

BMJ Best Practice

Hipertensão arterial pulmonar idiopática

Direto ao local de atendimento



Última atualização: May 05, 2023

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	6
Caso clínico	8
Diagnóstico	9
Abordagem	9
História e exame físico	10
Fatores de risco	11
Investigações	13
Diagnósticos diferenciais	17
Critérios	19
Rastreamento	22
Tratamento	23
Abordagem	23
Visão geral do algoritmo de tratamento	29
Algoritmo de tratamento	31
Novidades	56
Discussões com os pacientes	56
Acompanhamento	58
Monitoramento	58
Complicações	58
Prognóstico	59
Diretrizes	60
Diretrizes diagnósticas	60
Diretrizes de tratamento	60
Referências	61
Imagens	72
Aviso legal	77

Resumo

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença rara, frequentemente fatal.

Os sintomas e sinais manifestos são inespecíficos e incluem dispneia ao esforço, fadiga e um componente pulmonar alto do segundo som cardíaco.

Diagnósticos de exclusão. A ecocardiografia transtorácica com Doppler e o cateterismo do lado direito do coração podem diagnosticar a hipertensão pulmonar. Exames laboratoriais e estudos de imagem podem descartar causas conhecidas de hipertensão pulmonar.

As opções de tratamento incluem bloqueadores dos canais de cálcio, prostanoídes, antagonistas de receptores de endotelina, inibidores da fosfodiesterase 5, o estimulador da guanilato ciclase solúvel riociguat e o agonista seletivo do receptor IP da prostaciclina selexipague, e transplante de pulmão conforme apropriado.

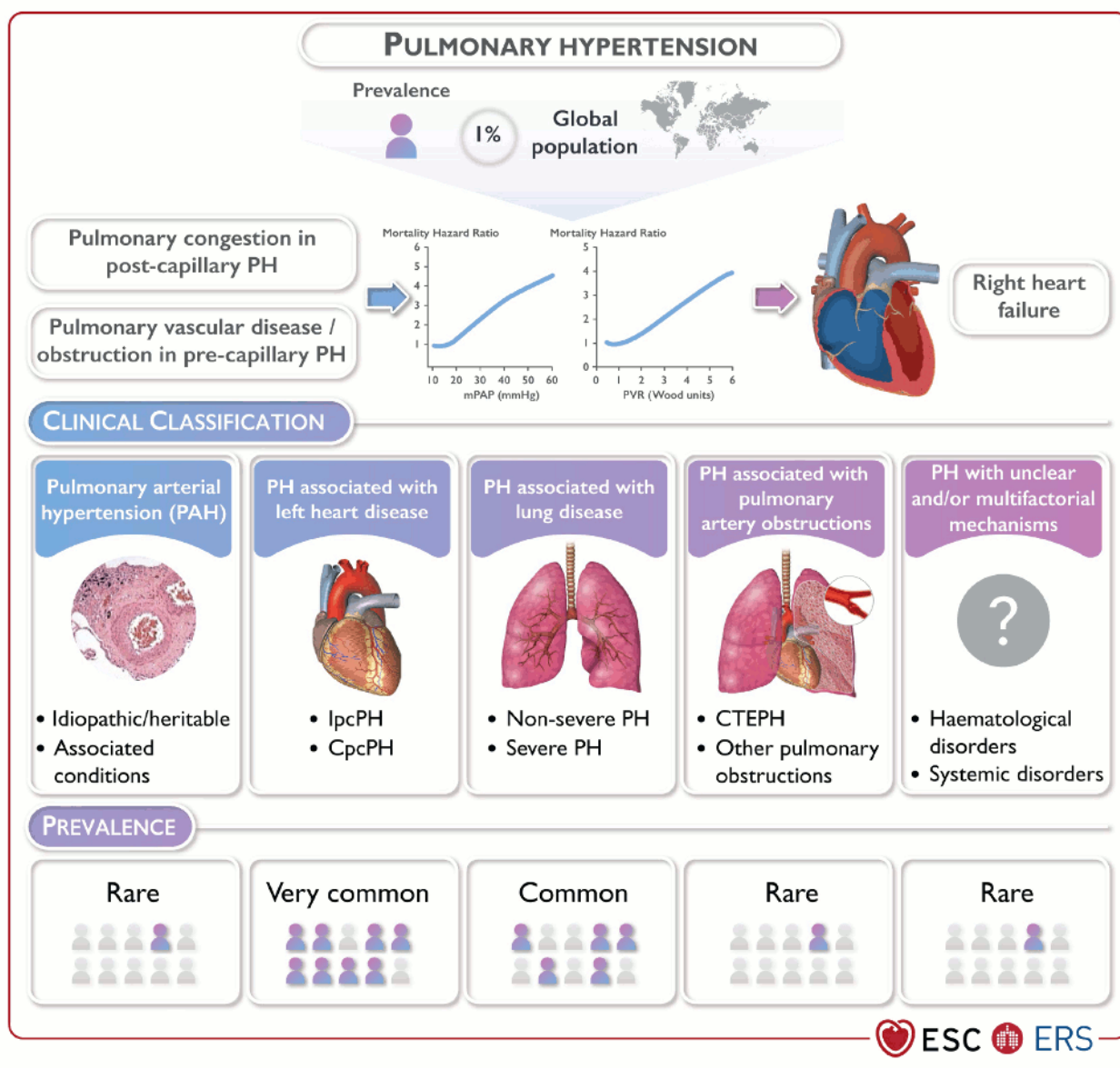
O prognóstico não é favorável, pois a maioria dos pacientes acaba desenvolvendo insuficiência ventricular direita. Ela é mais bem tratada em centros especializados em hipertensão pulmonar.

Definição

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença das pequenas artérias pulmonares caracterizada por remodelação e proliferação vascular. Ela resulta em um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) e, por fim, em insuficiência do ventrículo direito e morte.^[1] Ela é definida por uma pressão arterial pulmonar média ≥ 20 mmHg em repouso com pressão propulsora arterial pulmonar ≤ 15 mmHg e RVP > 2 unidades de Woods, sem uma causa conhecida.^[2]

Epidemiologia

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença rara, com prevalência estimada de 48-55 casos por milhão de adultos.^[4] Vários registros foram estabelecidos para coletar dados das características basais e desfechos de pacientes com HAP, sendo o primeiro registro da década de 1980 pelo National Institutes of Health dos EUA.^[5] A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é o tipo mais comum de HAP relatado nos registros, representando 30% a 50% dos casos.^[6] A idade e a distribuição entre os sexos da doença parecem ter evoluído ao longo do tempo. A idade média dos pacientes no primeiro registro dos EUA foi de 36 anos, com uma proporção mulheres/homens de 1.7:1.^[5] Registros contemporâneos da França e dos EUA (REVEAL) descreveram posteriormente uma idade média de 50 anos no diagnóstico.^[7] ^[8] Uma parcela significativa dos pacientes (9% no registro francês) tinha mais de 70 anos.^[7] Embora o registro francês tenha confirmado uma proporção mulheres/homens de 1.6:1, o registro dos EUA mostrou uma preponderância feminina muito maior, com uma proporção mulheres/homens de 3.9:1.^[7] ^[8] Outro registro de seis países europeus constatou que a idade média ao diagnóstico de HAPI foi de 71 anos e que pacientes mais jovens apresentaram uma proporção mulheres/homens de 2.3:1, enquanto a proporção mulheres/homens em pacientes idosos foi de 1.2:1.^[9] No Reino Unido e na Irlanda, os dados de registros de 2001 a 2009 mostraram um aumento na idade média no diagnóstico de HAPI, de 45 para 52 anos.^[10] Comorbidades como hipertensão sistêmica, obesidade, diabetes mellitus do tipo 2 e cardiopatia isquêmica são comuns nos pacientes com HAPI.



Classificação clínica e prevalência da hipertensão pulmonar. HPTEC, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; CpCPH, hipertensão pulmonar pós e pré-capilar combinada; lpcPH, hipertensão pulmonar pós-capilar isolada; PAPm, pressão arterial pulmonar média; HP, hipertensão pulmonar; RVP, resistência vascular pulmonar

Adaptado de Eur Heart J, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, 3618–731; usado com permissão

Etiologia

A causa da hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é desconhecida. Sua patogênese provavelmente envolve a interação da predisposição genética e os fatores de risco que causam danos vasculares pulmonares.[3] As mutações no gene que codifica o receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2), um membro da superfamília do fator de transformação de crescimento beta (TGF beta), são responsáveis pelos casos familiares de hipertensão arterial pulmonar.[11] No entanto, somente 20% dos portadores das mutações do BMPR2 desenvolvem a doença ao longo da vida.[12] As mutações em BMPR2 também têm sido encontradas em 11% a 40% dos casos não familiares de hipertensão pulmonar primária. Essas mutações causam alterações nas vias de sinalização intracelular que resultam em efeitos

proliferativos e antiapoptóticos na vasculatura pulmonar. Os outros fatores genéticos predisponentes incluem mutações e variantes nos genes: ACVRL1 (que codifica a quinase tipo receptor de ativina 1, um receptor tipo 1 das proteínas da família TGF beta); ENG (que codifica a endogлина, uma glicoproteína); SMAD9 (que codifica uma proteína da família SMAD, que faz a transdução de sinais dos membros da família TGF beta); CAV1 (que codifica a proteína caveolina 1) e o gene KCNK3 (que codifica um canal de potássio).[13] Os fatores ambientais exatos da HAPI continuam desconhecidos, mas as possibilidades incluem infecções, medicamentos como redutores de apetite e injúrias inflamatórias.[14] [15] [16]

Fisiopatologia

As principais alterações vasculares são vasoconstrição, proliferação de células de músculo liso e de células endoteliais, e trombose. Essas alterações sugerem a predominância de fatores trombogênicos, mitogênicos, pró-inflamatórios e vasoconstritores, provavelmente como uma consequência de lesão ou disfunção das células endoteliais pulmonares.[17] Os níveis de um metabólito da prostaciclina, um potente vasodilatador com atividade antiproliferativa e antiplaquetária, encontram-se reduzidos na urina de pacientes com hipertensão pulmonar. No entanto, os níveis dos metabólitos do tromboxano A2 (um vasoconstritor e agonista plaquetário) estão elevados.[18] Além disso, a expressão da sintase da prostaciclina está reduzida na árvore vascular pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar grave, principalmente hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).[19]

Outro potente vasoconstritor e mediador pró-proliferativo é a endotelina 1. Seus níveis plasmáticos estão elevados na hipertensão pulmonar e apresentam correlação com a gravidade da HAPI.[20] [21] Também existe uma expressão elevada de endotelina 1 nas células endoteliais vasculares em pacientes com hipertensão pulmonar.[22]

O terceiro mediador importante na HAPI é o óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador e inibidor da ativação plaquetária e da proliferação das células musculares lisas.[23] Os níveis de óxido nítrico (NO) são mais baixos nos pulmões dos pacientes com HAPI em comparação com controles saudáveis.[24] [25] Inicialmente, acreditava-se que esses níveis baixos eram decorrentes da menor expressão da sintetase endotelial de NO no pulmão, mas parece que esses níveis são secundários ao consumo aumentado de NO ou à menor síntese de NO decorrente da menor disponibilidade de substrato.[26] [27]

Também foram descritas alterações na serotonina, adrenomedulina, peptídeo intestinal vasoativo, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento derivado das plaquetas e canais de potássio.[17] [28] [29]

Um estado pró-coagulante e uma trombose vascular pulmonar in situ foram demonstrados na HAPI e se refletem pelos níveis elevados de fibrinopeptídeo A, dímero D, fator de von Willebrand e inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1.[30]

Essas alterações causam o estreitamento vascular pulmonar com o consequente aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) que causa sobrecarga do ventrículo direito e, finalmente, insuficiência do ventrículo direito e morte.

Classificação

Classificação clínica atualizada da hipertensão pulmonar (HP)[2] [3]

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- 1.1 HAP idiopática
 - 1.1.1 Teste de vasorreatividade sem resposta clínica
 - 1.1.2 Teste de vasorreatividade com resposta clínica aguda
- 1.2 HAP hereditária
- 1.3 HAP induzida por medicamentos e toxinas
- 1.4 Associada a:
 - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo
 - 1.4.2 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
 - 1.4.3 Hipertensão portal
 - 1.4.4 Cardiopatias congênitas
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
- 1.6 Hipertensão pulmonar persistente do neonato (HPPN)

2. Hipertensão pulmonar atribuída a cardiopatia esquerda

- 2.1 Insuficiência cardíaca
 - 2.1.1 Com fração de ejeção preservada
 - 2.1.2 Com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida
- 2.2 Valvopatia cardíaca
- 2.3 Doenças cardiovasculares congênitas/adquiridas que causam hipertensão pulmonar pós-capilar

3. Hipertensão pulmonar atribuída a doenças pulmonares e/ou hipóxia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva ou enfisema
- 3.2 Doença pulmonar restritiva
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
- 3.4 Síndromes de hipoventilação
- 3.5 Hipóxia sem doença pulmonar
- 3.6 Distúrbios do desenvolvimento pulmonar

4. HP causada por obstruções da artéria pulmonar

- 4.1 HP tromboembólica crônica
- 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar

5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais incertos

- 5.1 Disfunções hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
- 5.2 Disfunções sistêmicas: vasculite, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose
- 5.3 Alterações metabólicas: doença de depósito de glicogênio, doença de Gaucher, disfunções da tireoide

- 5.4 Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
- 5.5 Microangiopatia trombótica de tumor pulmonar
- 5.6 Mediastinite fibrosante

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 36 anos se apresenta com uma história de 6 meses de dispneia ao esforço gradualmente progressiva e fadiga. No exame físico, seus sinais vitais são normais e aparentemente não tem nenhum sofrimento. Seus pulmões estão limpos na ausculta. Seu exame cardíaco mostra uma onda V jugular proeminente, um acentuado componente pulmonar no segundo som cardíaco (P2) e um sopro holossistólico agudo que se ouve melhor na borda esternal esquerda.

Abordagem

Como a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é um diagnóstico de exclusão, não existe nenhum teste diagnóstico definitivo, apenas diversos exames laboratoriais e de imagem que descartam outros tipos de hipertensão pulmonar (HP). As diretrizes de 2022 da European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) recomendam uma abordagem em três etapas para o diagnóstico de HP: a primeira suspeita por médicos de primeira linha, em seguida detecção por ecocardiografia e, por fim, confirmação em centros especializados em HP.[3] Se houver suspeita de HAP a qualquer momento na avaliação do paciente, recomenda-se o encaminhamento imediato para um centro especializado no diagnóstico e tratamento da doença.[3] [34] [35]

História

Os sintomas são inespecíficos e, em sua maioria, estão relacionados com disfunção cardíaca direita.[3] [35] Os sintomas iniciais incluem dispnéia ao esforço progressiva, fadiga e exaustão rápida, palpitações, desconforto torácico e tonturas. A síncope é um sintoma menos comum, porém preocupante. Os pacientes podem ter síncope ou pré-síncope à medida que o débito cardíaco fica fixo e eventualmente cai.[36] Outras pistas da história são a presença de hipertensão pulmonar em um parente de primeiro grau e o uso prévio de estimulantes. Também pode haver história de coágulos sanguíneos ou esplenectomia.

Exame físico

O exame físico frequentemente é normal nos estágios iniciais. Os pulmões são claros à ausculta, e os sinais positivos incluem uma onda V jugular proeminente no pescoço, um ictus paraesternal esquerdo palpável, um acentuado componente pulmonar no segundo som cardíaco (P2) e um sopro holossistólico agudo que se ouve melhor na borda esternal esquerda. Nos casos mais avançados, existem sinais de insuficiência cardíaca direita como estase venosa jugular, hepatomegalia, ascite e edema periférico.

Exames diagnósticos

Os exames iniciais incluem uma radiografia torácica, um ecocardiografia (ECG) e uma ecocardiografia transtorácica.[16] [37] O cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, para determinar o tipo de hipertensão pulmonar (pré-capilar, pós-capilar ou combinada) e avaliar a hemodinâmica pulmonar e o débito cardíaco para calcular a resistência vascular pulmonar.[3] [35] Exames adicionais são realizados para descartar as causas conhecidas de hipertensão pulmonar. Eles incluem fatores antinucleares, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV), hemograma completo, testes da função hepática, testes da função tireoidiana, estudos da função pulmonar, gasometria arterial, oximetria noturna e cintilografia de ventilação-perfusão. Dependendo da suspeita clínica, a polissonografia, a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax, a ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca e a angiografia pulmonar também poderiam ser indicadas. Se a avaliação completa não for reveladora, o diagnóstico será de HAPI. Devem-se obter os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) ou pró-PNB N-terminal (NT-proPNB). Eles estão elevados na sobrecarga de pressão no ventrículo direito e correlacionam-se com a gravidade da disfunção do ventrículo direito e a mortalidade na HAPI.[3] Um teste de caminhada de 6 minutos deve ser realizado, pois fornece uma estimativa da capacidade de exercício e da gravidade da doença, bem como da resposta à terapia e da evolução.[3]

O teste vasodilatador (com óxido nítrico por via inalatória, iloprostá por via inalatória ou epoprostenol intravenoso) pode ajudar a identificar um subgrupo de pacientes com HAPI que podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio por via oral. O teste não é indicado nos pacientes instáveis ou com insuficiência cardíaca direita.[34]

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

idade entre 20 e 50 anos (comuns)

- A distribuição etária da HAPI evoluiu com o tempo. A idade média no diagnóstico foi de 36 anos entre os pacientes inseridos no registro do National Institutes of Health dos EUA na década de 1980.[5] Registros contemporâneos da França e dos EUA descreviam uma idade média de 50 anos no diagnóstico.[7] [8] Uma parcela significativa dos pacientes (9% no registro francês) tinha mais de 70 anos.[7] Outro registro de seis países europeus constatou que a idade média para o diagnóstico de HAPI foi de 71 anos.[9] No Reino Unido e na Irlanda, os dados de registro de 2001 a 2009 mostraram um aumento na idade média ao diagnóstico de HAPI, de 45 para 52 anos.[10]

sexo feminino (comuns)

- Normalmente, a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é mais comum em mulheres que em homens.[5] [6] [7]

dispneia (comuns)

- Observada em 60% dos casos, principalmente com esforço físico.[5]

componente pulmonar (P2) acentuado na segunda bulha cardíaca (comuns)

- Devido ao atraso no fechamento da valva pulmonar. A variação fisiológica respiratória da segunda bulha cardíaca se mantém, diferentemente da hipertensão arterial pulmonar associada a defeito do septo atrial.[38] Observado em 93% dos casos.[5]

sopro de regurgitação tricúspide (comuns)

- Sopro holossistólico agudo mais bem ouvido na borda esternal esquerda.[38] Observado em 40% dos casos.[5]

história familiar (incomuns)

- Observa-se um parente de primeiro grau com a doença em 6% dos casos.[5]

Outros fatores diagnósticos

fadiga (comuns)

- Apresenta-se com dispneia.[36] [38]

edema periférico (comuns)

- Observado em 32% dos casos.[5]

cianose (comuns)

- Observada em 20% dos casos.[5]

uso de estimulantes (incomuns)

- Principalmente metanfetamina. O uso de estimulantes foi observado em 28.9% dos casos em um estudo.[39]

síncope (incomuns)

- A síncope é um sintoma menos comum, porém preocupante.[38] Os pacientes podem ter síncope ou pré-síncope à medida que o débito cardíaco fica fixo e finalmente cai.[36]

dor torácica (incomuns)

- Os pacientes podem se apresentar com ou sem desconforto torácico.[38]

pré-síncope (incomuns)

- Os pacientes podem ter síncope ou pré-síncope à medida que o débito cardíaco fica fixo e finalmente cai.[36]

sopro diastólico precoce agudo na área pulmonar (incomuns)

- Um sopro de Graham Steell diastólico precoce agudo que é indicador de regurgitação pulmonar.[5] [38]

distensão jugular (incomuns)

- Proeminência das ondas jugulares A ou V. O refluxo hepatojugular também pode estar presente.[38]

Fatores de risco

Fortes

história familiar

- As prevalências dos casos familiares de hipertensão arterial pulmonar (HAP) foram de 6% e 3.9%, respectivamente, nos registros dos EUA e da França.[5] [31] A transmissão é autossômica dominante e mostra antecipação genética, expressão variável e uma penetrância ao longo da vida de 10% a 20%.[12] [32] Se um membro da família tiver hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), a probabilidade de um parente de primeiro grau ser afetado será de aproximadamente 0.6% a 1.2%. Se houver um segundo caso na família, o risco ao longo da vida aumenta para 5% a 10%.[32]

sexo feminino

- O registro dos EUA e o registro francês iniciais mostraram uma proporção de mulheres/homens de 1.7:1 e 1.6:1, respectivamente.[5] [7] Um registro mais recente dos EUA mostrou uma preponderância feminina muito maior, com uma proporção de mulheres/homens de 3.9:1.[8] Outro registro de seis países europeus constatou que, em pacientes mais jovens, a proporção mulheres/homens foi de 2.3:1, enquanto a proporção mulheres/homens em pacientes idosos foi quase igual, de 1.2:1.[9] Ainda não se sabe se as diferenças específicas de acordo com o sexo na HAP acontecem por fatores hormonais ou por outros motivos.[6] [32]

mutações do receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2)

- As mutações no gene que codifica o BMPR2, um membro da superfamília do fator de transformação de crescimento beta, causam hipertensão arterial pulmonar (HAP) familiar.^[11] A prevalência exata das mutações do BMPR2 na população com HAPI é desconhecida, com registros que variam de 11% a 40%.^[12] Essas mutações causam alterações nas vias de sinalização intracelular que resultam em efeitos proliferativos e antiapoptóticos na vasculatura pulmonar.^[12]

redutores de apetite

- Redutores de apetite, especialmente o aminorex, a fenfluramina, a dexfenfluramina e o benfluorex são fatores de risco definitivos.^[3] ^[33]

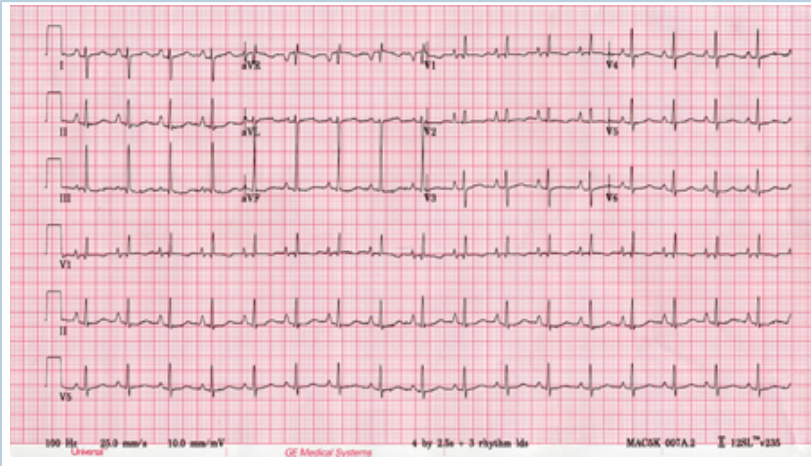
Fracos

drogas e toxinas

- Além de redutores do apetite, vários outros tipos de medicamentos foram associados ao desenvolvimento da HAP. Eles incluem agentes do tipo anfetamina (metanfetamina, anfetamina), inibidores de tirosina quinase (dasatinibe, bosutinibe, ruxolitinibe, nintedanibe, imatinibe), medicamentos antivirais (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir), agentes alquilantes (bussulfano, ciclofosfamida, carboplatina, melfalana), agentes imunossupressores (abatacepte, leflunomida, talidomida, ácido micofenólico, everolimo, ciclosporina), agentes antineoplásicos (docetaxel, doxorubicina, etoposídeo, trastuzumabe, vimblastina, vincristina), antimetabólitos (gencitabina), inibidores do proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe), inibidores de interleucina (IL)-1 (anakinra, canaquinumabe), inibidores da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) (nivolumabe), estimulantes (modafinila) e interferonas (alfa-2b, beta-a, alfa-2a peguilada, alfa-2b peguilada).^[3] ^[33]

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Observa-se um alargamento da artéria pulmonar principal em 90% dos casos, vasos hilares aumentados em 80% e "poda" (redução desproporcional) dos vasos periféricos em 51% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). As três anormalidades são observadas simultaneamente em 42% das vezes.[5] A radiografia torácica estava normal em 6% dos pacientes no registro do National Institutes of Health (NIH) dos EUA. Em geral, a radiografia torácica não é sensível nem específica o suficiente para estabelecer o diagnóstico.[38] 	marcações vasculares periféricas atenuadas ("poda"), sombras aumentadas da artéria pulmonar e opacificação do espaço retroesternal na vista lateral
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Achados de hipertrofia ventricular direita (HVD): onda R alta e onda S pequena (proporção R/S >1) na derivação V1, complexo qR em V1, rSR' em V1, onda S grande e onda R pequena (proporção R/S <1) em V5 ou V6 ou um padrão S1S2S3; desvio do eixo para a direita: eixo de QRS do plano frontal médio >100 graus; aumento atrial direito: onda P ≥2.5 mm nas derivações II, III e aVF. A sensibilidade do desvio do eixo para a direita e da HVD é somente 73% e 55%, respectivamente, enquanto a especificidade é 70% para ambos em pacientes com pressão arterial pulmonar média >50 mmHg.[40] Assim, um ECG normal não descarta a presença de hipertensão pulmonar significativa. ECGs subsequentes também devem ser realizados.  <p><i>Eletrocardiograma (ECG) mostrando uma onda R alta e onda S pequena (proporção R/S >1) na derivação V1, complexo qR em V1, desvio para a direita do eixo e aumento atrial direito (onda P ≥2.5 mm na derivação II)</i> Do acervo pessoal do autor, Gustavo A. Heresi, MD</p>	hipertrofia ventricular direita (HVD), desvio do eixo para a direita, aumento atrial direito
ecocardiografia transtorácica com Doppler <ul style="list-style-type: none"> A pressão sistólica da artéria pulmonar (sPAP) é considerada igual à pressão sistólica no ventrículo direito (PSVD) na ausência de estenose da valva pulmonar e obstrução do fluxo de saída do trato. A PSVD é estimada de acordo com a velocidade do jato de regurgitação tricúspide (RT) observada por Doppler mais a 	VRT de pico >2.8 m/s; área do AD >18 cm²; ESPAT <18 mm; tempo de aceleração da VSVD <105 ms

Exame

Resultado

pressão atrial direita estimada da avaliação da veia cava inferior (VCI). A estimativa de pressão atrial direita baseada na VCI está propensa à imprecisão e pode causar amplificação dos erros de medição ao se calcular a sPAP.[41] A correlação com as medidas de cateterismo cardíaco direito é variável (r de 0.57 a 0.93), e é mais sólida para sPAP >50 mmHg e <100 mmHg.[38] A sensibilidade e a especificidade da sPAP estimada na previsão da hipertensão arterial pulmonar variam de 79% a 100%, e de 60% a 98%.[42] A velocidade de RT (VRT) deve ser usada para o rastreamento de HP; uma VRT de pico de >2.8 m/s é sugestiva de HP. A VRT deve ser usada com outras medições ecocardiográficas transtorácicas de função do VD, inclusive a excursão sistólica do plano anelar tricúspide (ESPA), variação de áreas do VD (VD-FAC), deformação de parede livre do VD e velocidade do anel tricúspide (onda S) derivadas de exame de imagem com Doppler do tecido e, potencialmente, fração de ejeção do VD (FEVD) derivada da ecocardiografia 3D.[3] A razão ESPA/sPAP mede o acoplamento arterial do VD e também pode auxiliar no diagnóstico.[3] [43] O padrão de fluxo sanguíneo na via de saída do VD (VSVD) (laceração a meio da sístole) pode sugerir HP pré-capilar.[3] A ecocardiografia é um bom exame de rastreamento para detectar a hipertensão pulmonar, mas sempre requer a confirmação com cateterismo cardíaco direito. Deve ser repetida se necessário.



Ecocardiografia transtorácica: vista apical de 4 câmaras mostrando uma dilatação significativa do átrio direito e do ventrículo direito

Do acervo pessoal do autor, Gustavo A. Heresi, MD

cateterismo cardíaco direito

- É considerado o diagnóstico definitivo para a medida hemodinâmica pulmonar e necessário para confirmar a presença de hipertensão pulmonar, para estabelecer o diagnóstico específico e para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar.[3] [35] Deve-se repetir se necessário.

pressão arterial pulmonar média >20 mmHg em repouso, com pressão propulsora capilar pulmonar ≤15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) >2 unidades de Woods

fatores antinucleares (FANs)

- Exames de rastreamento, incluindo FAN, são recomendados.[3] [35]

negativo ou positivo com baixo título (≤1:80)

Exame	Resultado
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Defeito pulmonar restritivo leve observado em 20% a 50% dos pacientes.[40] Redução leve na capacidade de difusão observada na maioria dos pacientes. 	normais ou reduções leves nos volumes pulmonares; redução leve na capacidade de difusão
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> Usada para diferenciar entre os grupos de HAP, determinar a gravidade da doença e avaliar as comorbidades. 	PaO ₂ : normal ou reduzida; PaCO ₂ : reduzida
oximetria noturna <ul style="list-style-type: none"> A hipóxia noturna é comum nos pacientes com HAPI.[44][45] 	>10% do tempo de sono com saturação de oxigênio por oximetria de pulso <90%
cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) <ul style="list-style-type: none"> Indicada para diferenciar da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.[3] [35] Use a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) se a V/Q for indeterminada. 	probabilidade normal ou baixa
teste de caminhada de 6 minutos <ul style="list-style-type: none"> Fornecer uma estimativa da capacidade de exercício e da gravidade da doença, bem como a resposta à terapia e evolução.[3] Deve ser repetido em série. 	valor absoluto da distância, porcentagem da distância predita, saturação de oxigênio por oximetria de pulso, frequência cardíaca e escala de dispnéia de Borg
Peptídeo natriurético do tipo B (PNB) ou pró-peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-proPNB) <ul style="list-style-type: none"> Encontra-se elevado na sobrecarga de pressão do ventrículo direito e está correlacionado à gravidade da disfunção do ventrículo direito e mortalidade na HAPI.[3] Deve ser repetido posteriormente. 	NT-proPNB >300 nanogramas/L ou PNB >50 nanogramas/L
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Solicitar como avaliação inicial para excluir hemoglobinopatia como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	normal
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Solicitar para excluir doença hepática ou hipertensão portal como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	normal
testes da função tireoidiana <ul style="list-style-type: none"> Solicitar para excluir doença tireoidiana como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	normal
sorologia do HIV <ul style="list-style-type: none"> Solicitar para excluir infecção por HIV como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	negativo

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax ± angiografia pulmonar por TC <ul style="list-style-type: none"> Útil para procurar outras causas de hipertensão pulmonar como enfisema e doença pulmonar intersticial. A angiografia pulmonar por TC complementar pode ser usada para descartar hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. 	<p>pode mostrar dilatação da artéria pulmonar central, estreitamento dos vasos pulmonares periféricos, artérias brônquicas dilatadas, aumento cardíaco direito; a hiperinsuflação será observada em enfisema</p>
ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca <ul style="list-style-type: none"> Avalia os tamanhos atrial e ventricular, a morfologia e a função e pode fornecer informações adicionais sobre a deformação miocárdica do ventrículo direito (VD)/ventrículo esquerdo (VE) e qualificar o volume sistólico e o shunt intracardíaco para prognóstico e monitoramento.[3] [35] 	<p>volume do VD, fração de ejeção (FE) do VD e volume sistólico</p>
teste de vasodilatação com óxido nítrico por via inalatória, iloprosta por via inalatória ou epoprostenol intravenoso <ul style="list-style-type: none"> O objetivo principal é identificar um subconjunto de pacientes com HAPI que podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio por via oral. Assim, ele não é indicado em pacientes instáveis ou com insuficiência cardíaca direita.[34] Cerca de 12% dos pacientes respondem agudamente e somente metade deles terá uma resposta sustentada aos bloqueadores de canais de cálcio.[46] 	<p>positivo ou negativo; uma resposta vasodilatadora positiva aguda é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média de pelo menos 10 mmHg a um valor absoluto de ≤ 40 mmHg, com débito cardíaco elevado ou inalterado</p>

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertensão arterial pulmonar (HAP) associada a cardiopatias esquerdas (hipertensão venosa pulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes idosos, preponderância masculina, fatores de risco cardiovasculares habituais (diabetes, hipertensão, tabagismo). Galopes ventriculares esquerdos e sopros da valva mitral. 	<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiografia transtorácica: aumento atrial esquerdo, disfunção sistólica e/ou diastólica no ventrículo esquerdo, doença da valva mitral.[3] Cateterismo cardíaco direito: pressão propulsora arterial pulmonar elevada, gradiente transpulmonar <12 mmHg. Cateterismo cardíaco esquerdo: doença coronariana, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo elevada.
HAP associada a distúrbios respiratórios pulmonares e/ou hipóxia	<ul style="list-style-type: none"> DPOC: acima de 40-50 anos de idade, história de tabagismo, tosse crônica e produção de expectoração, diminuição do murmúrio vesicular, sibilância. Doença pulmonar intersticial: história de exposições ocupacionais, uso de drogas, tabagismo ou doença do tecido conjuntivo; tosse crônica não produtiva, estertores inspiratórios bibasilares, baqueteamento digital. Distúrbios respiratórios do sono (por exemplo, apneia obstrutiva do sono): ronco alto, sonolência diurna excessiva, cefaleias matinais, obesidade, elevações leves na pressão arterial pulmonar.[47] Distúrbios de hypoventilação alveolar: síndrome obesidade-hypoventilação, doença neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste de função pulmonar: defeitos obstrutivos ou restritivos (obstrutivos: VEF₁ <60%; restritivos: capacidade vital forçada [CVF] <70%). Gasometria arterial: hipoxemia, hipercapnia. Oximetria noturna: dessaturação, rastreamento para apneia do sono. Polissonografia: apneia obstrutiva do sono Tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução: enfisema, doença pulmonar intersticial.
HAP decorrente de doença trombótica e/ou embólica crônica	<ul style="list-style-type: none"> História de embolia pulmonar, sopros nos campos pulmonares (murmúrios de fluxo pulmonar) presentes em 30% dos casos e estes não estão presentes em hipertensão arterial 	<ul style="list-style-type: none"> Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão: um ou mais defeitos de perfusão de tamanho segmentar ou maiores não correlacionados.[3] [35] Angiografia pulmonar: redes vasculares ou

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	pulmonar idiopática (HAPI).[48]	estreitamento em forma de banda, irregularidades da íntima, defeitos da bolsa, estreitamento abrupto e angular e obstrução proximal.[48]
HAP associada a doença do tecido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento de órgãos multissistêmico: lesões cutâneas, artralgias/artrite, DRGE (doença do refluxo esofágico), fenômeno de Raynaud, úlceras orais, serosite, doença renal, anormalidades hematológicas etc. • Esclerodermia: especialmente a forma limitada(síndrome CREST: calcinose, fenômeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) na ausência de doença pulmonar intersticial. • Menos comum no lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatoide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatores antinucleares com título >1:80.[3] [35] • Anticorpos anticentrômeros na esclerodermia limitada.[38] • Anticorpos anti-U3-ribonucleoproteína (RNP) na esclerodermia difusa e na doença mista do tecido conjuntivo. • Anticorpos anticardiolipina no lúpus. • Fator reumatoide.
HAP associada a shunts sistêmico-pulmonares congênitos	<ul style="list-style-type: none"> • Shunts simples (mais comuns que complexos): defeito do septo ventricular (risco mais alto, especialmente se >1 cm), defeito do septo atrial (especialmente se >2 cm e do tipo de seio venoso), persistência do canal arterial, retorno venoso pulmonar anômalo. • Shunts complexos: tronco arterioso (quase todos os pacientes desenvolvem HAP), defeitos do septo atrioventricular. • Para todos os defeitos, o risco de HAP será mais alto se o defeito não for reparado. • Fisiologia de Eisenmenger: eritrocitose secundária, deficiência de ferro, hemoptise, embolização 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografia com contraste e solução salina agitada ("bolha"): melhor para shunt com inversão (direita para esquerda).[50] • Ecocardiografia transesofágica por Doppler e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca: definição anatômica.[49] • Cateterismo cardíaco direito e esquerdo com medição da saturação de oxigênio.[3]

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	"paradoxal", abscessos cerebrais.[49]	
HAP associada a hipertensão portal (hipertensão portopulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> A idade média da manifestação é a quinta década de vida; razão de homens/mulheres de 1.1:1.[51] Sinais de doença hepática subjacente: icterícia, telangiectasia aracniforme, edema dos membros inferiores, ascite. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes da função hepática: anormais. Ultrassonografia abdominal com Doppler colorido: cirrose hepática, aumento no gradiente venoso trans-hepático. Cateterismo cardíaco direito: aumento do gradiente entre a pressão da veia hepática livre e oclusa (em cunha).
HAP associada a infecção por HIV	<ul style="list-style-type: none"> Fatores de risco de infecção por HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia positiva para HIV.
HAP associada a medicamentos e toxinas	<ul style="list-style-type: none"> História de uso de inibidores de apetite: aminorex, derivados de fenfluramina, uso de metanfetamina.[32][39] 	<ul style="list-style-type: none"> Toxicologia anormal.
HAP associada a outros distúrbios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> História de doença tireoidiana, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia.[3] 	<ul style="list-style-type: none"> Testes da função tireoidiana e hemograma completo com contagem plaquetária anormais.[3]
Doença veno-oclusiva pulmonar/hemangiomatose capilar pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Baqueteamento digital e/ou estertores basais no exame físico.[3] 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoxemia mais grave e diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono. TC do tórax: com opacidade em vidro fosco com uma distribuição centrolobular, linhas septais e adenopatia. Números elevados de macrófagos carregados de hemossiderina no líquido da lavagem broncoalveolar.

Critérios

Classificação da New York Heart Association (NYHA)/Organização Mundial da Saúde (OMS) do estado funcional de pacientes com hipertensão pulmonar[52]

- Classe funcional I: pacientes com hipertensão pulmonar sem limitação da atividade física normal; a atividade física habitual não provoca o aumento de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

- Classe funcional II: pacientes com hipertensão pulmonar e limitação leve da atividade física. Não há nenhum desconforto em repouso, mas a atividade física normal provoca o aumento de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
- Classe funcional III: pacientes com hipertensão pulmonar e limitação acentuada da atividade física. Não há nenhum desconforto em repouso, mas a atividade mais leve que a habitual provoca o aumento de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
- Classe funcional IV: pacientes com hipertensão pulmonar incapazes de realizar qualquer atividade física e que podem apresentar sinais de insuficiência do ventrículo direito em repouso. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes em repouso, e quase toda atividade física aumenta os sintomas.

Avaliação de risco na hipertensão arterial pulmonar[3]

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) ressaltam uma combinação de medidas clínicas, funcionais e hemodinâmicas como ferramenta para estratificar o risco de mortalidade a 1 ano.[3]

As diretrizes da ESC/ERS recomendam um modelo de três camadas para a avaliação de risco no momento do diagnóstico, usando categorias de baixo, intermediário e alto risco de mortalidade a 1 ano. Isso é usado para avaliar a sobrevida e orientar o tratamento.[3] [53]

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical observations and modifiable variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^a	Repeated syncope ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class.

a: Occasional syncope during heavy exercise or occasional orthostatic syncope in a stable patient.

b: Repeated episodes of syncope even with little or regular physical activity.

c: Observe that 6MWD is dependent upon age, height, and burden of comorbidities.

Avaliação de risco abrangente na hipertensão arterial pulmonar (modelo de três camadas)
European Heart Journal. 2022 Oct 7;43(38):3618-731; usado com permissão

Durante o monitoramento e o acompanhamento após a terapia inicial, as diretrizes da ESC/ERS recomendam um modelo de quatro camadas, que usa categorias de baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco para orientar as decisões relativas ao tratamento.[3]

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class.

Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.

WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Variáveis usadas para calcular a ferramenta de avaliação de risco simplificada de quatro camadas
European Heart Journal. 2022 Oct 7;43(38):3618-731; usado com permissão

Rastreamento

O rastreamento é indicado em pacientes com mutações genéticas conhecidas que predispõem à hipertensão pulmonar, especificamente a mutação do receptor de proteínas morfogenéticas ósseas do tipo 2 (BMP2), e em parentes de primeiro grau de uma família com hipertensão arterial pulmonar.[3] A ecocardiografia por Doppler para detectar a pressão arterial pulmonar elevada é o exame de escolha. O rastreamento para HAP também é indicado em pacientes com doença do espectro da esclerodermia e em pacientes com cirrose hepática submetidos a avaliação para transplante de fígado. No entanto, dada a baixa prevalência da doença, o rastreamento traz o risco de gerar falso-positivos e, portanto, os resultados devem ser avaliados com cuidado, geralmente em centros especializados.

Abordagem

Os objetivos do tratamento incluem: melhora para a classe funcional I ou II da OMS, melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD) para 380-440 metros, tamanho e função do ventrículo direito (VD) na ecocardiografia normais ou quase normais, um pico na captação de oxigênio >15 mL/kg/minuto durante o teste ergométrico, níveis normais de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) e normalização da função do VD como avaliada pela hemodinâmica obtida por cateterismo cardíaco direito (pressão atrial direita <8 mmHg e índice cardíaco >2.5 L/minuto/m²).[54]

Em virtude das complexidades apresentadas por esses pacientes, recomenda-se que eles sejam encaminhados a um centro com experiência no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP). As opções de tratamento disponíveis incluem terapia de suporte geral, terapia específica para hipertensão arterial pulmonar (bloqueadores dos canais de cálcio, prostanoídes, antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5 [PDE5], um agonista seletivo do receptor da prostaciclina IP [selexipague] ou um estimulador da guanilato ciclase solúvel[riociguate]) e transplante de pulmão conforme apropriado.[3] [34][55]

Terapia de suporte

A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.[3] [34] [55]

- Exercícios supervisionados: recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para HAP e apresentam quadro clínico estável.[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[56]
- Suporte psicossocial: deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]
- Vacinação: devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.[3]
- Diuréticos: recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58]
- Oxigênio suplementar: administrado na hipoxemia.
- Ferro suplementar: correção do status do ferro em caso de deficiência de ferro.
- Anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com HAP, mas deve ser considerada caso a caso.[3]
- Gravidez: pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.[3] [34] Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

Teste de vasorreatividade aguda

O teste de vasorreatividade aguda (com óxido nítrico por via inalatória, iloprostá por via inalatória ou epoprostenol intravenoso) geralmente deve ser realizado nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e, se forem responsivos, eles deverão ser tratados com as doses ideais toleradas de bloqueadores dos canais de cálcio. O teste de vasorreatividade é contraindicado em pacientes com sintomas de classe funcional IV da Organização Mundial da Saúde (OMS) e baixo índice cardíaco. O teste de vasorreatividade geralmente não é recomendado para a hipertensão pulmonar causada por doenças subjacentes.

Resposta positiva:

- Uma resposta positiva é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média de ≥ 10 mmHg para alcançar um valor absoluto de ≤ 40 mmHg, com débito cardíaco elevado ou inalterado[3] [56] Aproximadamente 12% dos pacientes com HAPI podem apresentar resposta positiva e devem iniciar a terapia com bloqueador de canais de cálcio.[3] [46]
- Uma resposta satisfatória à terapia com bloqueador dos canais de cálcio é definida como classe funcional I ou II da OMS com hemodinâmica quase normal após vários meses de terapia.[3] [46] O monitoramento rigoroso é obrigatório, e os pacientes devem fazer uma reavaliação completa em 3-6 meses.[3]
- Os pacientes com resposta satisfatória sustentada devem continuar a terapia com bloqueador dos canais de cálcio, com reavaliação adicional a cada 6-12 meses.[3]
- Os pacientes sem resposta satisfatória sustentada requerem terapia adicional e devem ser tratados da mesma forma que aqueles com resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda. Pode ser necessário considerar a continuação do tratamento com bloqueador dos canais de cálcio (combinado com terapia adicional) em alguns pacientes, devido à deterioração clínica por tentativas de suspensão do bloqueador de canais de cálcio.[3]
- Os bloqueadores dos canais de cálcio predominantemente usados na HAP são o nifedipino, o diltiazem, o felodipino e o anlodipino.[3] A escolha do medicamento se baseia na frequência cardíaca (FC) inicial; se a FC for < 100 batimentos/minuto - nifedipino, felodipino, anlodipino; se a FC for > 100 batimentos/minuto - diltiazem.

Os pacientes que não responderem ao teste de vasorreatividade e os pacientes sem resposta sustentada aos bloqueadores dos canais de cálcio, ou aqueles para quem os bloqueadores dos canais de cálcio forem contraindicados, deverão começar outra terapia específica para HAP. As opções de tratamento personalizadas incluem o seguinte.

- Prostanoides: foi demonstrado que os prostanoides melhoram a distância percorrida em 6 minutos, a classe funcional e o estado hemodinâmico, além de evitar o agravamento clínico.[3] [59] O epoprostenol é administrado por meio de infusão intravenosa contínua (que requer uma bomba de infusão e um cateter venoso central permanente com riscos associados de infecções na corrente sanguínea por cateter venoso central). Em um ensaio clínico prospectivo, randomizado e multicêntrico, a infusão intravenosa contínua de epoprostenol melhorou os sintomas, a hemodinâmica e a sobrevida em pacientes com HAPI grave.[60] Os outros prostanoides incluem a treprostinila, que pode ser administrada por via subcutânea ou intravenosa. A administração subcutânea de treprostinila evita os riscos associados com cateteres venosos centrais de demora crônicos, e, em um ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, foi comprovado que ela melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica em pacientes com HAP.[61]
- Antagonistas dos receptores de endotelina: a endotelina 1 se liga aos receptores de endotelina A e B e é um poderoso vasoconstritor e mitógeno das células do músculo liso, cujo sistema está ativado nos pacientes com HAPI.[3] Uma revisão Cochrane constatou que, para pessoas com HAP de classe funcional II e III da OMS, os antagonistas do receptor de endotelina provavelmente aumentam a capacidade de exercício, melhoram a classe funcional da OMS, evitam a deterioração da classe funcional da OMS e melhoram a hemodinâmica.[62] Foi demonstrado que a bosentana, um antagonista oral dos receptores de endotelina A e B, melhora a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), a classe funcional, a hemodinâmica e o tempo até a piora

clínica. Os testes da função hepática devem ser verificados mensalmente, e o hematócrito a cada 3 meses. A bosentana é teratogênica em animais e pode diminuir a efetividade da contracepção hormonal. Ela pode causar atrofia testicular e infertilidade masculina.[56] A ambrisentana, um antagonista seletivo do receptor de endotelina A, melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica e está associada a um baixo risco de toxicidade hepática.[63] [64]

A macitentan, um novo antagonista duplo dos receptores da endotelina, demonstrou protelar o desfecho composto de morbidade e mortalidade (guiada pela piora nos sintomas de HAP) em um ensaio clínico de longa duração controlado por placebo e guiado por eventos.[65]

- Inibidores de PDE5: esses agentes aumentam a resposta vascular pulmonar ao óxido nítrico (NO).[66] A tadalafila comprovou melhorar o teste de 6MWD e está associada a menor agravamento clínico e melhor qualidade de vida.[67] Existem relatos de que a sildenafil melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e o estado hemodinâmico em pacientes com HAP, além de poder reduzir a piora clínica.[68] [69]
- Estimuladores de guanilato ciclase solúveis: também potencializam a via de NO, mas fazem-no ao estimular diretamente a enzima que sintetiza o monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico), o segundo mensageiro e efetores a jusante do NO. O rhociguat, o único medicamento disponível nessa classe até hoje, melhorou a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), a resistência vascular pulmonar, o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, a classe funcional da OMS e o tempo até a piora clínica em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de 12 semanas.[70]
- Agonistas seletivos do receptor da prostaciclina IP: o selexipague, único medicamento disponível nessa classe, reduziu o risco de uma combinação de óbito ou complicações relacionados à HAP em pacientes pré-tratados e pacientes que ainda não foram submetidos a terapia. Taxas menores de progressão da doença e hospitalização representaram a maior parte da redução de risco.[71]

Estratificação de risco como base para decisões de tratamento

Para decisões relativas ao tratamento, uma abordagem racional deve ser usada para classificar os pacientes em grupos de risco baseados na combinação de várias características clínicas, inclusive hemodinâmica, classe funcional da OMS, 6MWD e PNB ou peptídeo natriurético do tipo B (NT-proPNB).[3] [55] Em geral, o objetivo da terapia é levar os pacientes para uma categoria de baixo risco ou mantê-los nela. São necessários discernimento clínico e experiência significativos para tomar essas decisões.

Para pacientes sem comorbidades cardiopulmonares, as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) recomendam um modelo de três camadas para a avaliação de risco no momento do diagnóstico, usando categorias de baixo, intermediário e alto risco de mortalidade em 1 ano, para avaliar a sobrevida e orientar o tratamento.[3] [53]

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical observations and modifiable variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^a	Repeated syncope ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class.

a: Occasional syncope during heavy exercise or occasional orthostatic syncope in a stable patient.

b: Repeated episodes of syncope even with little or regular physical activity.

c: Observe that 6MWD is dependent upon age, height, and burden of comorbidities.

Avaliação de risco abrangente na hipertensão arterial pulmonar (modelo de três camadas)

European Heart Journal. 2022 Oct 7;43(38):3618-731; usado com permissão

Os pacientes inicialmente avaliados como de baixo risco ou risco intermediário de mortalidade, que não apresentam resposta clínica ao teste de vasorreatividade aguda, ou que não podem receber bloqueadores dos canais de cálcio, devem, de preferência, iniciar uma terapia combinada com um antagonista do receptor de endotelina associado a um inibidor de PDE5.^[3] As diretrizes da ESC/ERS recomendam a terapia combinada oral inicial com tadalafila associada a ambrisentana ou macitentan.^[3] Combinações de outros antagonistas do receptor de endotelina e inibidores de PDE5 também podem ser consideradas.

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3 demonstrou um risco menor de falha clínica com a terapia combinada inicial com ambrisentana associada a tadalafila comparada a cada monoterapia isoladamente.^[72] Nesse estudo, a terapia combinada inicial com ambrisentana associada a tadalafila protelou o agravamento clínico da HAP, principalmente as internações hospitalares. Outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3b demonstrou melhoras substanciais na

hemodinâmica e na capacidade de exercício com a terapia combinada inicial (macitentan e tadalafila) e que não houve benefícios com a terapia tripla (macitentan, tadalafila e selexipague), em comparação com a terapia dupla.[73]

Os pacientes inicialmente avaliados como de alto risco de mortalidade, que não apresentam resposta clínica ao teste de vasorreatividade aguda, ou que não podem receber bloqueadores dos canais de cálcio, devem ser considerados para a terapia combinada com um antagonista do receptor de endotelina associado a um inibidor de PDE5 e a um prostanoide parenteral (epoprostenol intravenoso ou treprostinil intravenoso/subcutânea).[3] A terapia tripla inicial está associada com a melhora clínica e hemodinâmica e reduz o remodelamento ventricular direito.[74] [75] [76]

Durante o monitoramento e o acompanhamento após a terapia inicial (a cada 3-6 meses, de acordo com as necessidades do paciente), as diretrizes da ESC/ERS recomendam o uso de um modelo de quatro camadas, que usa categorias de baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco para orientar as decisões relativas ao tratamento.[3]

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class.

Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.

WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Variáveis usadas para calcular a ferramenta de avaliação de risco simplificada de quatro camadas

European Heart Journal. 2022 Oct 7;43(38):3618-731; usado com permissão

Os pacientes avaliados como de baixo risco devem continuar a terapia inicial.[3] A mudança de terapia intravenosa ou subcutânea para terapia oral em pacientes que alcançam baixo risco pode ser considerada caso a caso.

A adição de selexipague à combinação inicial de um antagonista do receptor de endotelina associado a um inibidor de PDE5 deve ser considerada para os pacientes avaliados como de risco intermediário-baixo. De maneira alternativa, a mudança de um inibidor de PDE5 para o riociguat também pode

ser considerada.[77] Um inibidor de PDE5 e o riociguate não devem ser usados em combinação, pois aumentam o risco de hipotensão sistêmica.[78]

A adição de um prostanoide deve ser considerada para os pacientes avaliados como de risco intermediário-alto ou alto risco enquanto recebem uma combinação inicial de antagonista do receptor de endotelina associado a inibidor de PDE5.[78] O encaminhamento para avaliação para transplante de pulmão também deve ser considerado.

Pacientes com comorbidades cardiopulmonares

Não há evidências para o tratamento de pacientes com comorbidades cardiopulmonares. As diretrizes da ESC/ERS recomendam que a monoterapia inicial com um antagonista do receptor de endotelina ou um inibidor de PDE5 pode ser considerada, com opções de tratamento adicionais consideradas de maneira individual para pacientes com risco intermediário ou alto risco de morte no acompanhamento.[3]

Pacientes resistentes ao tratamento

Os pacientes refratários a todas as terapias medicamentosas devem ser avaliados para transplante de pulmão.[3]

A disponibilidade de terapia medicamentosa efetiva reduziu a necessidade de transplante de pulmão. Entretanto, o transplante continua sendo uma opção importante para pacientes nos quais a terapia medicamentosa tiver falhado e que permanecerem na classe funcional III ou IV da OMS. O encaminhamento para avaliação de transplante de pulmão é recomendado quando os pacientes apresentam resposta inadequada à terapia combinada otimizada e risco intermediário-alto ou alto risco de morte.[3] O transplante de pulmão duplo é mais comumente realizado. Os transplantes de coração e pulmão devem ser considerados nos pacientes com doenças cardíacas adicionais.[3] É difícil decidir quando colocar um paciente na lista de transplante de pulmão, principalmente em virtude da imprevisibilidade das listas de espera e da escassez de doadores de órgãos.[3]

A septostomia atrial por balão (SAB) produz um shunt da direita para a esquerda que descomprime o átrio direito e o ventrículo direito, aumenta o débito cardíaco sistêmico e diminui a saturação de oxigênio no sangue arterial sistêmico. Esta diminuição é compensada pelo aumento no débito que causa um aumento no transporte sistêmico de oxigênio.[3] A SAB é usada como opção paliativa ou ponte para o transplante de pulmão em pacientes que estão deteriorando apesar de terapia medicamentosa máxima; como é um procedimento complexo e de alto risco, raramente é realizado e só é considerado em centros especializados.[3] [55]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua		(Resumo)
resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda sem contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio		
	1a.	tentativa com bloqueador dos canais de cálcio
	associado a medidas de suporte	
	adjunta	diuréticos
	adjunta	oxigênio suplementar
	adjunta	anticoagulação
	adjunta	suplementação de ferro
resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda ou contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio: sem comorbidade cardiopulmonar		
■ inicialmente avaliado como risco baixo ou intermediário	1a.	antagonista dos receptores da endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5)
	associado a medidas de suporte	
	adjunta	diuréticos
	adjunta	oxigênio suplementar
	adjunta	anticoagulação
	adjunta	suplementação de ferro
■ avaliados inicialmente como de alto risco	1a.	antagonista dos receptores da endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5) + prostanoide
	associado a medidas de suporte	
	adjunta	diuréticos
	adjunta	oxigênio suplementar
	adjunta	anticoagulação
	adjunta	suplementação de ferro

Contínua

(Resumo)

■ avaliados como de baixo risco no acompanhamento

1a. continuação da terapia inicial

associado a medidas de suporte

adjunta diuréticos

adjunta oxigênio suplementar

adjunta anticoagulação

adjunta suplementação de ferro

■ avaliados como de risco intermediário-baixo no acompanhamento

1a. antagonista do receptor de endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5) + selexipague OU antagonista do receptor de endotelina + riociguat

associado a medidas de suporte

adjunta diuréticos

adjunta oxigênio suplementar

adjunta anticoagulação

adjunta suplementação de ferro

■ avaliados como de risco intermediário-alto ou alto risco no acompanhamento

1a. antagonista dos receptores da endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5) + prostanoide

associado a avaliação para transplante de pulmão

associado a medidas de suporte

adjunta diuréticos

adjunta oxigênio suplementar

adjunta anticoagulação

adjunta suplementação de ferro

■ resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda ou contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio: com comorbidade cardiopulmonar,

1a. terapia individualizada

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua

resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda sem contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio

1a. tentativa com bloqueador dos canais de cálcio

Opções primárias

» **nifedipino**: 30 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas

ou

» **diltiazem**: 40 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 720 mg/dia

ou

» **felodipino**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas

ou

» **anlodipino**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas

» O teste de vasorreatividade aguda (com óxido nítrico por via inalatória, iloprostá por via inalatória ou epoprostenol intravenoso) geralmente deve ser realizado em todos os pacientes candidatos ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio.^[3] O teste de vasorreatividade é contraindicado em pacientes com sintomas de classe funcional IV da OMS e baixo índice cardíaco. O teste de vasorreatividade geralmente não é recomendado para a hipertensão pulmonar causada por doenças subjacentes.

Contínua

» Uma resposta positiva é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média (mPAP) de ≥ 10 mmHg até alcançar um valor absoluto de ≤ 40 mmHg, sem diminuição no débito cardíaco.[3] [56] Cerca de 12% dos pacientes apresentam resposta clínica e devem iniciar a terapia com bloqueador dos canais de cálcio.[3] [46]

» Os bloqueadores dos canais de cálcio predominantemente usados na hipertensão arterial pulmonar são o nifedipino, o diltiazem, o felodipino e o anlodipino.[3] A escolha do medicamento pode basear-se na frequência cardíaca (FC) inicial; se a FC for < 100 batimentos/minuto - nifedipino, felodipino, anlodipino; se a FC for > 100 batimentos/minuto - diltiazem.

» Uma resposta satisfatória ao bloqueador dos canais de cálcio é definida como classe funcional I ou II com hemodinâmica quase normal após vários meses de terapia.[3] [46] O monitoramento rigoroso é obrigatório, e os pacientes devem fazer uma reavaliação completa em 3-6 meses.[3]

» Os pacientes com resposta satisfatória sustentada devem continuar a terapia com bloqueador dos canais de cálcio, com reavaliação a cada 6-12 meses.[3]

» Os pacientes sem resposta satisfatória sustentada requerem terapia adicional e devem ser tratados da mesma forma que aqueles com resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda (ver abaixo). Pode ser necessário considerar a continuação do tratamento com bloqueador dos canais de cálcio (combinado com terapia adicional) em alguns pacientes, devido à deterioração clínica por tentativas de suspensão do bloqueador dos canais de cálcio; consulte um especialista.[3]

associado a medidas de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.[3][34] [55]

» Exercícios supervisionados são recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar e apresentam quadro clínico estável.[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[56]

Contínua

- » O suporte psicossocial deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]
- » Os pacientes devem estar com a vacinação em dia, e devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.[3]
- » As pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.[3] [34] Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

adjunta **diuréticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20-40 mg a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, dose habitual de 40-120 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia; 20-40 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20 mg a cada 2 horas de acordo com a resposta

- » Os diuréticos (por exemplo, furosemida) são recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58] O efeito sobre a mortalidade é desconhecido.
- » Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[3] [57] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.
- » Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada de acordo com os protocolos locais.[3]

adjunta **oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão

Contínua

de oxigênio arterial <60 mmHg ou saturação de oxigênio <92% em repouso, durante o sono ou com a deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >92%.^[56] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de HAP.^[3] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunta **anticoagulação**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.^[57] No entanto, não há dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o uso de anticoagulação em pacientes com HAPI. Uma melhora na sobrevivência com anticoagulantes foi relatada em estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.^[58] Por outro lado, dados do registro REVEAL não mostraram benefício de sobrevivência pela anticoagulação em pacientes com HAPI.^[80] Portanto, a anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas deve ser considerada caso a caso.^[3] Consulte um especialista para obter orientações quanto à escolha do esquema anticoagulante.

adjunta **suplementação de ferro**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes europeias recomendam a correção do estado de ferro em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e anemia ferropriva.^[3] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem as suplementações de ferro oral e intravenosa em pacientes com HAP. As diretrizes europeias recomendam a suplementação intravenosa para pacientes com anemia ferropriva grave (definida

Contínua

como hemoglobina <7-8 g/dL).[3] Consulte Anemia ferropriva .

resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda ou contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio: sem comorbidade cardiopulmonar

- inicialmente avaliado como risco baixo ou intermediário

1a. antagonista dos receptores da endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5)

Opções primárias

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia
-ou-
» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **bosentana**: peso corporal ≤40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso corporal >40 kg: 62.5 a 125 mg por via oral duas vezes ao dia
-e-
» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia
-ou-
» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **sildenafil**: 5-20 mg por via oral três vezes ao dia; 2.5 a 10 mg por via intravenosa a cada 8 horas

» Pacientes de risco baixo ou intermediário que não apresentam resposta clínica ao teste de vasorreatividade aguda, ou que não podem receber bloqueadores dos canais de cálcio, devem iniciar uma terapia combinada com um antagonista do receptor de endotelina associado a um inibidor de PDE5.[3]

» Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3 demonstrou um risco menor de falha clínica com a terapia combinada

Contínua

inicial com ambrisentana associada a tadalafila comparada a cada monoterapia isoladamente.[72] Nesse estudo, a terapia combinada inicial com ambrisentana associada a tadalafila protelou o agravamento clínico da hipertensão arterial pulmonar (HAP), principalmente as internações hospitalares. Outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3b demonstrou melhoras substanciais na hemodinâmica e na capacidade de exercício com terapia combinada inicial com antagonista do receptor de endotelina associado a inibidor de PDE5 (macitentana e tadalafila) e que não houve benefícios com a terapia tripla (macitentana, tadalafila e selexipague), em comparação com a terapia dupla.[73]

» Antagonistas do receptor de endotelina: a ambrisentana comprovou melhorar a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica e está associada a um baixo risco de toxicidade hepática.[63] [64] A macitentana, um novo antagonista duplo dos receptores da endotelina, demonstrou protelar o desfecho composto de morbidade e mortalidade (guiado pela piora nos sintomas de HAP) em um ensaio clínico de longa duração controlado por placebo e guiado por eventos.[65] Os efeitos adversos comuns incluem anemia, congestão nasal e cefaleia. Ocasionalmente, a anemia pode ser grave. A bosentana age como antagonista do receptor A da endotelina e do receptor B da endotelina, e tem mostrado melhoras na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), na classe funcional, no estado hemodinâmico e no tempo até o agravamento clínico. Os testes da função hepática devem ser verificados mensalmente, e o hematócrito a cada 3 meses. A bosentana é teratogênica em animais e pode diminuir a efetividade da contracepção hormonal. Ela pode causar atrofia testicular e infertilidade masculina.[56]

» Inibidores de PDE5: esses agentes aumentam a resposta vascular pulmonar ao óxido nítrico (NO).[66] A tadalafila comprovou melhorar o teste de 6MWD e está associada a menor agravamento clínico e melhor qualidade de vida.[67] A sildenafil melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e o estado hemodinâmico e pode reduzir o agravamento clínico.[68] [69] Parece não haver nenhuma relação dose-resposta entre doses mais altas de sildenafil e a capacidade de exercício.[56]

Contínua

» As diretrizes europeias recomendam a terapia combinada oral inicial com tadalafila associada a ambrisentana ou macitentan.^[3] Combinações de outros antagonistas do receptor de endotelina e inibidores de PDE5 também podem ser consideradas.

» As diretrizes europeias afirmam que os pacientes com risco intermediário que apresentam comprometimento hemodinâmico grave devem ser considerados para terapia tripla inicial, incluindo um prostanóide (veja o grupo de pacientes "avaliados inicialmente como de alto risco" abaixo, para obter mais detalhes).

associado a medidas de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.^{[3][34] [55]}

» Exercícios supervisionados são recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar e apresentam quadro clínico estável.^[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.^[56]

» O suporte psicossocial deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.^[3]

» Os pacientes devem estar com a vacinação em dia, e devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.^[3]

» As pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.^{[3] [34]} Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

adjunta

diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20-40 mg a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, dose habitual

Contínua

de 40-120 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia; 20-40 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20 mg a cada 2 horas de acordo com a resposta

» Os diuréticos (por exemplo, furosemida) são recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58] O efeito sobre a mortalidade é desconhecido.

» Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[3] [57] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada de acordo com os protocolos locais.[3]

adjunta **oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial <60 mmHg ou saturação de oxigênio <92% em repouso, durante o sono ou com a deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >92%.[56] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de HAP.[3] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunta **anticoagulação**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[57] No entanto, não há dados de ensaios clínicos randomizados e controlados

Contínua

sobre o uso de anticoagulação em pacientes com HAPI. Uma melhora na sobrevivência com anticoagulantes foi relatada em estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[58][79] Por outro lado, dados do registro REVEAL não mostraram benefício de sobrevivência pela anticoagulação em pacientes com HAPI.[80] Portanto, a anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas deve ser considerada caso a caso.[3] Consulte um especialista para obter orientações quanto à escolha do esquema anticoagulante.

adjunta **suplementação de ferro**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes europeias recomendam a correção do estado de ferro em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e anemia ferropriva.[3] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem as suplementações de ferro oral e intravenosa em pacientes com HAP. As diretrizes europeias recomendam a suplementação intravenosa para pacientes com anemia ferropriva grave (definida como hemoglobina <7-8 g/dL).[3] Consulte Anemia ferropriva .

»

■ avaliados inicialmente como de alto risco

1a. **antagonista dos receptores da endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5) + prostanoide**

Opções primárias

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos de acordo com a resposta

-ou-

» **treprostinil**: 1.25 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, aumentar em 1.25 nanogramas/kg/minuto por semana nas primeiras 4 semanas e, em

Contínua

seguida, em 2.5 nanogramas/kg/minuto por semana pelo tempo restante de infusão de acordo com a resposta

Opções secundárias

» **bosentana**: peso corporal ≤ 40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso corporal > 40 kg: 62.5 a 125 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos de acordo com a resposta

-ou-

» **treprostinila**: 1.25 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, aumentar em 1.25 nanogramas/kg/minuto por semana nas primeiras 4 semanas e, em seguida, em 2.5 nanogramas/kg/minuto por semana pelo tempo restante de infusão de acordo com a resposta

ou

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **sildenafil**: 5-20 mg por via oral três vezes ao dia; 2.5 a 10 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos de acordo com a resposta

-ou-

» **treprostinila**: 1.25 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, aumentar em 1.25 nanogramas/kg/minuto por semana nas primeiras 4 semanas e, em seguida, em 2.5 nanogramas/kg/minuto por semana pelo tempo restante de infusão de acordo com a resposta

» Pacientes de alto risco que não apresentam resposta clínica ao teste de vasorreatividade aguda, ou que não podem receber bloqueadores

Contínua

dos canais de cálcio, devem ser considerados para a terapia combinada com um antagonista do receptor de endotelina associado a um inibidor de PDE5 associado a um prostanóide parenteral (epoprostenol intravenoso ou treprostinila intravenosa/subcutânea).[3] A terapia tripla inicial está associada com a melhora clínica e hemodinâmica e reduz o remodelamento ventricular direito.[74] [75] [76]

» Antagonistas do receptor de endotelina: a ambrisentana comprovou melhorar a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica e está associada a um baixo risco de toxicidade hepática.[63] [64]

A macitentan, um novo antagonista duplo dos receptores da endotelina, demonstrou retardar um desfecho composto de morbidade e mortalidade (desencadeado pela piora nos sintomas de hipertensão arterial pulmonar [HAP]) em um ensaio clínico de longa duração controlado por placebo e baseado em eventos.[65] Os efeitos adversos comuns incluem anemia, congestão nasal e cefaleia. Ocasionalmente, a anemia pode ser grave. A bosentan age como antagonista do receptor A da endotelina e do receptor B da endotelina, e tem mostrado melhoras na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), na classe funcional, no estado hemodinâmico e no tempo até o agravamento clínico. Os testes da função hepática devem ser verificados mensalmente, e o hematócrito a cada 3 meses. A bosentan é teratogênica em animais e pode diminuir a efetividade da contracepção hormonal. Ela pode causar atrofia testicular e infertilidade masculina.[56]

» Inibidores de PDE5: esses agentes aumentam a resposta vascular pulmonar ao óxido nítrico (NO).[66] A tadalafila comprovou melhorar o teste de 6MWD e está associada a menor agravamento clínico e melhor qualidade de vida.[67] A sildenafil melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e o estado hemodinâmico e pode reduzir o agravamento clínico.[68] [69] Parece não haver nenhuma relação dose-resposta entre doses mais altas de sildenafil e a capacidade de exercício.[56]

» Prostanóides: melhoram a distância percorrida em 6 minutos, a classe funcional e o estado hemodinâmico, além de evitar o agravamento clínico.[3] [59] O epoprostenol é administrado por meio de infusão intravenosa contínua (que requer uma bomba de infusão e um cateter venoso central permanente com riscos

Contínua

associados de infecções na corrente sanguínea por cateter venoso central). Em um ensaio clínico prospectivo, randomizado e multicêntrico, a infusão intravenosa contínua de epoprostenol melhorou os sintomas, a hemodinâmica e a sobrevida em pacientes com HAPI grave.[60]

A treprostinila pode ser administrada por via subcutânea ou intravenosa. A administração subcutânea de treprostinila evita os riscos associados com cateteres venosos centrais de demora crônicos, e, em um ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, foi comprovado que melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica em pacientes com HAP.[61]

associado a medidas de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.[3][34] [55]

» Exercícios supervisionados são recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar e apresentam quadro clínico estável.[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[56]

» O suporte psicossocial deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]

» Os pacientes devem estar com a vacinação em dia, e devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.[3]

» As pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.[3] [34] Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

adjunta diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral inicialmente, pode-se repetir a dose ou

Contínua

aumentar 20-40 mg a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, dose habitual de 40-120 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia; 20-40 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20 mg a cada 2 horas de acordo com a resposta

» Os diuréticos (por exemplo, furosemida) são recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58] O efeito sobre a mortalidade é desconhecido.

» Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[3] [57] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada de acordo com os protocolos locais.[3]

adjunta **oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial <60 mmHg ou saturação de oxigênio <92% em repouso, durante o sono ou com a deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >92%.[56] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de HAP.[3] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunta **anticoagulação**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo

Contínua

venoso.[57] No entanto, não há dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o uso de anticoagulação em pacientes com HAPI. Uma melhora na sobrevivência com anticoagulantes foi relatada em estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[58] [79] Por outro lado, dados do registro REVEAL não mostraram benefício de sobrevivência pela anticoagulação em pacientes com HAPI.[80] Portanto, a anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas deve ser considerada caso a caso.[3] Consulte um especialista para obter orientações quanto à escolha do esquema anticoagulante.

adjunta **suplementação de ferro**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes europeias recomendam a correção do estado de ferro em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e anemia ferropriva.[3] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem as suplementações de ferro oral e intravenosa em pacientes com HAP. As diretrizes europeias recomendam a suplementação intravenosa para pacientes com anemia ferropriva grave (definida como hemoglobina <7-8 g/dL).[3] Consulte Anemia ferropriva .

■ avaliados como de baixo risco no acompanhamento

1a. **continuação da terapia inicial**

» Os pacientes devem fazer acompanhamento regular (a cada 3-6 meses, de acordo com as necessidades do paciente). Caso sejam avaliados como de baixo risco, devem continuar a terapia inicial.[3]

» A mudança de terapia intravenosa ou subcutânea para terapia oral em um paciente que alcança baixo risco pode ser considerada caso a caso.

associado a **medidas de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.[3][34] [55]

» Exercícios supervisionados são recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar e apresentam quadro clínico

Contínua

estável.[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[56]

» O suporte psicossocial deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]

» Os pacientes devem estar com a vacinação em dia, e devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.[3]

» As pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.[3] [34] Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

adjunta

diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20-40 mg a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, dose habitual de 40-120 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia; 20-40 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20 mg a cada 2 horas de acordo com a resposta

» Os diuréticos (por exemplo, furosemida) são recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58] O efeito sobre a mortalidade é desconhecido.

» Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[3] [57] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada de acordo com os protocolos locais.[3]

adjunta

oxigênio suplementar

Contínua

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial <60 mmHg ou saturação de oxigênio <92% em repouso, durante o sono ou com a deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >92%.^[56] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de HAP.^[3] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunta **anticoagulação**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.^[57] No entanto, não há dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o uso de anticoagulação em pacientes com HAPI. Uma melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.^[58] Por outro lado, dados do registro REVEAL não mostraram benefício de sobrevida pela anticoagulação em pacientes com HAPI.^[80] Portanto, a anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas deve ser considerada caso a caso.^[3] Consulte um especialista para obter orientações quanto à escolha do esquema anticoagulante.

adjunta **suplementação de ferro**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes europeias recomendam a correção do estado de ferro em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e anemia ferropriva.^[3] Não há ensaios clínicos

Contínua

- avaliados como de risco intermediário-baixo no acompanhamento

1a.

randomizados e controlados que comparem as suplementações de ferro oral e intravenosa em pacientes com HAP. As diretrizes europeias recomendam a suplementação intravenosa para pacientes com anemia ferropriva grave (definida como hemoglobina <7-8 g/dL).[3] Consulte Anemia ferropriva .

antagonista do receptor de endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5) + selexipague OU antagonista do receptor de endotelina + riociguat

Opções primárias

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **selexipague**: 200 microgramas por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3200 mg/dia; 225-1800 microgramas por via intravenosa duas vezes ao dia

A dose intravenosa pode ser usada temporariamente, em vez da dose oral, se o paciente não conseguir tomar a dose oral. Consulte a bula do produto para conversões da dose oral para intravenosa.

Opções secundárias

» **bosentan**: peso corporal ≤40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso corporal >40 kg: 62.5 a 125 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **selexipague**: 200 microgramas por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3200 mg/dia; 225-1800 microgramas por via intravenosa duas vezes ao dia

A dose intravenosa pode ser usada temporariamente, em vez da dose oral, se o paciente não conseguir tomar a dose oral. Consulte a bula do produto para conversões da dose oral para intravenosa.

Contínua

ou

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **sildenafil**: 5-20 mg por via oral três vezes ao dia; 2.5 a 10 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **selexipague**: 200 microgramas por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3200 mg/dia; 225-1800 microgramas por via intravenosa duas vezes ao dia

A dose intravenosa pode ser usada temporariamente, em vez da dose oral, se o paciente não conseguir tomar a dose oral. Consulte a bula do produto para conversões da dose oral para intravenosa.

ou

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **bosentana**: peso corporal ≤40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso corporal >40 kg: 62.5 a 125 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **riociguat**: 0.5 a 2.5 mg por via oral três vezes ao dia

» Os pacientes devem fazer acompanhamento regular (a cada 3-6 meses, de acordo com as necessidades do paciente). Caso sejam avaliados como de risco intermediário-baixo durante a combinação inicial de um antagonista do receptor de endotelina e um inibidor de PDE5, a adição de selexipague ao esquema deve ser considerada.

» De maneira alternativa, a mudança de um inibidor de PDE5 para riociguat também pode ser considerada.^[77] Um inibidor de PDE5 e o riociguat não devem ser usados em combinação, pois aumentam o risco de hipotensão sistêmica.^[78]

Contínua

associado a medidas de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.[3][34] [55]
- » Exercícios supervisionados são recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar e apresentam quadro clínico estável.[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[56]
- » O suporte psicossocial deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]
- » Os pacientes devem estar com a vacinação em dia, e devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.[3]
- » As pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.[3] [34] Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

adjunta **diuréticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20-40 mg a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, dose habitual de 40-120 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia; 20-40 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20 mg a cada 2 horas de acordo com a resposta

- » Os diuréticos (por exemplo, furosemida) são recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58] O efeito sobre a mortalidade é desconhecido.

Contínua

» Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[3] [57] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada de acordo com os protocolos locais.[3]

adjunta **oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial <60 mmHg ou saturação de oxigênio <92% em repouso, durante o sono ou com a deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >92%.[56] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de HAP.[3] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunta **anticoagulação**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[57] No entanto, não há dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o uso de anticoagulação em pacientes com HAPI. Uma melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[58] [79] Por outro lado, dados do registro REVEAL não mostraram benefício de sobrevida pela anticoagulação em pacientes com HAPI.[80] Portanto, a anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas deve ser considerada caso a caso.[3] Consulte um especialista para

Contínua

■ avaliados como de risco intermediário-alto ou alto risco no acompanhamento

adjunta

obter orientações quanto à escolha do esquema anticoagulante.

suplementação de ferro

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes europeias recomendam a correção do estado de ferro em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e anemia ferropriva.[3] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem as suplementações de ferro oral e intravenosa em pacientes com HAP. As diretrizes europeias recomendam a suplementação intravenosa para pacientes com anemia ferropriva grave (definida como hemoglobina <7-8 g/dL).[3] Consulte Anemia ferropriva .

1a. **antagonista dos receptores da endotelina + inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5) + prostanoide**

Opções primárias

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos de acordo com a resposta

-ou-

» **treprostinila**: 1.25 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, aumentar em 1.25 nanogramas/kg/minuto por semana nas primeiras 4 semanas e, em seguida, em 2.5 nanogramas/kg/minuto por semana pelo tempo restante de infusão de acordo com a resposta

Opções secundárias

» **bosentana**: peso corporal ≤40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso corporal >40 kg: 62.5 a 125 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

Contínua

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos de acordo com a resposta

-ou-

» **treprostinila**: 1.25 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, aumentar em 1.25 nanogramas/kg/minuto por semana nas primeiras 4 semanas e, em seguida, em 2.5 nanogramas/kg/minuto por semana pelo tempo restante de infusão de acordo com a resposta

ou

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **sildenafil**: 5-20 mg por via oral três vezes ao dia; 2.5 a 10 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, aumentar em 2 nanogramas/kg/minuto a cada 15 minutos de acordo com a resposta

-ou-

» **treprostinila**: 1.25 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, aumentar em 1.25 nanogramas/kg/minuto por semana nas primeiras 4 semanas e, em seguida, em 2.5 nanogramas/kg/minuto por semana pelo tempo restante de infusão de acordo com a resposta

» Os pacientes devem fazer acompanhamento regular (a cada 3-6 meses, de acordo com as necessidades do paciente). Caso sejam avaliados como de risco intermediário-alto ou alto risco durante a combinação inicial de um antagonista do receptor de endotelina associado a um inibidor de PDE5, a adição de um prostanóide parenteral (epoprostenol ou treprostinila) ao esquema deve ser considerada.^[78]

associado a avaliação para transplante de pulmão

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O encaminhamento para avaliação de transplante de pulmão é recomendado quando os pacientes apresentam resposta

Contínua

inadequada à terapia combinada otimizada e risco intermediário-alto ou alto risco de morte.[3] O transplante de pulmão duplo é mais comumente realizado. Os transplantes de coração e pulmão devem ser considerados nos pacientes com doenças cardíacas adicionais.[3]

associado a medidas de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes.[3][34] [55]
- » Exercícios supervisionados são recomendados para aqueles que fazem terapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar e apresentam quadro clínico estável.[3] Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[56]
- » O suporte psicossocial deve ser considerado, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]
- » Os pacientes devem estar com a vacinação em dia, e devem ser oferecidas aos pacientes as vacinas contra gripe (influenza), Streptococcus pneumoniae e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), no mínimo.[3]
- » As pacientes com HAPI devem evitar a gravidez, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.[3] [34] Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

adjunta diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » **furosemida**: 20-80 mg por via oral inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20-40 mg a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, dose habitual de 40-120 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia; 20-40 mg por via intravenosa/intramuscular inicialmente, pode-se repetir a dose ou aumentar 20 mg a cada 2 horas de acordo com a resposta

Contínua

» Os diuréticos (por exemplo, furosemida) são recomendados para os pacientes com retenção de líquidos e sinais de insuficiência ventricular direita.[3] [57] [58] O efeito sobre a mortalidade é desconhecido.

» Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[3] [57] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada de acordo com os protocolos locais.[3]

adjunta **oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial <60 mmHg ou saturação de oxigênio <92% em repouso, durante o sono ou com a deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >92%.[56] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de HAP.[3] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunta **anticoagulação**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[57] No entanto, não há dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o uso de anticoagulação em pacientes com HAPI. Uma melhora na sobrevivência com anticoagulantes foi relatada em estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[58] [79] Por outro lado, dados do registro REVEAL

Contínua

- **resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda ou contra-indicação a bloqueadores dos canais de cálcio: com comorbidade cardiopulmonar,**

adjunta

não mostraram benefício de sobrevivência pela anticoagulação em pacientes com HAPI.[80] Portanto, a anticoagulação: geralmente não é recomendada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas deve ser considerada caso a caso.[3] Consulte um especialista para obter orientações quanto à escolha do esquema anticoagulante.

suplementação de ferro

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes europeias recomendam a correção do estado de ferro em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e anemia ferropriva.[3] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem as suplementações de ferro oral e intravenosa em pacientes com HAP. As diretrizes europeias recomendam a suplementação intravenosa para pacientes com anemia ferropriva grave (definida como hemoglobina <7-8 g/dL).[3] Consulte Anemia ferropriva .

1a.

terapia individualizada

» Não há evidências para o tratamento de pacientes com comorbidades cardiopulmonares. As diretrizes da European Society of Cardiology/ European Respiratory Society recomendam que a monoterapia inicial com um antagonista do receptor de endotelina ou um inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE5) pode ser considerada, com opções de tratamento adicionais consideradas de maneira individual para os pacientes com risco intermediário ou alto risco de morte no acompanhamento.[3]

Novidades

Sotatercept

O sotatercept é uma proteína de fusão recombinante de primeira classe composta do domínio extracelular do receptor de activina humana tipo IIA ligado ao domínio Fc da IgG1 humana. Em um ensaio clínico de fase 2, em comparação com placebo, o tratamento com sotatercept resultou na redução da resistência vascular pulmonar em pacientes que receberam terapia de base para hipertensão arterial pulmonar (HAP).^[81] No ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego de fase 3 STELLAR, em pacientes com HAP (classe funcional II ou III da OMS) que fazem terapia de base estável, a adição de sotatercept melhorou significativamente a capacidade de exercício (conforme avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos), em comparação com placebo.^[82] O sotatercept recebeu a designação de terapia inovadora pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

Imatinibe

O imatinibe é um inibidor de tirosina quinase usado para tratar alguns tipos de câncer. Ele foi investigado em um ensaio clínico de fase 3 para o tratamento da HAP, que constatou que melhorou a capacidade de exercício e a hemodinâmica em pacientes com HAP avançada, mas também resultou em eventos adversos substanciais, e as descontinuações foram comuns.^[83] Uma formulação inalatória do imatinibe recebeu designação de medicamento órfão pela FDA, e há ensaios clínicos em andamento.

Tacrolimo

O tacrolimo é um inibidor da calcineurina e um medicamento imunossupressor em uso clínico para a prevenção de rejeição de órgão em receptores de transplante. Em modelos animais, o tacrolimo em baixas doses ativa o receptor de proteínas morfogenéticas ósseas do tipo 2 (BMP2), resgata a disfunção endotelial e reverte a hipertensão pulmonar.^[84] O tacrolimo em baixas doses foi administrado em três pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) de estágio terminal usado de forma compassiva e promoveu melhoras significativas na capacidade funcional, nos marcadores sorológicos e marcadores BMP2 de atividade e uma diminuição das internações.^[85] Um ensaio clínico de fase 2 mostrou que o tacrolimo em doses baixas é bem tolerado e aumenta o BMP2 em subgrupos de pacientes com HAP.^[86] Há planos de um ensaio clínico da eficácia de fase 2b.

Discussões com os pacientes

Exercícios aeróbios de baixo impacto (por exemplo, caminhada) devem ser incentivados, e os exercícios supervisionados são recomendados.^{[3][34][55]} Os pacientes devem evitar atividade física pesada, exercícios isotônicos e grandes altitudes. Alguns pacientes podem precisar de oxigênio em aeronaves comerciais; as diretrizes da European Society of Cardiology/European Respiratory Society recomendam a administração de oxigênio a bordo para pacientes que usam oxigênio ou cuja pressão arterial de oxigênio é <8 kPa (60 mmHg) ao nível do mar.^[3]

Os pacientes devem seguir uma dieta com restrição de sódio.^[99] Os eletrólitos devem ser monitorados nos pacientes que recebem diuréticos, especialmente no início da terapia e depois de mudanças na dosagem.

As imunizações recomendadas contra gripe (influenza), doença do coronavírus 2019 (COVID-19) e pneumonia pneumocócica devem ser administradas.

Os pacientes devem evitar medicamentos que causam vasoconstrição dos seios nasais, preparações para resfriados e anorexígenos.

A gravidez deve ser evitada, e as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos associados à gravidez.^{[3][34]} Aquelas que se apresentam durante a gravidez, ou que ficam grávidas, devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar especializada no manejo da hipertensão pulmonar na gestação.

A razão de risco/benefício da cirurgia eletiva precisa ser considerada com cuidado.[100]

Os pacientes podem precisar de suporte psicossocial, inclusive um plano de cuidados antecipado com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos no momento correto.[3]

Monitoramento

Monitoramento

Os pacientes em tratamento para HAPI devem ser monitorados rigorosamente, com reavaliações regulares (dependendo da estabilidade clínica e das necessidades do paciente) para avaliar as metas de tratamento.

Uma avaliação clínica que inclua a classificação funcional da OMS, teste de caminhada de 6 minutos, exames de sangue incluindo peptídeo natriurético do tipo B (PNB)/NT-proPNB e ECG devem ser realizados em todas as consultas de acompanhamento.[3] O uso da ecocardiografia com Doppler deve ser individualizado. A prática varia muito quanto à repetição de medições hemodinâmicas invasivas. Uma vez que parâmetros como índice cardíaco e saturação venosa mista de oxigênio são altamente associados ao prognóstico após o início da terapia, um cateterismo cardíaco direito de acompanhamento deve ser fortemente considerado para a maioria dos pacientes, dependendo das circunstâncias clínicas.[96] Se os objetivos do tratamento não forem atingidos, alterações na terapia medicamentosa ou avaliação para transplante de pulmão deverão ser consideradas.

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
insuficiência do ventrículo direito	longo prazo	alta
O estreitamento vascular pulmonar causa um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, que gera uma sobrecarga no ventrículo direito e, finalmente, insuficiência do ventrículo direito e morte.[3] O tratamento inclui diuréticos, digoxina, suplementação de oxigênio, terapia com vasodilatador pulmonar por via oral e terapias parenterais.[3]		
taquiarritmias supraventriculares	longo prazo	Médias
Observadas em 11% dos pacientes com hipertensão pulmonar grave associada à insuficiência do ventrículo direito.[97] Elas estão relacionadas provavelmente a alterações estruturais e aumento do ventrículo direito e do átrio direito secundárias à sobrecarga crônica por pressão. As opções de tratamento incluem digoxina, cardioversão elétrica, estimulação rápida ("overdrive pacing") e ablação por radiofrequência.		
cefaleia relacionada ao tratamento	variável	alta
Prostanoides, antagonistas dos receptores da endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5 causam cefaleia como um efeito adverso.		
infecções relacionadas ao cateter venoso central	variável	alta
Os pacientes que recebem prostanoides por meio de um cateter venoso central são propensos a ter infecções da corrente sanguínea, que devem ser reconhecidas e tratadas imediatamente. Existem diretrizes detalhadas publicadas para a prevenção de complicações relacionadas ao cateter nesses pacientes.[98]		

Prognóstico

A sobrevida mediana estimada de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), sem terapias específicas, é de 2.8 anos, com taxas de sobrevida a 1, 3 e 5 anos de 68%, 48% e 34%, respectivamente.[87]

Impacto da terapia na sobrevida

A terapia com epoprostenol aumenta a sobrevida de pacientes com HAPI.[60] Em uma série grande, as taxas de sobrevida a 1, 2, 3, 4 e 5 anos foram 88%, 76%, 63%, 56% e 47%, respectivamente, em comparação com as taxas de sobrevida preditas a 1, 2 e 3 anos (com base na equação do registro do National Institutes of Health [NIH] dos EUA) de 59%, 46% e 35%, respectivamente.[88] Dados menos robustos sugerem que a varfarina e os bloqueadores dos canais de cálcio orais em pacientes com vasorreação aguda também prolongam a sobrevida.[89] A metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo mostrou que as terapias direcionadas para hipertensão arterial pulmonar (HAP) reduzem a mortalidade por todas as causas.[90] [91] Além disso, dados de registros observacionais confirmaram uma melhora na sobrevida de pacientes com HAPI, com taxas de sobrevida a 1, 3 e 5 anos de 91%, 74% e 65%, respectivamente.[92]

Fatores de prognóstico iniciais

Correlacionados a pior prognóstico: síncope; sexo masculino; idade avançada; insuficiência renal; classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA); trajeto curto percorrido na caminhada de 6 minutos (6MWD) (valores de corte variáveis em estudos diferentes, aproximadamente <300 a 440 metros); ecocardiografia mostrando derrame pericárdico e/ou excursão sistólica do plano anelar tricúspide <1.5 cm; níveis elevados de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) (>180 nanogramas/L ou >180 picogramas/mL) e hemodinâmica invasiva mostrando pressão atrial direita >15 mmHg e/ou índice cardíaco ≤ 2 L/minuto/m². [93] [94]

Fatores de prognóstico depois da terapia

Correlacionados ao pior prognóstico: classes NYHA III e IV; teste de 6MWD <380 metros; níveis elevados de PNB; índice cardíaco baixo e pressão atrial direita alta. Ainda não se sabe se valores absolutos ou alterações nesses parâmetros em comparação com a linha basal são preditores do desfecho. Novas evidências sugerem que a alteração no teste de 6MWD não é preditiva de eventos clínicos.[95] Um estudo demonstrou que alterações na classe funcional da NYHA, no índice cardíaco, na saturação venosa mista de oxigênio e no fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proPNB) foram preditivas de sobrevida livre de transplante. Especificamente, o resultado obtido com terapia das classes NYHA I ou II, índice cardíaco ≥ 2.5 L/minuto/m² ou saturação venosa mista de oxigênio $\geq 65\%$ esteve associado a melhor sobrevida.[96]

Diretrizes diagnósticas

Europa

2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (<https://www.escardio.org/Guidelines>)

Publicado por: European Society of Cardiology; European Respiratory Society

Última publicação: 2022

América do Norte

ACR appropriateness criteria® suspected pulmonary hypertension (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2022

CCS/CTS position statement on pulmonary hypertension (<https://ccs.ca/guidelines-and-position-statement-library>)

Publicado por: Canadian Cardiovascular Society; Canadian Thoracic Society

Última publicação: 2020

Diretrizes de tratamento

Europa

2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (<https://www.escardio.org/Guidelines>)

Publicado por: European Society of Cardiology; European Respiratory Society

Última publicação: 2022

América do Norte

CCS/CTS position statement on pulmonary hypertension (<https://ccs.ca/guidelines-and-position-statement-library>)

Publicado por: Canadian Cardiovascular Society; Canadian Thoracic Society

Última publicação: 2020

Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report (<https://www.chestnet.org/guidelines/pulmonary-vascular>)

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação: 2019

Principais artigos

- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801913. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913\)](https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968?tool=bestpractice.bmj.com)
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-731. [Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Feb 23;ehad005.] [Texto completo \(https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929\)](https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36017548?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36017548?tool=bestpractice.bmj.com)
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605900?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605900?tool=bestpractice.bmj.com)
- Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019 Mar;155(3):565-86.[Erratum in: *Chest*. 2021 Jan;159(1):457.] [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660783?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660783?tool=bestpractice.bmj.com)
- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801904. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801904\)](https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801904) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545972?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545972?tool=bestpractice.bmj.com)
- Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801889. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801889\)](https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801889) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545971?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545971?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1425-36. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459304?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459304?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801913. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913\)](https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968?tool=bestpractice.bmj.com)
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-731. [Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Feb 23;ehad005.] [Texto completo \(https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929\)](https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929)

- academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36017548?tool=bestpractice.bmj.com>)
4. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021 Jan-Mar;11(1):1-12. Texto completo (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2045894020977300>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33456755?tool=bestpractice.bmj.com>)
 5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987 Aug;107(2):216-23. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605900?tool=bestpractice.bmj.com>)
 6. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Oct;14(10):603-14. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593996?tool=bestpractice.bmj.com>)
 7. 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 May 1;173(9):1023-30. Texto completo (<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200510-1668OC#.UnPnTfnxobA>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456139?tool=bestpractice.bmj.com>)
 8. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010 Feb;137(2):376-87. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837821?tool=bestpractice.bmj.com>)
 9. 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 Sep 30;168(2):871-80. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164592?tool=bestpractice.bmj.com>)
 10. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Oct 15;186(8):790-6. Texto completo (<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201203-0383OC>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798320?tool=bestpractice.bmj.com>)
 11. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al; International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):81-4. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973254?tool=bestpractice.bmj.com>)
 12. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007 Mar;28(1):43-57. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338927?tool=bestpractice.bmj.com>)
 13. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):351-61. Texto completo (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211097>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883380?tool=bestpractice.bmj.com>)

14. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest*. 1991 Nov;100(5):1268-71. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1935280?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1935280?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study group. *N Engl J Med*. 1996 Aug 29;335(9):609-16. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8692238?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8692238?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):358-63. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/22/2/358\)](https://erj.ersjournals.com/content/22/2/358) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12952274?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12952274?tool=bestpractice.bmj.com)
17. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1655-65. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483284?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483284?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992 Jul 9;327(2):70-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1603138?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1603138?tool=bestpractice.bmj.com)
19. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1925-32. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10351941?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10351941?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991 Mar 15;114(6):464-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994793?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994793?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1562-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713135?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713135?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1732-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8497283?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8497283?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017 Jun 30;2017(2):14. [Texto completo \(https://globalcardiologyscienceandpractice.com/index.php/gcsp/article/view/229/225\)](https://globalcardiologyscienceandpractice.com/index.php/gcsp/article/view/229/225) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644226?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644226?tool=bestpractice.bmj.com)
24. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158(3):917-23. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731026?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731026?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, et al. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung*. 2001;179(4):233-43. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891614?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891614?tool=bestpractice.bmj.com)

26. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995 Jul 27;333(4):214-21. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540722?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540722?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Xu W, Kaneko FT, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J*. 2004 Nov;18(14):1746-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364894?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364894?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2811-21. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200212?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200212?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998 Oct 6;98(14):1400-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9760294?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9760294?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl):S13-24. [Texto completo \(https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2004.02.029\)](https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2004.02.029) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194174?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194174?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007 Mar;28(1):1-22. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338925?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338925?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2001 Sep;22(3):459-75. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590841?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590841?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Hlavaty A, Roustit M, Montani D, et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: a WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):5227-37. [Texto completo \(https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15436\)](https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15436) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35679331?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35679331?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019 Mar;155(3):565-86.[Erratum in: *Chest*. 2021 Jan;159(1):457.] [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660783?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660783?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801904. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801904\)](https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801904) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545972?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545972?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014 Nov 11;130(20):1820-30. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006971\)](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006971) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385937?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385937?tool=bestpractice.bmj.com)

37. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: suspected pulmonary hypertension. 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://acsearch.acr.org/docs/71095/Narrative\)](https://acsearch.acr.org/docs/71095/Narrative)
38. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007 Mar;28(1):59-73. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338928?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338928?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? Chest. 2006 Dec;130(6):1657-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166979?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166979?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. Chest. 2002 Aug;122(2):524-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171826?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171826?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. Congest Heart Fail. 2011 Mar-Apr;17(2):56-63. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449993?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449993?tool=bestpractice.bmj.com)
42. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 Jul;126(1 Suppl):14-34S. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249493?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249493?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Sep;12(9):e009047. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31500448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31500448?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Yan L, Luo Q, Zhao Z, et al. Nocturnal hypoxia in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2020 Jul-Sep;10(3):1-7. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2045894019885364\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2045894019885364) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913628?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913628?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2007 Jan;131(1):109-17. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218563?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218563?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005 Jun 14;111(23):3105-11. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.104.488486\)](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.104.488486) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939821?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939821?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement From the American Heart Association. Circulation. 2021 Jul 20;144(3):e56-67. [Erratum in: Circulation. 2022 Mar 22;145(12):e775.] [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/\)](https://www.ahajournals.org/)

- doi/10.1161/CIR.0000000000000988) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34148375?tool=bestpractice.bmj.com>)
48. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2007 Mar;28(1):255-69. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338940?tool=bestpractice.bmj.com>)
49. Landzberg MJ. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007 Mar;28(1):243-53. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338939?tool=bestpractice.bmj.com>)
50. Vodoz JF, Cottin V, Glérant JC, et al. Right-to-left shunt with hypoxemia in pulmonary hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2009 Mar 31;9:15. Texto completo (<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-9-15>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19335916?tool=bestpractice.bmj.com>)
51. Golbin JM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2007 Mar;28(1):203-18. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338936?tool=bestpractice.bmj.com>)
52. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun 16;43(12 suppl):S40-7. Texto completo (<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2004.02.032>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194177?tool=bestpractice.bmj.com>)
53. 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 Aug;50(2):1700740. Texto completo (<https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700740>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28775047?tool=bestpractice.bmj.com>)
54. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D73-81. Texto completo (<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2013.10.034>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355644?tool=bestpractice.bmj.com>)
55. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan;53(1):1801889. Texto completo (<https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801889>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545971?tool=bestpractice.bmj.com>)
56. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1573-619. Texto completo (<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2009.01.004>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389575?tool=bestpractice.bmj.com>)
57. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007 Jun;131(6):1917-28. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565025?tool=bestpractice.bmj.com>)

58. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007 Mar;28(1):91-115. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338930?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338930?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, et al. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 1;5(5):CD012785. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012785.pub2/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012785.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31042010?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31042010?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996 Feb 1;334(5):296-301. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199602013340504\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199602013340504) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532025?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532025?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 15;165(6):800-4. [Texto completo \(https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.165.6.2106079\)](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.165.6.2106079) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897647?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897647?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Liu C, Chen J, Gao Y, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 26;3(3):CD004434. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004434.pub6/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004434.pub6/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33765691?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33765691?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. Circulation. 2008 Jun 10;117(23):3010-9. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510\)](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506008?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506008?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2;46(3):529-35. [Texto completo \(https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2005.04.050\)](https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2005.04.050) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053970?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053970?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):809-18. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213917\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213917) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984728?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984728?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. JAMA. 2022 Apr 12;327(14):1379-91. [Erratum in: JAMA. 2022 Sep 6;328(9):892.] [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35412560?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35412560?tool=bestpractice.bmj.com)
67. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation.

- 2009 Jun 9;119(22):2894-903. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274\)](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470885?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470885?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050010\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050010) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291984?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291984?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Barnes H, Brown Z, Burns A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 31;1(1):CD012621. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012621.pub2/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012621.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30701543?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30701543?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):330-40. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209655\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209655) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883378?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883378?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2522-33. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503184\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503184) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699168?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699168?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834-44. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413687\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413687) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308684?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308684?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 5;78(14):1393-403. [Texto completo \(https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.07.057\)](https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.07.057) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34593120?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34593120?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Haarman MG, Lévy M, Roofthoof MTR, et al. Upfront triple combination therapy in severe paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Jan;57(1):2001120. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2001120\)](https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2001120) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32855224?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32855224?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1691-7. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/43/6/1691\)](https://erj.ersjournals.com/content/43/6/1691) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627535?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627535?tool=bestpractice.bmj.com)
76. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2020 Feb;157(2):376-83. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563498?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563498?tool=bestpractice.bmj.com)

77. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al; REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):573-84. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33773120?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33773120?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, et al. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 2;2016(8):CD011205. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011205.pub2/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011205.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482837?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482837?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):57-65. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081973?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081973?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2403-11. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510696?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510696?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1204-15. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024277\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024277) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33789009?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33789009?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2023 Mar 6 [online ahead of print]. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36877098?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36877098?tool=bestpractice.bmj.com)
83. 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 Mar 12;127(10):1128-38. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403476?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403476?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3600-13. [Texto completo \(https://www.jci.org/articles/view/65592\)](https://www.jci.org/articles/view/65592) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867624?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867624?tool=bestpractice.bmj.com)
85. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Low-dose FK506 (tacrolimus) in end-stage pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):254-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177174?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177174?tool=bestpractice.bmj.com)
86. 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

- Sep;50(3):1602449. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1602449\)](https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1602449) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893866?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893866?tool=bestpractice.bmj.com)
87. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):343-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863023?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863023?tool=bestpractice.bmj.com)
 88. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004 Jul;126(1 Suppl):78-92S. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249497?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249497?tool=bestpractice.bmj.com)
 89. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005 Feb;25(2):244-9. [Erratum in: *Eur Respir J.* 2005 May;25(5):942.] [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/25/2/244\)](https://erj.ersjournals.com/content/25/2/244) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684287?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684287?tool=bestpractice.bmj.com)
 90. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 25;60(13):1192-201. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995024?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995024?tool=bestpractice.bmj.com)
 91. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009 Feb;30(4):394-403. [Texto completo \(https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/4/394/415127\)](https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/4/394/415127) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155250?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155250?tool=bestpractice.bmj.com)
 92. 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 Aug;142(2):448-56. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281797?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281797?tool=bestpractice.bmj.com)
 93. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):164-72. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585012?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585012?tool=bestpractice.bmj.com)
 94. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):156-63. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585011?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585011?tool=bestpractice.bmj.com)
 95. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013 Feb 1;143(2):315-23. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814814?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814814?tool=bestpractice.bmj.com)
 96. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):589-96. [Texto](#)

- completo (<https://erj.ersjournals.com/content/39/3/589>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885392?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
97. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):127-32. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174650?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174650?tool=bestpractice.bmj.com)
-
98. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoïd therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008 Jul; (160):5-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129264\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129264) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638170?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638170?tool=bestpractice.bmj.com)
-
99. Zeiger T, Cobo GC, Dillingham C, et al. Prevalence of sodium and fluid restriction recommendations for patients with pulmonary hypertension. *Healthcare (Basel)*. 2015 Jul 28;3(3):630-6. [Texto completo \(https://www.mdpi.com/2227-9032/3/3/630\)](https://www.mdpi.com/2227-9032/3/3/630) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417785?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417785?tool=bestpractice.bmj.com)
-
100. Rajagopal S, Ruetzler K, Ghadimi K, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in noncardiac surgery: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Mar 16 [epub ahead of print]. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001136\)](https://www.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001136) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36924225?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36924225?tool=bestpractice.bmj.com)
-

Imagens

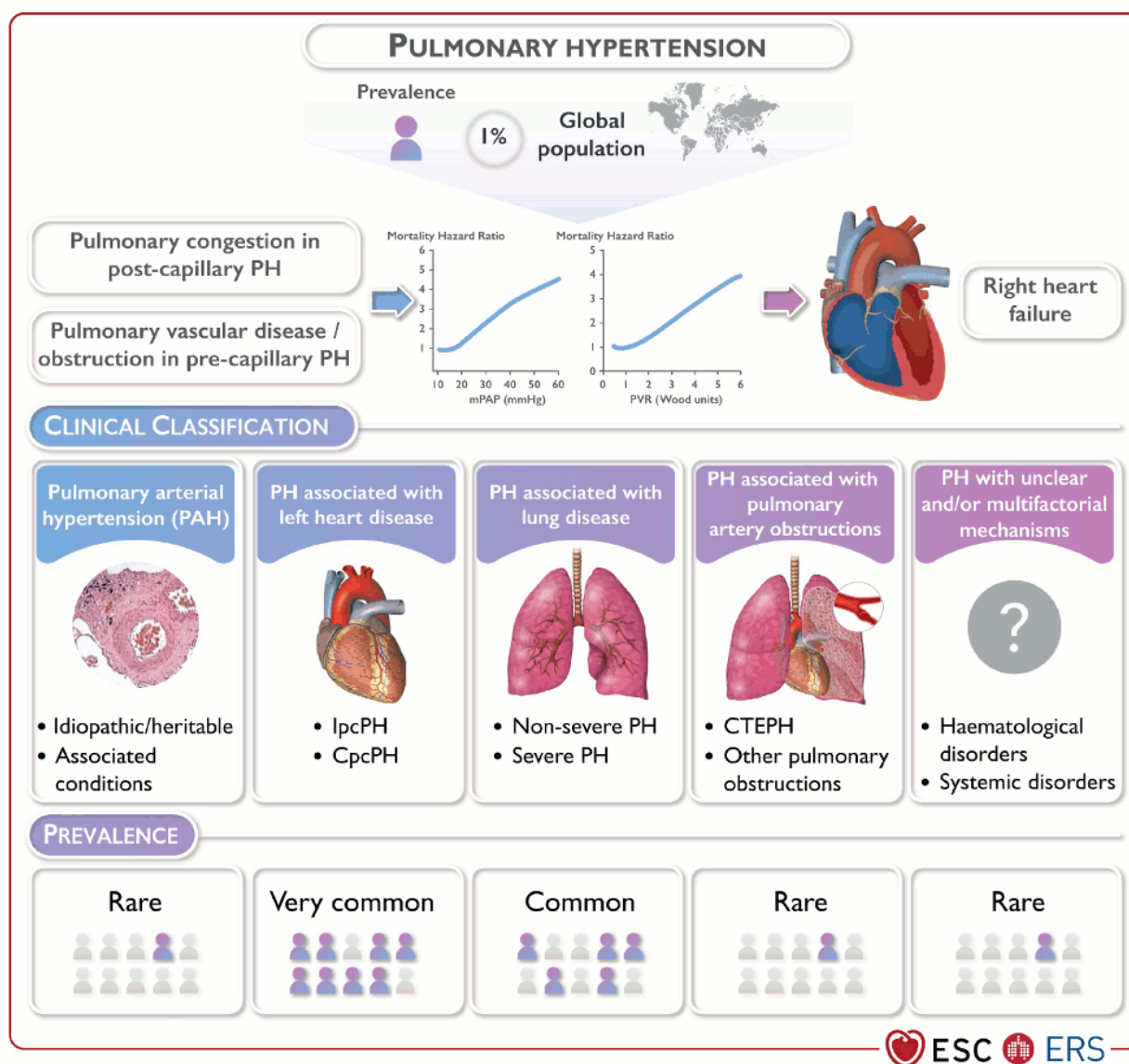


Figura 1: Classificação clínica e prevalência da hipertensão pulmonar. HPTEC, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; CpCPH, hipertensão pulmonar pós e pré-capilar combinada; lpcPH, hipertensão pulmonar pós-capilar isolada; PAPm, pressão arterial pulmonar média; HP, hipertensão pulmonar; RVP, resistência vascular pulmonar

Adaptado de Eur Heart J, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, 3618–731; usado com permissão

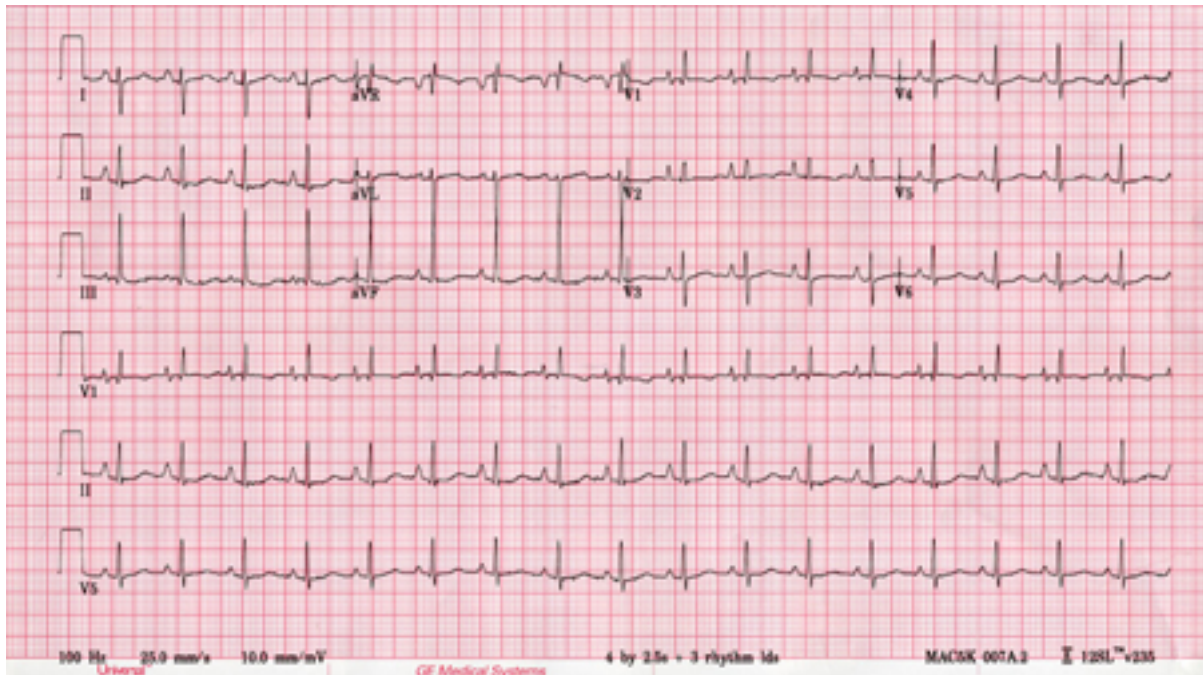


Figura 2: Eletrocardiograma (ECG) mostrando uma onda R alta e onda S pequena (proporção R/S >1) na derivação V1, complexo qR em V1, desvio para a direita do eixo e aumento atrial direito (onda P ≥2.5 mm na derivação II)

Do acervo pessoal do autor, Gustavo A. Heresi, MD

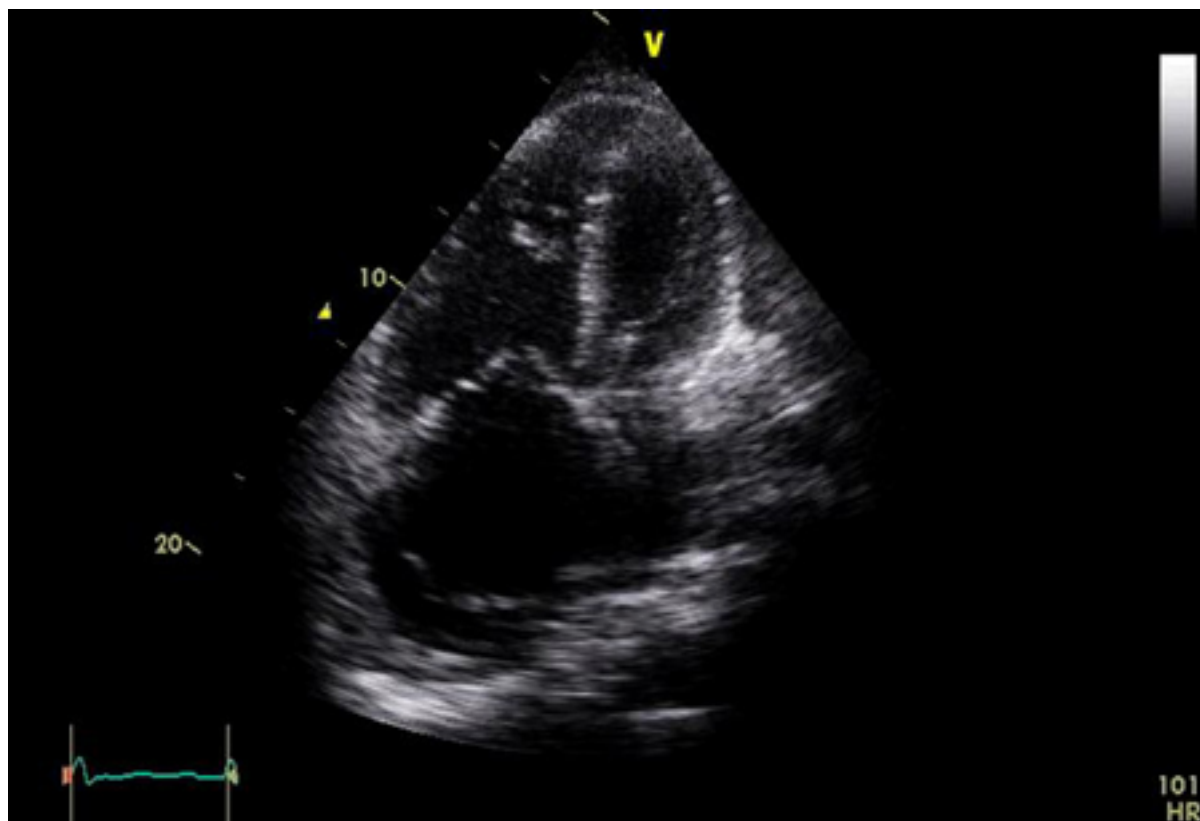


Figura 3: Ecocardiografia transtorácica: vista apical de 4 câmaras mostrando uma dilatação significativa do átrio direito e do ventrículo direito

Do acervo pessoal do autor, Gustavo A. Heresi, MD

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical observations and modifiable variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^a	Repeated syncope ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class.

a: Occasional syncope during heavy exercise or occasional orthostatic syncope in a stable patient.

b: Repeated episodes of syncope even with little or regular physical activity.

c: Observe that 6MWD is dependent upon age, height, and burden of comorbidities.

Figura 4: Avaliação de risco abrangente na hipertensão arterial pulmonar (modelo de três camadas)

European Heart Journal. 2022 Oct 7;43(38):3618-731; usado com permissão

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class.

Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.

WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Figura 5: Variáveis usadas para calcular a ferramenta de avaliação de risco simplificada de quatro camadas
European Heart Journal. 2022 Oct 7;43(38):3618-731; usado com permissão

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Muhammad Sameed, MD

Pulmonary & Critical Care Fellow
Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
Declarações: MS declares that he has no competing interests.

Gustavo A. Heresi, MD, MS

Director, Pulmonary Vascular and CTEPH Program
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
Declarações: GAH has received speaking and advisory board fees from Bayer Healthcare, the manufacturer of riociguat.

// Agradecimentos:

Dr Muhammad Sameed and Dr Gustavo A. Heresi would like to gratefully acknowledge Dr Raed A. Dweik, a previous contributor to this topic.
Declarações: RAD declares that he has no competing interests.

// Pares revisores:

Michael J. Krowka, MD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN
Declarações: MJK declares that he has no competing interests.

Charlie Elliot, MB ChB, MRCP

Consultant Physician in Respiratory and General Internal Medicine
Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
Declarações: CE has received reimbursement for attending several conferences as well as lecture fees from Actelion Pharmaceuticals, GSK, and Bayer.

Maria Giovanna Triveri, MD, PhD

Assistant Professor of Cardiology
Medical Director of the Pulmonary Hypertension Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital, New York, NY
Declarações: MGT has participated on Advisory Boards of Bayer and Actelion and received financial compensation for attendance.