

## HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

### *PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION*

#### Resumo



**Marcia de Sousa Murta**

**Carolina Wilbert Baisch,  
Thiago Prata da Costa e Silva,  
Sofia Luz Coutinho Botelho  
Lobo, Maria Clara Simões da  
Motta Telles Ribeiro, Daniel  
Waetge.**

Grupo de Circulação Pulmonar do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

*E-mail:* [marciasousamurta@gmail.com](mailto:marciasousamurta@gmail.com)

A Hipertensão Arterial Pulmonar é uma doença rara, acometendo adultos jovens e está associada à alta morbimortalidade. Sua fisiopatologia é complexa, caracterizada por um remodelamento arterial pulmonar. Nos últimos anos, houve um grande avanço na sua compreensão e consequente elaboração de um tratamento específico, fundamentado em avaliações de riscos sequenciais, que vêm mudando a história natural da doença. Apesar disto, ainda apresenta sobrevida pequena para os indivíduos com este diagnóstico.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial pulmonar, avaliação de risco, tratamento.

#### Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a rare disease that affects young adults and is associated with high morbidity and mortality. Its pathophysiology is complex and characterized by pulmonary arterial remodeling. In recent years, there has been great progress in its understanding and subsequent development of specific treatment, based on sequential risk assessments, which has changed the natural history of the disease. However, survival rates for individuals with this diagnosis are still low.

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension, risk assessment, treatment.

## Introdução, classificação e epidemiologia

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença complexa e heterogênea caracterizada pela elevação da pressão na vasculatura pulmonar, que pode ocasionar insuficiência cardíaca direita progressiva e a morte<sup>1</sup>. Isso ocorre devido a uma perda e um remodelamento obstrutivo do leito vascular pulmonar, promovendo um aumento na pressão arterial pulmonar e na resistência vascular pulmonar (RVP). Isso gera uma disfunção ventricular direita e consequente declínio funcional. O remodelamento vascular pulmonar na HAP não é somente caracterizado por um acúmulo de diferentes células vasculares na parede arterial, mas também pela perda de artérias pré-capilares e por uma infiltração exagerada de células inflamatórias<sup>2</sup>. O sétimo simpósio mundial de hipertensão pulmonar (HP), realizado em Barcelona em julho de 2024, manteve a definição hemodinâmica diagnóstica da HAP, como HP de padrão pré-capilar (tabela 1)<sup>3</sup>.

Dentro da classificação da HP, a HAP compreende o grupo 1 (tabela 2) e se divide em subcategorias baseadas em sua etiologia e resposta ao tratamento. As doenças que caracterizam o grupo 1 são: HAP idiopática (HAPi), subdividida em respondedores de longo prazo aos bloqueadores de canal de cálcio; HAP hereditária; HAP induzida por drogas ou toxinas; HAP associadas às doenças do tecido conjuntivo, ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), à hipertensão portal, às doenças cardíacas congênitas, à esquistossomose; HAP com acometimento veno-capilar e HP persistente do recém-nascido<sup>3</sup>.

A prevalência da HAP é descrita, em sua maioria, por registros europeus e norte-americanos, sendo estimada em 15 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de 2 a 5 casos por milhão de habitantes no registro francês<sup>4</sup> e estimado em 2 casos por milhão de habitantes associado a uma prevalência de 10,6 casos por milhão de habitantes no registro norte-americano<sup>5</sup>. Já em outro registro europeu, COMPERA, a incidência anual encontrada foi de 3,9 casos por milhão e uma prevalência de 25 pacientes por ano<sup>6</sup>. Em relação às características demográficas, a média de idade, no momento do diagnóstico, variou entre  $50 \pm 14$  anos<sup>4</sup> e  $60 \pm 15$  anos<sup>5</sup>, com predominância do sexo feminino na relação de 3:1<sup>4</sup>. No Brasil, o registro realizado por Alves e colaboradores, documentou uma média de idade de 45 anos e uma relação semelhante de 3:1 de predominância de sexo feminino<sup>7</sup>. Do ponto de vista etiológico, a HAPi é a mais frequente, seguida pela HAP associada a doenças do tecido conjuntivo nas coortes norte-americanas e europeias<sup>4-6</sup>. Já no continente asiático, a HAP associada a doenças cardíacas congênitas é a mais prevalente<sup>8</sup>.

Em virtude da raridade da HAP e de sua apresentação clínica inespecífica, o diagnóstico se dá, geralmente, de forma tardia<sup>9</sup>. No Brasil, a taxa de sobrevida em três anos após o diagnóstico, segundo os dados de uma coorte de um único centro, foi de 73,9%<sup>7</sup> e, mesmo com o avanço do conhecimento, principalmente no que diz respeito a uma melhor abordagem terapêutica, ainda se trata de uma doença com prognóstico bastante desfavorável, com uma sobrevida média em torno de 7 anos<sup>10, 11</sup>.

**Tabela 1 - Definições hemodinâmicas de HP**

Definição	Cateterismo direito
HP pré-capilar	PmAP > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP pós-capilar isolada	PmAP > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP combinada pré e pós-capilar	PmAP > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP no exercício	PmAP/DC entre repouso e exercício > 3 mmHg/L/min

HP: hipertensão pulmonar; PmAP: pressão média da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; UW: unidades Wood. Adaptado de Kovacs e colaboradores, 2024<sup>3</sup>.

**Tabela 2 - Classificação clínica da hipertensão pulmonar**

Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar – HAP

- 1.1 Idiopática
  - 1.1.1 Respondedores de longo prazo a bloqueadores de canal de cálcio
- 1.2 Hereditária
- 1.3 Associada a drogas e toxinas
- 1.4 Associada a:
  - 1.4.1 doença do tecido conjuntivo
  - 1.4.2 infecção pelo HIV
  - 1.4.3 hipertensão portal
  - 1.4.4 doença cardíaca congênita
  - 1.4.5 esquistossomose
- 1.5 HAP com envolvimento venoso/capilar (DVOP/HCP)
- 1.6 HP persistente do recém-nascido

Grupo 2: HP associada a doença do coração esquerdo

- 2.1 Insuficiência cardíaca:
  - 2.1.1 com fração de ejeção preservada
  - 2.1.2 com fração de ejeção reduzida
  - 2.1.3 cardiomiopatias com etiologias específicas
- 2.2 Doença valvar cardíaca:
  - 2.2.1 doença valvar aórtica

- 2.2.2 doença valvar mitral
  - 2.2.3 doença valvar mista
  - 2.3 Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas levando a HP pós-capilar
- 

Grupo 3: HP associada a doenças pulmonares e/ou hipoxia

- 3.1 DPOC e/ou enfisema
  - 3.2 Doença pulmonar intersticial
  - 3.3 Combinação fibrose pulmonar e enfisema
  - 3.4 Outras doenças pulmonares parenquimatosas
  - 3.5 Doenças restritivas não-parenquimatosas:
    - 3.5.1 síndromes de hipoventilação
    - 3.5.2 pneumectomia
  - 3.6 Hipoxia sem doença pulmonar (altas altitudes)
  - 3.7 Doenças do desenvolvimento pulmonar
- 

Grupo 4: HP associada com obstrução da artéria pulmonar

- 4.1 HPTEC
  - 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar
- 

Grupo 5: HP com mecanismo multifatorial e/ou desconhecido

- 5.1 Desordens hematológicas
- 5.2 Desordens sistêmicas: sarcoidose, histiocitose de células de Langherans e neurofibromatose tipo 1
- 5.3 Desordens metabólicas
- 5.4 Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
- 5.5 Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar
- 5.6 Mediastinite fibrosante
- 5.7 Doença cardíaca congênita complexa

HAP: hipertensão arterial pulmonar; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HCP: hemangiomatose capilar pulmonar; DVOP: doença venoclusiva pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Adaptado de Kovacs e colaboradores, 2024<sup>3</sup>.

### **Suspeição, detecção e diagnóstico**

A abordagem diagnóstica da HAP tem como principal objetivo a suspeição precoce e consequente elaboração de uma via rápida de encaminhamento destes indivíduos para centros de referência, uma vez que se trata de uma doença grave, com alta taxa de morbimortalidade<sup>1</sup>.

A apresentação clínica se dá, geralmente, com a investigação de dispneia ao esforço (apresentando piora progressiva com o avançar da doença). Podem também estar presentes sinais e sintomas como, por exemplo fadiga, palpitações, hemoptise, dispneia à flexão anterior do tórax, síncope, cianose central e/ou periférica e baqueteamento digital. Além disso, alguns indivíduos podem apresentar alterações relacionadas a disfunção cardíaca direita, como por

exemplo turgência jugular, hepatomegalia, ascite, 3<sup>a</sup> bulha, sopro sistólico em válvula tricúspide e sopro diastólico em válvula semilunar pulmonar. Outros sintomas mais raros estariam relacionados à dilatação da artéria pulmonar, como angina em esforço, rouquidão, além de tosse, pneumonia e atelectasia<sup>1</sup>.

A despeito da etiologia da condição subjacente, a HP leva a uma sobrecarga pressórica no ventrículo direito (VD), que pode ser observada através do ecocardiograma transtorácico (ETT)<sup>12, 13</sup>. Desta forma, o ETT é o exame de triagem mais importante para a suspeita de HP, informando a probabilidade da presença de HP (quadros 1 e 2). Além da medida da velocidade de regurgitação tricúspide (e consequente estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), na ausência de obstrução ao fluxo), outras informações ajudam na suspeição da HP, como o tamanho do VD, a retificação do septo interventricular, o diâmetro da veia cava inferior e a sua oscilação com o ciclo respiratório, a área sistólica do átrio direito, a velocidade de regurgitação pulmonar no início da diástole e o diâmetro da artéria pulmonar<sup>14</sup>. O padrão do fluxo sanguíneo da via de saída do VD pode sugerir HP pré-capilar<sup>15</sup>.

**Quadro 1 - Probabilidade de HP em indivíduos sintomáticos com suspeita de HP**

<b>Velocidade de pico da RT (m/s)</b>	<b>Outros sinais de HP ao ecocardiograma*</b>	<b>Risco de HP ao ecocardiograma</b>
≤ 2,8 ou não avaliado	Não	Baixo
≤ 2,8 ou não avaliado	Sim	Intermediário
2,9 a 3,4	Não	Intermediário
2,9 a 3,4	Sim	Alto
> 3,4	Desnecessário	Alto

\*ver quadro 2. RT: regurgitação tricúspide; HP: hipertensão pulmonar. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022<sup>1</sup>.

**Quadro 2 - Sinais ecocardiográficos que sugerem HP**

<b>Ventrículos*</b>	<b>Artéria Pulmonar*</b>	<b>VCI e átrios*</b>
Razão diâmetro basal de VD/VE > 1	Tempo de aceleração do Doppler da VSVD < 105 ms e/ou entalhe mesossítólico	Diâmetro da VCI > 21 mm com colapso inspiratório reduzido
Retificação do septo interventricular (IEVE > 1,1 na sístole e/ou diástole)	Velocidade diastólica precoce da regurgitação pulmonar > 2,2 m/s	Área atrial direita (final da sístole) > 18 cm <sup>2</sup>
TAPSE/PSAP < 0,55 mm/mmHg	Diâmetro da AP > 25 mm	

\*sinais ecocardiográficos de, pelo menos, duas categorias da lista devem estar presentes para alterar a probabilidade de hipertensão pulmonar (HP); VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VSVD: via de saída do ventrículo direito; AP: artéria pulmonar; VCI: veia cava inferior, IEVE: índice de excentricidade

ventricular esquerda, TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022<sup>1</sup>.

O diagnóstico de HAP é elaborado a partir das informações da anamnese e do exame físico, além dos exames complementares que caracterizam cada uma das doenças compreendidas neste grupo.

Independentemente da etiologia, HP gera sobrecarga de câmara direita e disfunções perceptíveis através do ETT. No entanto, o ETT não é capaz de definir o diagnóstico, o qual deve ser feito através do cateterismo cardíaco direito (CCD), exame padrão ouro para esta finalidade. Segundo a diretriz das sociedades de cardiologia e pneumologia europeia (ESC/ERS), publicada em 2022, o padrão hemodinâmico obtido é uma pressão média na artéria pulmonar (PmAP)  $> 20$  mmHg, associada a uma medida da pressão capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg e o cálculo da RVP  $> 2$  UW. Do ponto de vista hemodinâmico, isso determina um padrão de HP pré-capilar, como já anteriormente mencionado<sup>1</sup>. No momento da realização do CCD diagnóstico, se existir a suspeita do indivíduo ser classificado como portador de HAP, subgrupo idiopática, hereditária ou associada a drogas e toxinas, o teste agudo de vasorreatividade pulmonar deve ser realizado. Ele irá definir os pacientes candidatos a tratamento com bloqueadores do canal de cálcio (BCC). O óxido nítrico inalado, na dose de 10-20 partes por milhão, é o padrão para realização deste teste, mas também o epoprostenol venoso e o iloprostina inalado também são validados. O teste é positivo quando há uma diminuição da PmAP  $\geq 10$  mmHg, a PmAP reduz à  $\leq 40$  mmHg, com manutenção ou elevação do débito cardíaco (DC). Entretanto, menos de 10% dos indivíduos classificados com HAPi, hereditária ou associada a drogas e toxinas apresentam teste positivo e naqueles que a vasorreatividade sem mantém, o prognostico é melhor<sup>1</sup>.

### Avaliação de risco

A avaliação de risco é etapa essencial ao diagnóstico e durante o seguimento dos pacientes. Por estar relacionada diretamente ao prognóstico individual, é através desta avaliação que se define a terapêutica inicial e suas modificações durante o curso de acompanhamento do paciente com HAP. Essa estratégia de avaliação representa um importante avanço no manejo terapêutico destes pacientes, sendo a meta de tratamento adequado a obtenção e manutenção de um perfil de baixo risco durante o seguimento<sup>1</sup>.

Atualmente, analisamos marcadores clínicos e funcionais não invasivos, associados a medidas hemodinâmicas obtidas através do CCD para a avaliação de risco<sup>16</sup>. A diretriz publicada em 2022 pelas sociedades de cardiologia e pneumologia europeia (ESC/ERS) propõe a combinação desses marcadores para a definição em três níveis conforme a mortalidade esperada em um ano: baixo risco (< 5% risco), risco intermediário (5-20% risco) e alto risco (> 20%)<sup>1</sup>.

Nos marcadores clínicos, incluem-se sinais de insuficiência cardíaca, piora dos sintomas, presença de síncope e classe funcional conforme Organização Mundial de Saúde (CF-OMS) (quadro 3). A classe funcional é um dos principais preditores de sobrevida, e a percepção de declínio funcional é um forte indicador de progressão de doença, devendo sempre ser investigada para a compreensão etiológica e abordagem adequada<sup>1</sup>.

**Quadro 1 - Classe funcional conforme OMS**

Classe	Achados na anamnese
I	Ausência de sintomas nas atividades físicas habituais.
II	Atividades físicas habituais causam sintomas acarretando discreta limitação. Sem sintomas ao repouso.
III	Mínima atividade física habitual causa importante limitação. Sem sintomas ao repouso.
IV	Incapacidade para qualquer tipo de atividade física habitual. Sintomas presentes mesmo no repouso. Sinais de falência de ventrículo direito.

Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022<sup>1</sup>.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é a principal avaliação funcional realizada na avaliação dos pacientes com HAP. É um teste de fácil realização e baixo custo, e frequentemente analisado como um desfecho em estudos sobre HP. Assim como a classe funcional, há uma correlação entre a piora no desempenho no TC6M e a mortalidade, apesar de não haver relação tão bem estabelecida entre a melhora de distância percorrida e maior sobrevida<sup>1</sup>. Recentemente, variáveis do teste cardiopulmonar do exercício (TCPE) também foram incluídas na avaliação risco. Estudos prévios já demonstram segurança em realizar o teste mesmo em indivíduos com grande limitação ao exercício, sendo o consumo pico de oxigênio (VO<sub>2</sub> pico) e o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub>) os parâmetros que apresentam correlação prognóstica<sup>1</sup>.

Laboratorialmente, os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) ou N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) são os únicos biomarcadores de risco já validados na HAP. Ressalta-se que representam o estresse miocárdico, não sendo específicos desta condição e apresentando grande variabilidade<sup>1</sup>.

Dentre os métodos de imagem, o ETT e a ressonância magnética cardíaca são exames não invasivos que fornecem dados morfológicos e funcionais do VD utilizados na avaliação ao diagnóstico e durante tratamento. É de grande importância que os exames sejam realizados por profissionais especializados em HP para garantir medidas acuradas e com pouca variação entre observadores. Os marcadores obtidos pelo ETT são o derrame pericárdico e a área do átrio direito, que exploram a sobrecarga no VD e a razão TAPSE (excursão sistólica do plano do anel tricúspide)/PSAP, uma medida de acoplamento VD – artéria pulmonar. Já na ressonância, os marcadores índice de volume sistólico (IVS), índice do volume sistólico final do VD e índice da fração de ejeção do VD são determinantes prognósticos<sup>1</sup>.

Finalmente, o CCD provém informações hemodinâmicas além das utilizadas na classificação. Apesar de apresentar marcadores prognósticos, não há evidência clara do intervalo no qual deve ser repetido durante o acompanhamento. Alguns centros realizam com maior periodicidade durante o seguimento, enquanto outros apenas com indicação clínica evidente. Os marcadores prognósticos obtidos através deste exame são: pressão do átrio direito (PAD), índice cardíaco (IC), IVS e saturação venosa mista de oxigênio (SvO<sub>2</sub>)<sup>1</sup>.

O quadro 4 exibe as variáveis utilizadas para refinamento de risco em três níveis conforme a Diretriz para diagnóstico e tratamento da HP de 2022 pela ESC/ERS<sup>1,17-19</sup>.

**Quadro 4 - Avaliação de risco conforme variáveis clínicas, funcionais e hemodinâmicas**

	Baixo risco (< 5%)	Risco intermediário (5-20%)	Alto risco 
<b>Sinais de IVD</b>	Ausente	Ausente	Presente
<b>Progressão de sintomas</b>	Não	Lenta	Acelerada
<b>Síncope</b>	Não	Ocasional	Frequente
<b>CF-OMS</b>	I, II	III	IV
<b>TC6M</b>	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
<b>TCPE</b>	VO <sub>2</sub> pico > 15 mL/min/kg (> 65% predito) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 mL/min/kg (35-65% predito) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44	VO <sub>2</sub> pico < 11 mL/min/kg (35% predito) VE/VCO <sub>2</sub> > 44

BNP/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
<b>Ecocardiograma</b>	Area AD < 18 cm <sup>2</sup> TAPSE/PSAP > 0.32 mm/mmHg Sem derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PSAP 0.19-0.32 mm/mmHg Derrame pericárdico leve	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PSAP < 0.19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado ou volumoso
<b>RM cardíaca</b>	FEVD > 54% VSI > 40 mL/m <sup>2</sup> VSFVDI < 42 mL/m <sup>2</sup>	FEVD 37-54% VSI 26-40 mL/m <sup>2</sup> VSFVDI 42-54 mL/m <sup>2</sup>	FEVD < 37% VSI < 26 mL/m <sup>2</sup> VSFVDI > 54 mL/m <sup>2</sup>
<b>Hemodinâmica</b>	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup> VSI > 38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 L/min/m <sup>2</sup> VSI 31-38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2.0 L/min/m <sup>2</sup> VSI < 31 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

IVD: insuficiência ventricular direita, CF-OMS: classe funcional conforme Organização mundial da saúde, TC6M: teste da caminhada de 6 minutos, TCPE: teste cardiopulmonar do exercício, VO<sub>2</sub> pico: consumo pico de oxigênio, VE/VECO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório de dióxido de carbono, BNP: peptídeo natriurético do tipo B, NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B, AD: átrio direito, TAPSE: excursão no plano do anel tricúspide, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar, FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito, VSI: índice do volume sistólico, VSFVDI: índice do volume sistólico final do ventrículo direito, PAD: pressão do átrio direito, IC: índice cardíaco, SvO<sub>2</sub>: saturação venosa mista de oxigênio. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022<sup>1</sup>.

Conforme as diretrizes da HP, registros de centros especializados desenvolveram outras calculadoras de risco que também foram validadas e podem ser utilizadas nesta população. É possível utilizar a ferramenta do Registro Francês de Hipertensão Pulmonar (FPHR)<sup>17</sup>, do Registro Prospectivo de Terapias Recém Iniciadas para Hipertensão Pulmonar (COMPERA)<sup>18</sup> e também o Registro para Avaliar o Risco de Gerenciamento Precoce de Longo Prazo na HAP (REVEAL 2.0 e Reveal Lite 2)<sup>20,21</sup>. Estas ferramentas buscam simplificar a avaliação, utilizando menos variáveis para a definição de risco no acompanhamento. O dado mais importante extraído destes registros é que a classe funcional conforme a OMS, o TC6M e o BNP/NT-proBNP foram associados, de forma independente, com o prognóstico<sup>17, 21</sup>.

A principal limitação da calculadora da ESC/ERS para avaliação de risco em três níveis é que 60-70% dos pacientes são classificados como risco intermediário. Nesse contexto, diferentes estudos buscaram refinar esta divisão a fim de diferenciar um grupo de risco intermediário baixo e outro intermediário alto<sup>22,23</sup>. Como resultado, foi criada a ferramenta de divisão em quatro níveis utilizando a classe funcional, o BNP/NT-proBNP e o TC6M. O quadro 5 demonstra a avaliação de risco em quatro estratos, que é sugerida para utilização no seguimento dos indivíduos com HAP<sup>1</sup>. O risco é calculado dividindo a soma de pontos pelo número de variáveis obtidas e aproximando para o número inteiro mais próximo.

Quadro 5 - Avaliação de risco simplificada

	Baixo risco	Risco intermediário baixo	Risco intermediário alto	Alto risco
<b>Pontos</b>	1	2	3	4
<b>CF-OMS</b>	I ou II	-	III	IV
<b>TC6M</b>	> 440 m	320-440 m	165-319 m	< 165 m
<b>BNP ou NT-proBNP, ng/L</b>	< 50 < 300	50-199 300-649	200-800 650-1100	> 800 > 1100

TC6M: teste da caminhada de 6 minutos, BNP: peptídeo natriurético cerebral, NT-proBNP, N-terminal pró peptídeo natriurético cerebral, CF-OMS: classe funcional conforme OMS. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022<sup>1</sup>.

Essa estratégia de divisão em quatro estratos foi validada pelo FPHR e pelo COMPERA, englobando mais de quatro mil pacientes. A análise de mortalidade em um ano foi de 0-3%, 2-7%, 9-29% e  $\geq 20\%$ , respectivamente<sup>22,23</sup>. Estes dados são de fundamental importância para o manejo no seguimento e ajuste terapêutico dos pacientes com HAP.

Dessa forma, no momento diagnóstico sugere-se a avaliação de risco conforme os marcadores clínicos, funcionais e hemodinâmicos com divisão em três estratos (quadro 4). No acompanhamento, a avaliação de risco pode ser feita pela ferramenta simplificada com subdivisão do risco intermediário. A classe funcional conforme OMS, o TC6M e o BNP/NT-proBNP devem ser sempre reavaliados, sendo o mínimo necessário para o seguimento (quadro 5). A principal meta terapêutica nos pacientes com HAP é a manutenção no baixo risco, que se correlaciona com melhor prognóstico e menor mortalidade.

Dados mais recentes indicam que os marcadores obtidos através do CCD, especificamente IVS e  $SvO_2$ , podem melhorar a previsão do risco de morte por todas as causas em pacientes classificados no risco intermediário-baixo ou intermediário-alto, conforme o quadro de quatro estratos da ESC/ERS<sup>24</sup>.

## Tratamento

A abordagem dos pacientes com HAP incluem tratamento multidisciplinar: além de medicamentos, medidas gerais como suporte psicológico, atividade física e reabilitação cardiopulmonar são partes essenciais do tratamento. Mesmo com o avanço no tratamento medicamentoso, ainda é orientado evitar a gravidez nas pacientes com HAP, devido a uma alta taxa de mortalidade materna e fetal<sup>1</sup>.

Entre as terapias gerais para HAP destacam-se:

**Anticoagulação Oral:** Existem várias razões para considerar anticoagulação plena em pacientes com HAP, como o aumento do risco de trombose *in situ* e anormalidades nos sistemas fibrinolíticos e de coagulação levando a uma tendência pró-trombótica. Porém, os dados até o momento são conflitantes, não existindo uma recomendação para a anticoagulação plena sem uma indicação formal<sup>1</sup>.

**Diuréticos:** a insuficiência ventricular direita (IVD) causa retenção hídrica, redução do fluxo sanguíneo renal e ativação do sistema renina angiotensina aldosterona. Os diuréticos, incluindo os diuréticos de alça, os tiazídicos e os antagonistas da aldosterona, estão recomendados em todos os pacientes com sinais de IVD. Eles podem ser usados em monoterapia ou combinados, a depender da condição clínica do paciente e da sua função renal<sup>1</sup>.

**Oxigenoterapia:** não existem trabalhos mostrando seu benefício na HP na ausência de condição clínica formal que caracterize hipoxemia e, por isso, é utilizado como recomendação os mesmos critérios utilizados para suplementação de oxigênio na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>1</sup>.

**Drogas Cardiovasculares:** não existem dados que mostrem benefício do uso das drogas utilizadas para tratar doentes com insuficiência ventricular esquerda (IVE). A digoxina pode ser utilizada para controlar a frequência cardíaca de doentes com HAP que desenvolvem taquiarritmias atriais<sup>1</sup>.

**Anemia e ferropenia:** a deficiência de ferro é uma condição comum nos pacientes com HAP e é definida por uma ferritina sérica < 100 µg/L, ou uma ferritina sérica 100-299 µg/L com um índice de saturação de transferrina (IST) < 20%. Nos pacientes com HAP, a ferropenia está associada a piora da função cardíaca, agravamento dos sintomas e aumento da mortalidade. Em pacientes com ferropenia e anemia grave (hemoglobina < 7-8 g/dL), a reposição venosa de ferro é recomendada<sup>1</sup>.

**Vacinação:** uma vez que uma das causas principais de descompensação clínica é infecção, recomenda-se a vacinação para influenza, *Streptococcus pneumoniae* e SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

#### Terapias vasodilatadoras:

**Bloqueadores de Canal de Cálcio (BCC):** Pacientes com HAP que tem o teste de vasorreatividade positivo podem se beneficiar de BCC. Menos de 10% dos pacientes com HAP idiopática, familiar e associada a drogas e toxinas têm o teste de vasorreatividade positivo. Os BCC mais usados para HAP são nifedipino, diltiazem e anlodipino. A dose do

BCC deve ser titulada até a máxima tolerada. Os pacientes que preenchem critérios para o uso de BCC devem ser avaliados, incluindo uma reavaliação a cada 3-6 meses com novo CCD. Na ausência de resposta satisfatória, que é definida como permanência na classe funcional I/II e melhora dos marcadores hemodinâmicos, deve-se iniciar terapia com drogas vasodilatadoras específicas para HAP<sup>1</sup>.

Terapias vasodilatadoras específicas:

**Antagonistas dos Receptores de Endotelina (ARE):** A endotelina se liga aos receptores A e B no músculo liso e estimula a vasoconstrição e a proliferação celular. Desta forma, os antagonistas dos receptores de endotelina mostram benefício no tratamento de HAP.

- Bosentana: é um ARE de uso oral, que mostrou benefício na tolerância ao exercício, classe funcional, hemodinâmica e tempo até piora clínica. Existe um risco de hepatotoxicidade em cerca de 10% dos pacientes, logo, deve-se acompanhar a função hepática.
- Ambrisentana: é um ARE de uso oral. Mostrou benefício na melhora dos sintomas, tolerância ao exercício, hemodinâmica e tempo até piora clínica. Seu efeito colateral mais comum é o edema periférico, e ele não aumentou o risco de hepatotoxicidade.
- Macitentana: outro ARE de uso oral, promovendo aumento da capacidade ao exercício e tempo até a piora clínica. Diferente do bosentana, não há toxicidade hepática, porém pode levar a hemoglobina para valores  $\leq 8$  g/dL<sup>1</sup>.

**Inibidores da Fosfodiesterase 5 (iPDE5) e Estimulador da Guanilato Ciclase solúvel (eGCs):**

- iPDE5: sildenafila e tadalafila. Mostraram resultados favoráveis na tolerância ao exercício, sintomas e hemodinâmica. Os efeitos colaterais costumam ser leves a moderados e estão relacionados a vasodilatação (cefaleia, rubor, epistaxe e hipotensão).
- eGCs: riociguato. Mostrou resultados favoráveis na tolerância ao exercício, hemodinâmica, classe funcional e tempo até piora clínica. Possui perfil de efeitos colaterais semelhantes ao iPDE5.

A estimulação da guanilato ciclase pelo óxido nítrico leva a produção do segundo mensageiro intracelular GMPc. Essa via é controlada por *feedback* negativo pela degradação do GMPc pelas diferentes fosfodiesterases, sendo que a PDE5 é abundante na vasculatura pulmonar.

Não devemos associar os iPDE5 e os eGCs entre si, nem com nitrato, devido ao risco de hipotensão sistêmica.

**Prostaciclina, Análogos da Prostaciclina e Agonistas do Receptor da Prostaciclina:** Esses fármacos induzem potente vasodilatação, inibem a agregação plaquetária e têm ação citoprotetora e antiproliferativa. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados a vasodilatação (hipotensão, cefaleia, rubor, dor na mandíbula e diarreia).

- Epoprostenol: prostaciclina venosa. Apresenta uma meia-vida curta (3–5 min) e precisa de administração contínua por meio de uma bomba de infusão e um cateter tunelizado permanente. O epoprostenol promove melhora dos sintomas, da capacidade de exercício, da hemodinâmica e da mortalidade. Os eventos adversos graves estão frequentemente relacionados ao sistema de administração e incluem o mau funcionamento da bomba, infecção local, obstrução do cateter e sepse.
- Iloprosta: análogo da prostaciclina inalatório. Promove aumento na capacidade de exercício e melhora nos sintomas e da RVP. Pode causar tosse, efeito irritativo local, além de hipotensão.
- Treprostinal: análogo da prostaciclina disponível em formulações subcutânea (sc), venosa (iv), inalatória e oral. Treprostinal sc melhorou a capacidade de exercício, hemodinâmica e os sintomas da HAP. Dor no local da administração é o efeito adverso mais comum. Com base em sua estabilidade química, treprostinal iv também pode ser administrado por meio de bombas implantáveis, melhorando a conveniência e provavelmente diminuindo a ocorrência de infecções locais. O treprostinal inalado melhorou as medidas do TC6M, NT-proBNP e da qualidade de vida.
- Beraprost: análogo da prostaciclina, de administração oral. Promove melhora de curto prazo na capacidade de exercício em pacientes com HAP.
- Selexipague: agonista seletivo do receptor IP da prostaciclina, disponível na formulação oral. Promove redução da RVP, além da mortalidade. Os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, diarreia, náusea e dor na mandíbula<sup>1</sup>.

#### **Ligante da activina:**

- Sotatercepte: A via da activina encontra-se superexcitada na HAP. O sotatercepte se liga a activina e promove uma “modulação”, contrabalanceando o efeito deletério na disfunção do canal do BMPR-2. Sotatercepte melhora o desempenho no exercício, queda do NT-proBNP, melhora na classe funcional e diminuição da RVP. Os efeitos

colaterais mais comuns são epistaxe, tontura, telangiectasia, aumento dos níveis de hemoglobina, trombocitopenia e aumento da pressão arterial sistêmica<sup>25</sup>.

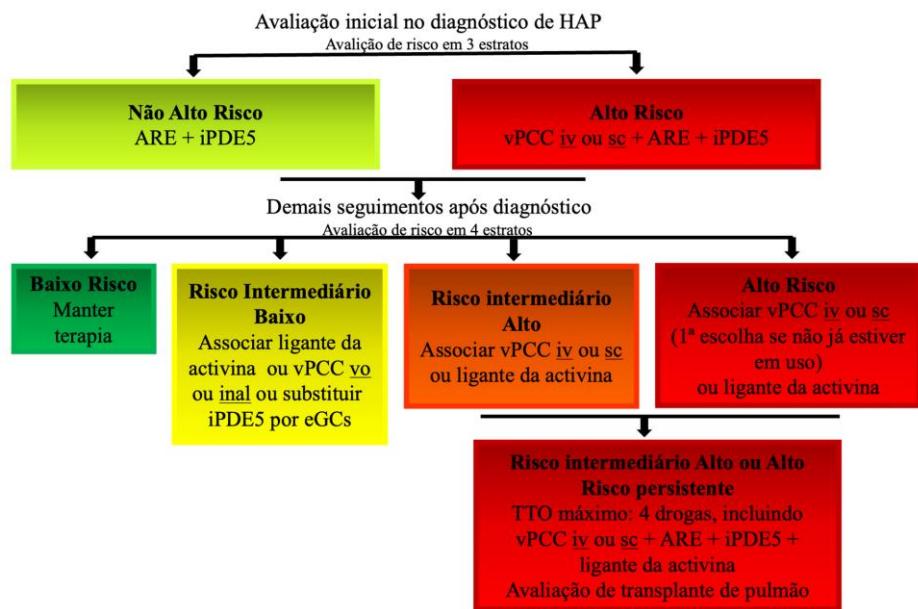
O quadro 6 descreve os medicamentos vasodilatadores utilizados na HAP.

**Quadro 6 - Medicamentos vasodilatadores para HAP:**

Via de ação	Classe	Medicamento	Administração	Dose alvo
	Bloqueadores do Canal de Calcio	Nifedipina	vo	20-60mg 2 ou 3x/dia
		Anlodipina	vo	15-60mg 1x/dia
		Diltiazem	vo	120-360mg 2x/dia
		Felodipina	vo	15-30mg 1x/dia
Prostaciclina	Agonista seletivo do receptor IP da prostaciclina	Selexipague	vo	Dose máxima tolerada até 1600 µg 2x/dia
	Análogos da prostaciclina	Iloprosta	inalatória	5 µg de 6 a 9x/dia
		Beraprost	vo	Dose máxima tolerada até 180 µg 2x/dia
		Trepostinil	iv, inalatória, sc e vo	Dose tolerada máxima a depender da via de administração
	Prostaciclina	Epoprostenol	iv	Determinado pela tolerância e efetividade. Ampla variabilidade individual
Óxido Nítrico	Inibidores da fosfodiesterase 5	Sildenafil	vo	20 mg 3x/dia
	Estimulador da guanilato-ciclase	Tadalafil	vo	40mg 1x/dia
		Riociguate	vo	2.5 mg 3x/dia
Endotelina	Antagonistas do receptor de endotelina	Ambrisentana	vo	10mg 1x/dia
		Bosentana	vo	125mg 2x/dia
		Macitentana	vo	10mg/dia
Activina	Ligante da activina	Sotatercepte	sc	0,7mg/Kg de peso a cada 3 semanas

vo: via oral; sc: subcutânea; iv: intravenosa.

Uma vez que se trata de uma doença grave, a estratégia de tratamento deve ser agressiva, combinando medicações de vias diferentes já no diagnóstico, exceto nos indivíduos com vasorreatividade presente, que utilizam BCC isolado. O progresso no tratamento da HAP está relacionado à combinação de medicamentos de vias de ação diferentes e no escalonamento conforme a avaliação de risco (Figura 1)<sup>26</sup>.

**Figura 1** - Fluxograma de tratamento de HAP, conforme avaliação de risco.

Legenda: ARE: antagonista do receptor de endotelina, iPDE5: inibidor da fosfodiesterase 5, vPCC: medicamento da via da prostaciclina, iv: administração intravenosa, sc: administração subcutânea, inal: administração inalatória, Adaptado de Chin e colaboradores, 2024<sup>26</sup>.

Os indivíduos que infelizmente se mantiverem em risco intermediário alto ou alto risco, com terapia vasodilatadora específica máxima, deverão ser referenciados para centros transplantadores de pulmão para uma avaliação meticulosa e possível transplante pulmonar<sup>26</sup>.

### Tratamento de HAP no SUS:

De acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de HP, do Ministério da Saúde (MS), atualizado em julho/2023<sup>27</sup>, são incluídos para tratamento medicamentoso específico os pacientes do grupo 1 (HAP), diagnosticados por meio de CCD, que apresentarem PmAP acima de 20 mmHg e PCP menor ou igual a 15 mmHg, além da RVP maior que 2UW. O tratamento deverá ser iniciado de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade (quando indicado) e da avaliação de risco.

A monoterapia inicial, segundo este PCDT, está indicada para alguns grupos específicos de HAP:

- Pacientes com HAP idiopática, hereditária ou associada a drogas e toxinas com teste de vasorreatividade pulmonar positivo em classe funcional I-II e resposta hemodinâmica sustentada após 1 ano de BCC.

- Pacientes com HAP que permanecem estáveis e avaliados sequencialmente, mantendo-se em baixo risco após tratamento prolongado (> 5-10 anos) com monoterapia.
- Paciente com HAP idiopática > 75 anos e com múltiplos fatores de risco para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, fibrilação atrial e obesidade).
- Paciente com suspeita ou alta probabilidade de doença pulmonar venoclusiva ou hemangiomatose capilar pulmonar.
- Terapia combinada não disponível ou contraindicada (exemplo: doença hepática grave).
- Pacientes com doença muito leve (exemplo: CF-OMS I, RVP 3-4 UW, PmAP < 30mmHg, VD normal no ETT).

O início do tratamento com medicamentos vasodilatadores específicos para HAP deve ser com terapia combinada dupla para aqueles indivíduos classificados em baixo risco ou risco intermediário, com exceção para aqueles que se enquadram na indicação de monoterapia. Preferencialmente a terapia deverá incluir um iPDE5 (sildenafil) e um ARE (preferencialmente bosentana, podendo ser substituído por ambrisentana). Se existir alguma justificativa para a não utilização destes medicamentos, iloprost ou selexipagued poderão ser utilizados. No seguimento, para os indivíduos que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla, o uso de terapia tripla é recomendado, utilizando sildenafil associado a ARE (bosentana ou ambrisentana) e, preferencialmente, selexipagued. O selexipagued poderá ser substituído por iloprost, caso haja restrição ao seu uso. Serão elegíveis ao transplante de pulmão os pacientes com HAP que não atingirem o baixo risco apesar do uso de terapia tripla com dose otimizada e que apresentarem condições clínicas para o transplante<sup>27</sup>. No quadro 7 são listados os medicamentos disponíveis, segundo PCDT – HAP do ministério da saúde na versão atualizada<sup>27</sup>.

**Quadro 7** - Medicamentos vasodilatadores para HAP, segundo PCDT – HAP, do MS

Via de ação	Classe	Medicamento	Administração	Dose alvo
	Bloqueadores do Canal de Calcio	Nifedipina	vo	20-60 mg 2 ou 3x/dia
		Anlodipina	vo	15-60 mg 1x/dia
Prostaciclina	Agonista seletivo do receptor IP da prostaciclina	Selexipague	vo	Dose máxima tolerada até 1600 µg 2x/dia
	Análogos da prostaciclina	Iloprosta	inalatória	5 µg de 6 a 9x/dia
Óxido Nítrico	Inibidores da fosfodiesterase 5	Sildenafil	vo	20 mg 3x/dia
Endotelina	Antagonistas do receptor de endotelina	Ambrisentana	vo	10 mg 1x/dia
		Bosentana	vo	125 mg 2x/dia

vo: via oral; sc: subcutânea; iv: intravenosa.

## Referências

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; 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):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1312. doi: 10.1093/eurheartj/ehad005. PMID: 36017548.
2. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801887. doi: 10.1183/13993003.01887-2018. PMID: 30545970; PMCID: PMC6351340.
3. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, Badesch D, Montani D. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024 Oct 31;64(4):2401324. doi: 10.1183/13993003.01324-2024. PMID: 39209475; PMCID: PMC11533989.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC. Epub 2006 Feb 2. PMID: 16456139.
5. McGoan MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012 Mar 1;21(123):8-18. doi:10.1183/09059180.00008211. PMID: 22379169; PMCID: PMC9487467.
6. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohé C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with

idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):871-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026. Epub 2012 Nov 17. PMID: 23164592.

7. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCDS, Morinaga LTK, Dias B, Hoette S, Humbert M, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest.* 2015 Feb;147(2):495-501. doi: 10.1378/chest.14-1036. PMID: 25317567.
8. Lim Y, Low TT, Chan SP, Teo TW, Jang JJ, Yip N, Kuntjoro I, Tay EL, Yip JW. Pulmonary arterial hypertension in a multi-ethnic Asian population: Characteristics, survival and mortality predictors from a 14-year follow-up study. *Respirology.* 2019 Feb;24(2):162-170. doi: 10.1111/resp.13392. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30180305.
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018. PMID: 30545968; PMCID: PMC6351336.
10. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Laveziana P, Lau EMT, Bouchachi A, Hascoët S, Günther S, Godinas L, Parent F, Guignabert C, Beurnier A, Chemla D, Hervé P, Eyries M, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a *BMPR2* mutation. *Eur Respir J.* 2021 Jul 22;58(1):2004229. doi: 10.1183/13993003.04229-2020. PMID: 33380512; PMCID: PMC8295506.
11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320113.
12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010. PMID: 20620859.
13. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Dec 1;18(12):1301-1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244. PMID: 29045589.
14. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018. PMID: 30545972; PMCID: PMC6351333.

15. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV Ejection Doppler Envelope: Insight Into Pulmonary Artery Hemodynamics and Disease Severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt B):1268-1277. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.021. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412426.
16. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, Nisell M, Kylhammar D, Kavianipour M, Rådegran G, Söderberg S, Wikström G, Wuttge DM, Hesselstrand R. Early risk prediction in idiopathic *versus* connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res*. 2021 Aug 2;7(3):00854-2020. doi: 10.1183/23120541.00854-2020. PMID: 34350280; PMCID: PMC8326683.
17. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017. PMID: 28775050.
18. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017. PMID: 28775047.
19. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4175-4181. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257. PMID: 28575277.
20. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Feb;141(2):354-362. doi: 10.1378/chest.11-0676. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21680644.
21. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337-346. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2069. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32882243; PMCID: PMC7462639.
22. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, Chaouat A, Picard F, Horeau-Langlard D, Bourdin A, Jutant EM, Beurnier A, Jevnikar M, Jaïs X, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, Humbert M. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J*. 2022 Jun 30;59(6):2102419. doi: 10.1183/13993003.02419-2021. PMID: 34737227; PMCID: PMC9245192.
23. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Lange TJ, Rosenkranz S. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022 Jul 7;60(1):2102311. doi: 10.1183/13993003.02311-2021. PMID: 34737226; PMCID: PMC9260123.

24. Boucly A, Beurnier A, Turquier S, Jevnikar M, de Groote P, Chaouat A, Cheron C, Jaïs X, Picard F, Prévot G, Roche A, Solinas S, Cottin V, Bauer F, Montani D, Humbert M, Savale L, Sitbon O; PulmoTension Network. Risk stratification refinements with inclusion of haemodynamic variables at follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2024 Sep 5;64(3):2400197. doi: 10.1183/13993003.00197-2024. PMID: 38663975; PMCID: PMC11375514.
25. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1478-1490. doi: 10.1056/NEJMoa2213558. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36877098.
26. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2024 Oct 31;64(4):2401325. doi: 10.1183/13993003.01325-2024. PMID: 39209476; PMCID: PMC11525349.
27. PCDT: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Hipertensão Pulmonar do Ministério da Saúde, 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/hap-1.pdf>. Accessed December 25, 2024.