e os agonistas dos receptores de prostaciclina (selexipag) elevam os níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O epoprostenol intravenoso permanece como a terapia de referência para pacientes em estado crítico (classe funcional IV), demonstrando melhoria direta na sobrevida, embora a sua administração exija cateterismo permanente e sistemas de infusão complexos.

13. MAPEAMENTO DE VIAS DE SINALIZAÇÃO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA HAP

A Tabela 6 correlaciona a biologia molecular com as intervenções farmacológicas de alta precisão.

Via de Sinalização	Alvo Enzimático/Receptor	Segundo Mensageiro	Impacto Celular Primário	Representantes Clínicos
Endotelina	Receptores ETA e ETB	Inositol trifosfato (IP3)	Inibição da proliferação celular e vasoconstrição.	Macitentan, ambrisentan
Óxido Nítrico	Guanilato ciclase (GCs)	GMP cíclico	Promoção de relaxamento e efeito antiagregante.	Riociguat, sildenafil
Prostaciclina	Receptor de prostanoides (IP δ)	AMP cíclico	Vasodilatação potente e inibição	Epoprostenol, selexipag

Via de Sinalização	Alvo Enzimático/Receptor	Segundo Mensageiro	Impacto Celular Primário	Representantes Clínicos
			de remodelamento.	
Canais de Cálcio	Canais de cálcio tipo-L	Fluxo de Ca ²⁺	Relaxamento da musculatura lisa em respondedores.	Nifedipina, diltiazem

14. O PARADIGMA *UPFRONT* E A EVIDÊNCIA DO ESTUDO AMBITION

Uma das mudanças mais significativas na prática clínica foi a transição da monoterapia sequencial para a terapia combinada inicial. A fundamentação para esta abordagem reside no fato de que a HAP é uma doença multivável e progressiva. Atacar simultaneamente duas ou mais vias fisiopatológicas desde o diagnóstico oferece uma proteção superior contra o remodelamento vascular.

O estudo AMBITION consolidou esta prática ao demonstrar que a combinação inicial de ambrisentano e tadalafil reduziu o risco de falência clínica em 50% em comparação com as monoterapias isoladas. Esta estratégia é agora recomendada para a maioria dos pacientes de risco baixo ou intermediário. Para pacientes de alto risco, a terapia tripla, incluindo um análogo da prostaciclina parenteral, deve ser considerada precocemente para evitar a descompensação irreversível do ventrículo direito. A monitorização constante da resposta terapêutica através da estratificação de risco permite o escalonamento célere das drogas, visando sempre a manutenção do paciente no perfil de baixo risco.

A lógica por trás da terapia *upfront* baseia-se na sinergia molecular. Enquanto os AREs bloqueiam os estímulos proliferativos externos, os iPDE5 ou estimuladores da GCs garantem que o tônus vasodilatador interno seja mantido. Isso impede que a vasculatura pulmonar escape do controle terapêutico através de vias alternativas, uma característica comum em doenças crônico-proliferativas. Em casos de refratariedade, a introdução de análogos de prostaciclina atua como o componente mais potente da tríade, capaz de reverter estados de choque cardiogênico à direita quando administrado por via parenteral contínua.

15. COMPARATIVO DE EFICÁCIA E INDICAÇÕES DE TERAPIA COMBINADA VS. MONOTERAPIA

Uma análise das diretrizes de escalonamento baseada na evidência clínica atual é apresentada na Tabela 7.

Abordagem Terapêutica	Perfil de Risco Alvo	Evidência Central	Objetivo Hemodinâmico Primário
Monoterapia	Apenas respondedores ao teste de vasorreatividade aguda.	Sitbon et al.	Redução drástica da PAPm com BCC.
Combinada Inicial (Oral)	Risco baixo ou intermediário (perfil <i>upfront</i>).	Estudo AMBITION	Redução de 50% na taxa de falência clínica.
Terapia Tripla (Parenteral)	Alto risco / descompensação clínica grave.	Galiè et al.	Sobrevivência e preservação aguda da função do VD.
Sequencial Aditiva	Pacientes estáveis que apresentam sinais de piora lenta.	Estudo SERAPHIN / GRIPHON	Manutenção do estado de baixo risco a longo prazo.

16. A SINGULARIDADE DO GRUPO 4: HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA (HPTEC)

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) ocupa um lugar de destaque e singularidade na classificação clínica atual, consolidando-se como a única forma de hipertensão pulmonar severa que possui potencial de cura definitiva. Enquanto os demais grupos de HP focam primordialmente no manejo da progressão da doença, a HPTEC oferece a perspectiva de restauração hemodinâmica completa, desde que o diagnóstico seja preciso e o manejo ocorra em centros de excelência. A patogênese desta condição é marcada pela falha na resolução de episódios de tromboembolismo pulmonar agudo, onde, em vez de serem lisados pelo sistema fibrinolítico endógeno, os trombos sofrem um processo de organização fibrótica, aderindo-se tenazmente à camada íntima das artérias pulmonares.

Este fenômeno resulta em uma obstrução mecânica fixa do leito vascular, mas a gravidade da HPTEC não é explicada exclusivamente por este componente macrovascular. A fisiopatologia da doença é caracterizada por um modelo de dois compartimentos: o primeiro envolve as grandes artérias obstruídas por material fibrótico; e o segundo manifesta-se como uma vasculopatia de pequenos vasos nas áreas pulmonares não obstruídas. Esse remodelamento vascular secundário, que mimetiza as alterações observadas na hipertensão arterial pulmonar (HAP), ocorre devido ao redirecionamento do fluxo sanguíneo para as áreas patentes, submetendo-as a regimes de alta pressão e estresse de cisalhamento, o que

perpetua a elevação da resistência vascular pulmonar (RVP) mesmo na ausência de novos eventos embólicos.

17. DIFERENCIAÇÃO ENTRE TROMBOSE AGUDA VS. ORGANIZAÇÃO FIBRÓTICA CRÔNICA

A Tabela 8 detalha as transformações estruturais que convertem um evento embólico agudo em uma patologia vascular crônica.

Característica Histopatológica	Tromboembolismo Agudo	HPTEC (Grupo 4)	Implicação Clínica
Composição do Trombo	Rico em fibrina e hemácias (fresco).	Tecido fibroso organizado e colágeno.	Resistência à fibrinólise farmacológica.
Relação com a Parede	Flutuante ou parcialmente aderido.	Intimamente aderido à camada íntima.	Requer plano de clivagem cirúrgico (endarterectomia).
Vasculopatia Distal	Ausente (apenas vasoconstrição reflexa).	Remodelamento tipo-HAP em vasos de resistência.	Persistência da HP após remoção mecânica do trombo.
Perfil Hemodinâmico	Elevação aguda de pressões.	Elevação crônica com falência progressiva do VD.	Adaptação hipertrófica do ventrículo direito.

18. TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR (TEP)

A tromboendarterectomia pulmonar (TEP) se estabelece como o tratamento de eleição e referência para pacientes com HPTEC que apresentam trombos acessíveis cirurgicamente. Diferente de uma embolectomia simples, a TEP é um procedimento técnico que exige a remoção não apenas do trombo, mas de toda a camada íntima doente das artérias pulmonares, restaurando o calibre vascular original. O sucesso desta intervenção depende de um planejamento meticuloso e de uma execução que desafia os limites da cirurgia cardiovascular atual, exigindo o uso de circulação extracorpórea e períodos de paragem circulatória total sob hipotermia profunda.

A necessidade da paragem circulatória reside na exigência de um campo operatório absolutamente exangue, permitindo ao cirurgião visualizar as ramificações distais da árvore pulmonar e garantir a remoção completa do material fibrótico até os níveis segmentares e subsegmentares. Quando realizada e por equipes multidisciplinares experientes, a TEP resulta em uma normalização quase imediata

das pressões pulmonares e na recuperação funcional dramática do ventrículo direito. A restauração da patência vascular não apenas alivia a pós-carga do VD, mas também interrompe o ciclo vicioso de remodelamento nos vasos distais, proporcionando uma excelente qualidade de vida e uma sobrevida a longo prazo superior a qualquer terapia medicamentosa isolada.

19. ALGORITMO DE ELEGIBILIDADE E RESULTADOS PÓS-OPERATÓRIOS NA TEP

A Tabela 9 resume os critérios que definem o sucesso da intervenção cirúrgica definitiva.

Critério de Avaliação	Marcador de Operabilidade	Desfecho Esperado Pós-TEP
Localização da Lesão	Nível lobar ou segmentar proximal (visível na AngioTC).	Redução da RVP superior a 50% no pós- imediato.
Status Hemodinâmico	Correlação entre obstrução anatômica e RVP elevada.	Queda significativa da PAPm e aumento do débito cardíaco.
Comorbidades	Ausência de doença parenquimatosa pulmonar grave.	Melhora da classe funcional para I ou II (OMS).
Risco Cirúrgico	Avaliação pelo heart team (PH Centers).	Mortalidade perioperatória inferior a 5% em centros de elite.

20. A REVOLUÇÃO DA ANGIOPLASTIA E DO RIOCIQUAT

Para os pacientes que apresentam lesões distais inacessíveis à cirurgia, ou que persistem com HP residual após a tromboendarterectomia, a angioplastia pulmonar por balão (APB) emergiu como uma intervenção transformadora. Esta técnica micro-invasiva utiliza cateteres de balão introduzidos via percutânea para dilatar e fragmentar as membranas e bandas fibróticas que obstruem os ramos segmentares e subsegmentares. A APB é frequentemente realizada em múltiplas sessões sequenciais para minimizar o risco de edema de reperfusão, demonstrando reduções progressivas e sustentadas na resistência vascular pulmonar e uma melhora notável na capacidade de exercício.

No âmbito farmacológico, a HPTEC também presenciou avanços significativos com a aprovação do riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel. O riociguat

é o único fármaco com evidência robusta de classe I para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente. Sua ação biológica é dual: ele sensibiliza a enzima ao óxido nítrico endógeno residual e a estimula diretamente de forma independente do NO, promovendo vasodilatação e efeitos antiproliferativos que auxiliam no manejo da vasculopatia periférica associada à obstrução mecânica. Esta abordagem tripartida — cirurgia, intervenção percutânea e farmacoterapia de precisão — redefine o prognóstico da HPTEC, oferecendo esperança de cura ou controle rigoroso para a vasta maioria dos pacientes.

21. A FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DIREITA: O DESTINO FINAL NA HP

O desfecho clínico e a sobrevida do paciente com hipertensão pulmonar são determinados, de forma quase exclusiva, pela capacidade de adaptação do ventrículo direito (VD) à sobrecarga pressórica crônica. Diferente do ventrículo esquerdo, que evoluiu para suportar altas resistências sistêmicas, o VD possui uma parede muscular delgada e uma estrutura geométrica projetada para lidar com volumes elevados sob baixas pressões. Subjacente a esta fragilidade anatômica, existe uma menor reserva contrátil que torna o coração direito extremamente vulnerável a aumentos súbitos ou sustentados da impedância vascular pulmonar.

No cenário da HP, o aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) impõe uma pós-carga que excede a capacidade contrátil miocárdica, desencadeando um processo de remodelamento que transita da hipertrofia adaptativa para a dilatação mal-adaptativa. Este fenômeno é marcado pelo desacoplamento ventrículo-arterial, um estado em que a contratilidade miocárdica não consegue mais acompanhar o aumento da carga vascular. Como consequência, observa-se uma redução drástica do volume sistólico e o aumento compensatório das pressões de enchimento diastólico, o que promove a distensão atrial direita e a regurgitação tricúspide funcional por dilatação do anel valvar.

A interação interventricular torna-se crítica à medida que a falência progride. A dilatação acentuada do VD causa um desvio do septo interventricular para a esquerda, o que restringe mecanicamente o enchimento do ventrículo esquerdo — fenômeno conhecido como efeito de Bernheim reverso. Esta restrição diastólica reduz o débito cardíaco sistêmico, culminando em um ciclo vicioso de hipoperfusão tecidual, disfunção renal e congestão hepática, caracterizando o estado final de choque cardiogênico à direita.

22. CONTRASTE FUNCIONAL E ADAPTATIVO ENTRE OS VENTRÍCULOS

A Tabela 10 mostra as diferenças fundamentais que explicam a vulnerabilidade do coração direito na HP.

Característica Fisiológica	Ventrículo Esquerdo (VE)	Ventrículo Direito (VD)	Impacto na HP
Estrutura Mural	Parede espessa, cilíndrica.	Parede delgada, semilunar.	Baixa tolerância a regimes de alta pressão.
Pós-carga Alvo	Alta resistência sistêmica.	Baixa resistência pulmonar.	Desacoplamento rápido em caso de HP.
Mecanismo de Falha	Disfunção sistólica/diastólica.	Dilatação e desvio septal.	Restrição do enchimento do VE.
Perfusão Coronariana	Predominantemente diastólica.	Sistólica e diastólica.	Isquemia do VD quando a pressão sistólica excede a aórtica.

23. ESTRATÉGIAS DE SUPORTE AVANÇADO E INTERVENÇÕES DE RESGATE HEMODINÂMICO

Em pacientes que apresentam deterioração clínica rápida, apesar da terapia medicamentosa tripla otimizada, as intervenções de suporte mecânico e procedimentos paliativos tornam-se ferramentas de resgate fundamentais. A septostomia atrial por balão é uma estratégia clássica que visa criar um orifício artificial no septo interatrial para permitir um *shunt* da direita para a esquerda. Embora este procedimento resulte em uma queda moderada na saturação sistêmica de oxigênio, ele cumpre o papel vital de aliviar as pressões diastólicas no VD e aumentar o pré-carga do ventrículo esquerdo, mantendo um débito cardíaco mínimo e reduzindo o risco de morte súbita.

Para casos de falência cardíaca refratária em pacientes que aguardam o transplante pulmonar, a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) surge como uma "ponte" de suporte vital. A modalidade veno-arterial (VA-ECMO) é frequentemente utilizada para fornecer suporte circulatório e respiratório total, reduzindo imediatamente a carga sobre o ventrículo direito e permitindo a estabilização metabólica do paciente antes de procedimentos definitivos. Alternativamente, técnicas como o *shunting* de Potts — uma anastomose entre a artéria pulmonar esquerda e a aorta descendente — são consideradas para decompressão pressórica em casos específicos de HP arterial grave, oferecendo uma sobrevida estendida enquanto se aguarda a disponibilidade de órgãos.

24. O TRANSPLANTE PULMONAR COMO INTERVENÇÃO DEFINITIVA

O transplante pulmonar permanece como a intervenção definitiva para pacientes com hipertensão pulmonar em estágio terminal que não respondem às terapias farmacológicas máximas. O sucesso deste procedimento depende de um *timing* preciso para a inclusão em lista de espera, evitando que a falência multiorgânica secundária inviabilize a cirurgia. Recomenda-se que o encaminhamento para avaliação ocorra assim que o paciente apresente sinais de risco intermediário a alto, caracterizados por uma classe funcional III ou IV persistente, redução na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos ou evidência de disfunção progressiva do VD.

O transplante bilateral de pulmão é a técnica preferencial, pois permite a redução imediata e completa da resistência vascular pulmonar, facilitando a recuperação funcional do ventrículo direito na maioria dos casos. Embora o procedimento apresente riscos perioperatórios elevados, especialmente o risco de disfunção primária do enxerto, a sobrevida a longo prazo tem melhorado significativamente com o avanço dos protocolos de imunossupressão. Pacientes transplantados por HP frequentemente experimentam uma restauração completa da capacidade funcional, embora necessitem de vigilância vitalícia contra rejeição crônica e complicações sistêmicas da terapia imunossupressora.

25. CRITÉRIOS DE ALERTA PARA ENCAMINHAMENTO AO TRANSPLANTE PULMONAR

Os principais indicadores clínicos que sinalizam a exaustão das terapias convencionais são apresentados na Tabela 11.

Parâmetro de Avaliação	Marcador de Alerta (Risco Alto)	Implicação Clínica
Classe Funcional (OMS)	Classe III persistente ou IV.	Falha na reserva contrátil e funcionalidade mínima.
Teste de Caminhada (TC6M)	< 165 metros ou queda progressiva.	Incapacidade ventilatória e muscular grave.
Biomarcadores (BNP)	Níveis persistentemente elevados.	Estresse miocárdico e distensão ventricular crítica.
Hemodinâmica (CI)	Índice Cardíaco < 2,0 L/min/m ² .	Baixo débito cardíaco sistêmico e hipóxia tecidual.
Resposta Terapêutica	Refratariedade a prostaciclina IV.	Exaustão das vias de sinalização farmacológica.

26. O FUTURO DA MEDICINA DE PRECISÃO NA HP

A trajetória do manejo da hipertensão pulmonar evoluiu de uma condição invariavelmente fatal para uma síndrome crônica gerenciável através de intervenções de alta complexidade. A integração das vias da endotelina, óxido nítrico e prostaciclina permitiu uma melhora sem precedentes na qualidade de vida. Porém, a persistência de altas taxas de mortalidade em subgrupos específicos ressalta que a cura definitiva para a maioria das etiologias ainda está distante.

O futuro reside na medicina de precisão e na descoberta de novas vias de sinalização que abordem o remodelamento genético e inflamatório da vasculatura. O desenvolvimento de fármacos que atuam na via do TGF-beta, como o sotatercept, sinaliza o início de uma era onde a terapia poderá reverter as alterações estruturais das arteríolas de forma mais agressiva. A coordenação entre centros de referência e o suporte multidisciplinar contínuo continuam sendo as principais necessidades para transformar o prognóstico desta patologia desafiadora.

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, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *Eur Heart J Suppl* 2019;21(K):K4–8.
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306–22.
4. Hoeper 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. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.

24. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevielle 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-Pétersbourg: 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. Hoeper 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, Dorfmüller 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, Pauciulo 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, Biniecka 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. Galiè 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, Gomberg-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 Inherit 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.