

Estimuladores de Guanilato Ciclase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento

Soluble Guanylate Cyclase Stimulators (Riociguat) in Pulmonary Hypertension: Data from Real-Life Clinical Practice in a 3-Year Follow-Up

Fernanda Brum Spilimbergo,¹ Taís Silveira Assmann,¹ Marcelo Bellon,¹ Laís Machado Hoscheidt,¹ Cássia Ferreira Braz Caurio,¹ Márcia Puchalski,¹ Bruno Hochhegger,¹ Gabriela Roncato,^{1,2} Gisela Martina Bohns Meyer¹

Centro de Hipertensão Pulmonar, Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil
Bayer S.A.,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença rara e complexa com prognóstico ruim, que exige tratamento pela vida toda.

Objetivo: Descrever dados de 3 anos de acompanhamento da vida real sobre o tratamento com estimuladores de guanilato ciclase solúvel (Riociguat) de pacientes com HP, medindo parâmetros atuais de avaliação de risco.

Métodos: Coletamos dados clínicos e epidemiológicos retrospectivamente de pacientes com HP do grupo 1 (hipertensão arterial pulmonar) e do grupo 4 (HP tromboembólica crônica). Parâmetros não invasivos e invasivos correspondentes à avaliação de risco foram analisados na linha de base e no acompanhamento. Foram realizadas análises estatísticas usando o software SPSS 18.0, e os *p*-valores <0,050 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: No total, 41 pacientes tratados com riociguat foram incluídos no estudo. Entre eles, 31 já concluíram 3 anos de tratamento e foram selecionados para a seguinte análise. Na linha de base, 70,7% dos pacientes estavam nas classes funcionais III ou IV da OMS. Depois de 3 anos de tratamento, a classe funcional da OMS melhorou significativamente em todos os pacientes. Além disso, a mediana do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) aumentou significativamente de 394 ± 91 m na linha de base para 458 ± 100 m após 3 anos de acompanhamento (*p* = 0,014). O índice de sobrevivência após três anos foi de 96,7%.

Conclusão: Em nossa coorte de vida real, a maioria dos pacientes com HP tratados com riociguat demonstraram parâmetros de risco estáveis ou melhores, especialmente no TC6M, aos 3 anos de acompanhamento.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Pulmonar; Hipertensão Pulmonar; Pressão Propulsora Pulmonar.

Abstract

Background: Pulmonary hypertension (PH) is a rare and complex disease with poor prognosis, which requires lifelong treatment.

Objective: To describe 3-year follow-up real-life data on treatment with soluble guanylate cyclase stimulators (Riociguat) of patients with PH, measuring current risk assessment parameters.

Methods. This study retrospectively collected clinical and epidemiological data of patients with PH of group 1 (pulmonary arterial hypertension) and group 4 (chronic thromboembolic PH). Non-invasive and invasive parameters corresponding to the risk assessment were analyzed at baseline and follow-up. Statistical analyses were performed using the SPSS 18.0 software, and *p*-values < 0.050 were considered statistically significant.

Results: In total, 41 patients receiving riociguat were included in the study. Of them, 31 had already completed 3 years of treatment and were selected for the following analysis. At baseline, 70.7% of patients were in WHO functional class III or IV. After 3 years of treatment, the WHO functional class significantly improved in all patients. In addition, the median of the 6-minute walk test (6MWT) significantly increased from 394 ± 91 m at baseline to 458 ± 100 m after 3 years of follow-up (*p* = 0.014). The three-year survival rate was 96.7%.

Correspondência: Gisela Martina Bohns Meyer •

Centro de Hipertensão Pulmonar – Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Av. Independência, 75, Centro Histórico.

CEP 90035-074, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: gimeyer@terra.com.br

Artigo recebido em 02/06/2020, revisado em 09/08/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210492>

Conclusion: *In our real-life cohort, most patients with PH treated with riociguat showed stable or improved risk parameters, especially in the 6MWT, at 3 years of follow-up.*

Keywords: *Pulmonary Arterial Hypertension; Hypertension, Pulmonary; Pulmonary Wedge Pressure.*

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição clínica progressiva caracterizada pela elevação da pressão arterial pulmonar média (PAPm) acima de 20 mmHg em repouso¹. Antes da era moderna da terapia para HP, a expectativa de vida média após o diagnóstico era 2,8 anos para adultos com HP². O desenvolvimento e a disponibilidade de novas terapias aumentaram significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência de pacientes com HP.^{3,4}

A HP é classificada em cinco subgrupos clínicos: hipertensão arterial pulmonar (HAP), HP devido a doença cardíaca esquerda, HP devido a doença pulmonar crônica; HP tromboembólica crônica (HPTEC), e HP com mecanismos multifatoriais e/ou pouco claros.³ Essa categorização considera a apresentação clínica similar, achados patológicos, características hemodinâmicas, e estratégia de tratamento.⁵ Especificamente, a HAP (grupo 1) e HPTEC (grupo 4) são caracterizadas como HP pré-capilares, com pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood.¹ Embora a HPTEC tenha origem em um tromboembolismo pulmonar crônico, as doenças HAP e HPTEC apresentam perda e remodelagem obstrutiva do leito vascular pulmonar, resultando em pressão arterial pulmonar elevada e RVP, insuficiência cardíaca direita progressiva e morte.⁶

Além de apresentar semelhanças fisiopatológicas, a HAP e a HPTEC também têm semelhanças no tratamento farmacológico. A endarterectomia pulmonar ainda é o tratamento de escolha para pacientes com HPTEC cirúrgica; entretanto, para aqueles considerados inoperáveis, a evidência científica justificar o início de uma terapia médica e a consideração de angioplastia pulmonar por balão.⁷

O estimulador de guanilato ciclase solúvel (riociguat) tem um modo de ação duplo: 1) estimula diretamente a guanilato ciclase solúvel independentemente do óxido nítrico e 2) aumenta a sensibilidade da guanilato ciclase solúvel ao óxido nítrico.^{8,9} Como se sabe que pacientes com HAP ou HPTEC têm níveis reduzidos de óxido nítrico,¹⁰ esse modo de ação é muito importante para melhorar a dinâmica da vasculatura pulmonar. Estudos anteriores demonstraram que o riociguat melhorou significativamente a capacidade de exercício, bem como desfechos secundários, tais como RVP, classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) e peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal (NT-proBNP) em pacientes com HAP¹¹ e HPTEC.¹² Com base nesses resultados, o riociguat foi aprovado para tratamento de adultos com HAP em monoterapia ou em combinação,⁵ e é o único medicamento aprovado por agências regulatórias americanas, europeias e brasileiras para o tratamento de HPTEC inoperável ou HP residual.^{13,14} Nesse contexto, o

objetivo desse estudo foi descrever dados de vida real do tratamento de pacientes com HP do grupo 1 (HAP) e do grupo 4 (HPTEC) com riociguat no Brasil, medindo parâmetros de avaliação de risco atuais.

Métodos

Seleção dos pacientes

Todos os pacientes com HAP e HPTEC que iniciaram o tratamento com riociguat entre 2010 e 2020 no Centro de Hipertensão Pulmonar, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre foram incluídos e analisados retrospectivamente (Figura 1). Trata-se de um centro de referência para o tratamento da HP que participa dos principais estudos clínicos multicêntricos na região desde 2005. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (número: 30199714.6.0000.5335). O diagnóstico da HP foi confirmado por um cateterismo do coração direito (CCD) em todos os pacientes.

Procedimentos

Características demográficas e clínicas foram coletadas na linha de base, aos 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos de acompanhamento. Esses parâmetros incluíram a determinação da etiologia da HP, classe funcional da OMS, teste da caminhada de seis minutos (TC6M), NT-proBNP, e medições hemodinâmicas.

A linha de base foi definida no momento da estabilidade do medicamento antes de iniciar o tratamento com riociguat. A classe funcional da OMS foi determinada pelo médico atendente em cada visita. O TC6M foi realizado de acordo com as diretrizes da ATS.¹⁵ O CCD foi realizado usando-se um cateter Swan-Ganz. O débito cardíaco foi medido por termodiluição. A sobrevivência foi estabelecida com base em registros médicos eletrônicos.

Análise estatística

A distribuição normal foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal são expressas como médias \pm desvio padrão (DP). Variáveis com distribuição distorcida passaram por transformação logarítmica antes das análises e são apresentadas como medianas (25^o – 75^o percentis).¹⁶ Dados categóricos são expressos como números absolutos e porcentagens.

Características clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas foram comparadas entre os grupos (HAP e HPTEC) por testes t de Student não pareado¹⁶ ou χ^2 , conforme apropriado. As diferenças entre linha de base, aos 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos de acompanhamento foram comparadas pelo teste t de Student pareado. Todas as análises estatísticas foram

realizadas utilizando-se testes de correlação de Pearson. Foram realizadas análises estatísticas usando o software SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL), e os p-valores <0,050 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Um total de 41 pacientes que haviam sido tratados com riociguate se qualificaram para a análise. Entre eles, 31 já tinham concluído 3 anos de tratamento e foram selecionados para a seguinte análise (Figura 1).

As características demográficas e clínicas de linha de base da população do estudo são apresentadas na Tabela 1. Dos 41 pacientes cadastrados neste estudo, 24 pacientes foram classificados como portadores de HAP (grupo 1) e 17 pacientes, como portadores de HPTEC (grupo 4). As etiologias mais comuns da HAP foram idiopáticas (67%). Os pacientes eram predominantemente do sexo feminino (70,7%), com uma idade média no momento do diagnóstico de HP de $42,2 \pm 3,5$ anos. A maioria dos participantes apresentaram manifestações moderadas a graves da doença na linha de base, com 70,7% dos pacientes apresentando classe funcional da OMS III ou IV. No geral, os níveis medianos de NT-proBNP foram 655 pg/ml e a média do TC6M foi de 386 metros. Hemodinamicamente, os pacientes apresentaram uma PAPm de $45,5 \pm 11,7$ mmHg; RVP de $9,8 \pm 1,0$ Wood; índice cardíaco (IC) de $2,7 \pm 0,1$ L/min (Tabela 1). É importante notar que não há diferença entre os grupos de HAP e HPTEC em relação às características analisadas (Tabela 1).

Durante os 3 anos de acompanhamento do paciente, observou-se uma melhoria da capacidade funcional, conforme ilustrado na Figura 2. Durante o acompanhamento, o número de pacientes na classe funcional III diminuiu, e o da classe funcional II aumentou (Figura 2a). Considerando apenas os pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento (n=31), na linha de base, 61% dos pacientes estavam na classe

funcional III e após 3 anos de tratamento com riociguate, 10% dos pacientes continuaram na classe funcional III. Da mesma forma, na linha de base, 32% dos pacientes estavam na classe funcional II e, depois do tratamento, 71% dos pacientes estavam na classe funcional II. Particularmente, o número de pacientes na classe funcional I aumentou de 0, na linha de base, para 5, após 3 anos de tratamento (Figura 2b).

As características clínicas dos 31 pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento estão descritas na Tabela 2. Nossos resultados demonstraram uma melhora significativa de 64 m após 3 anos de tratamento com riociguate em comparação com a linha de base (p= 0,014). Após a estratificação por etiologia de HP, observou-se uma redução de 59 m nos pacientes com HAP (p= 0,045) e de 70 m em pacientes com HPTEC (p= 0,080). Além disso, conforme mostrado na Figura 3, o TC6M melhorou significativamente a 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos, em comparação com os resultados da linha de base. Embora a redução nos níveis de NT-proBNP não seja estatisticamente significativa, pode-se observar uma redução clinicamente importante de 663 pg/ml nos níveis de NT-proBNP após o tratamento com riociguate (Tabela 2 e Figura 4). Ademais, há uma correlação negativa entre o TC6M e os níveis de NT-proBNP após 3 anos de acompanhamento (r= -0,520, p= 0,027). Não se observou nenhuma alteração significativa em PAD ou IC nas aferições de linha de base em comparação com o acompanhamento de 3 anos. De acordo com a estratificação de risco não invasiva francesa, nenhum paciente tinha risco baixo na linha de base e 7 pacientes chegaram ao status de risco baixo após 3 anos de tratamento. Durante o período de acompanhamento, um único paciente (3,2%) morreu devido a causas associadas a HP, e essa morte ocorreu em um paciente com classe funcional III na linha de base.

Além disso, nosso centro também observou os resultados de um subgrupo de 10 pacientes que completaram 10 anos de uso de riociguate. Na mesma linha dos resultados de

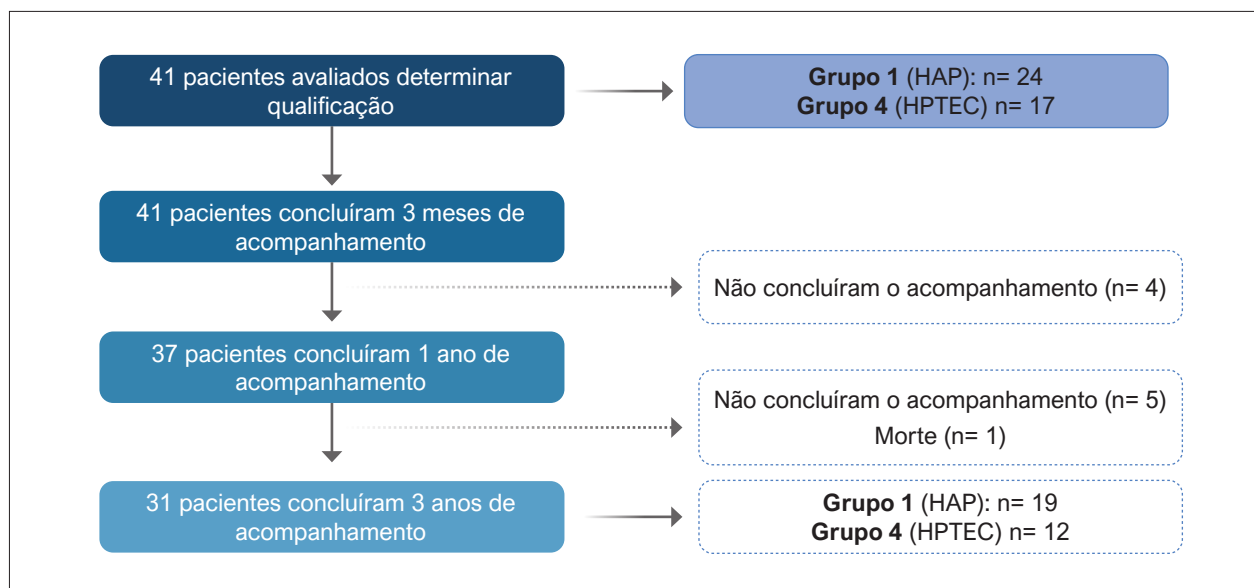


Figura 1 – Fluxograma dos pacientes durante o estudo. HAP: hipertensão arterial pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Tabela 1 – Características de linha de base de pacientes tratados com riociguatate

Características da linha de base	Total (n= 41)	HAP (n= 24)	HPTEC (n= 17)	p-valor*
Sexo, n (% masculino)	12 (29,3)	7 (29,1)	5 (29,4)	0,889
Idade no diagnóstico, anos	42,2 ± 3,5	40,0 ± 4,3	55,7 ± 15,1	0,514
IMC (kg/m²)	27,3 ± 1,5	26,7 ± 4,6	29,0 ± 1,5	0,732
Classificação HAP (n)				
Idiopática	-	16	-	-
Familiar	-	1	-	-
Associada a doença do tecido conjuntivo	-	4	-	-
Associada a doença cardíaca congênita	-	1	-	-
Associada a uso de anorexígeno ou anfetamina	-	1	-	-
Associada a HIV	-	1	-	-
Classe funcional OMS, n (%)				
II	12 (29,3)	7 (29,2)	5 (29,5)	0,087
III	26 (63,4)	17 (70,8)	9 (52,9)	
IV	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (17,6)	
Medicamentos para HP concomitantes, n (%)				
Antagonista do receptor da endotelina	18	14 (77,8)	4 (22,2)	0,080
Prostanoide	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0,999
Anticoagulante	17	10 (58,8)	7 (41,2)	0,999
Diuréticos	15	9 (60,0)	6 (30,0)	0,999
Distância na caminhada de 6 minutos (m)	386,1 ± 99,2	410,4 ± 72,4	346,5 ± 136,5	0,201
NT-proBNP (pg/mL)	655 (127 - 1191)	190 (90 - 1028)	793 (259 - 2554)	0,570
PAP sistólica (mmHg)	81,1 ± 3,0	79,9 ± 18,3	82,9 ± 21,3	0,487
PAP diastólica (mmHg)	36,2 ± 1,7	38,8 ± 11,7	33,8 ± 6,6	0,121
PAPm (mmHg)	45,5 ± 11,7	55,4 ± 13,4	44,6 ± 8,4	0,410
POAP (mmHg)	7,8 ± 0,4	7,3 ± 0,5	9,5 ± 0,3	0,131
RVP	9,8 ± 1,0	11,4 ± 0,8	9,0 ± 0,5	0,211
Índice cardíaco (L/min)	2,7 ± 0,1	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,8	0,921
Débito cardíaco (L/min)	4,9 ± 0,3	4,7 ± 1,3	4,9 ± 0,7	0,778

Os resultados são apresentados como média ± DP, n (%), ou mediana (25^o - 75^o), conforme apropriado. HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; PAPm: pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP: Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; IMC: índice de massa corporal; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PAP: pressão arterial pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; OMS: Organização Mundial de Saúde. *p-valor calculado usando o teste χ^2 ou o Teste t de Student não pareado para comparar com as características da linha de base entre os grupos de HAP e HPTEC, conforme apropriado.

3 anos de acompanhamento, os status clínicos desses pacientes também foram satisfatórios com baixo risco e boa tolerância ao tratamento.

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a detalhar a experiência em vida real de tratamento de HAP e HPTEC com riociguatate por pelo menos 3 anos. Nessa coorte da vida real, demonstrou-se uma melhoria no TC6M e na classe funcional da OMS nos dois grupos, HAP e HPTEC.

O TC6M é uma ferramenta simples para a avaliação da capacidade funcional de exercício, que reflete a

capacidade do indivíduo de desempenhar atividades de rotina. Além disso, os pacientes estão familiarizados com ela⁵ e ela foi o desfecho mais utilizado principalmente em ensaios clínicos de terapias de HP.¹⁷ Entre os testes ergométricos, o TC6M demonstrou ter a melhor capacidade de capturar as alterações na capacidade de exercício além de demonstrar ser um preditor independente de morbidade e mortalidade na HP.¹⁸⁻²⁰

Nossos resultados demonstraram uma melhora significativa de 64 m após 3 anos de tratamento com riociguatate, que está de acordo com os achados de melhorias em TC6M em vários estudos, em ensaios randomizados controlados^{11,12} bem como em estudos de extensão,^{21,22} de rótulo aberto^{23,24} e

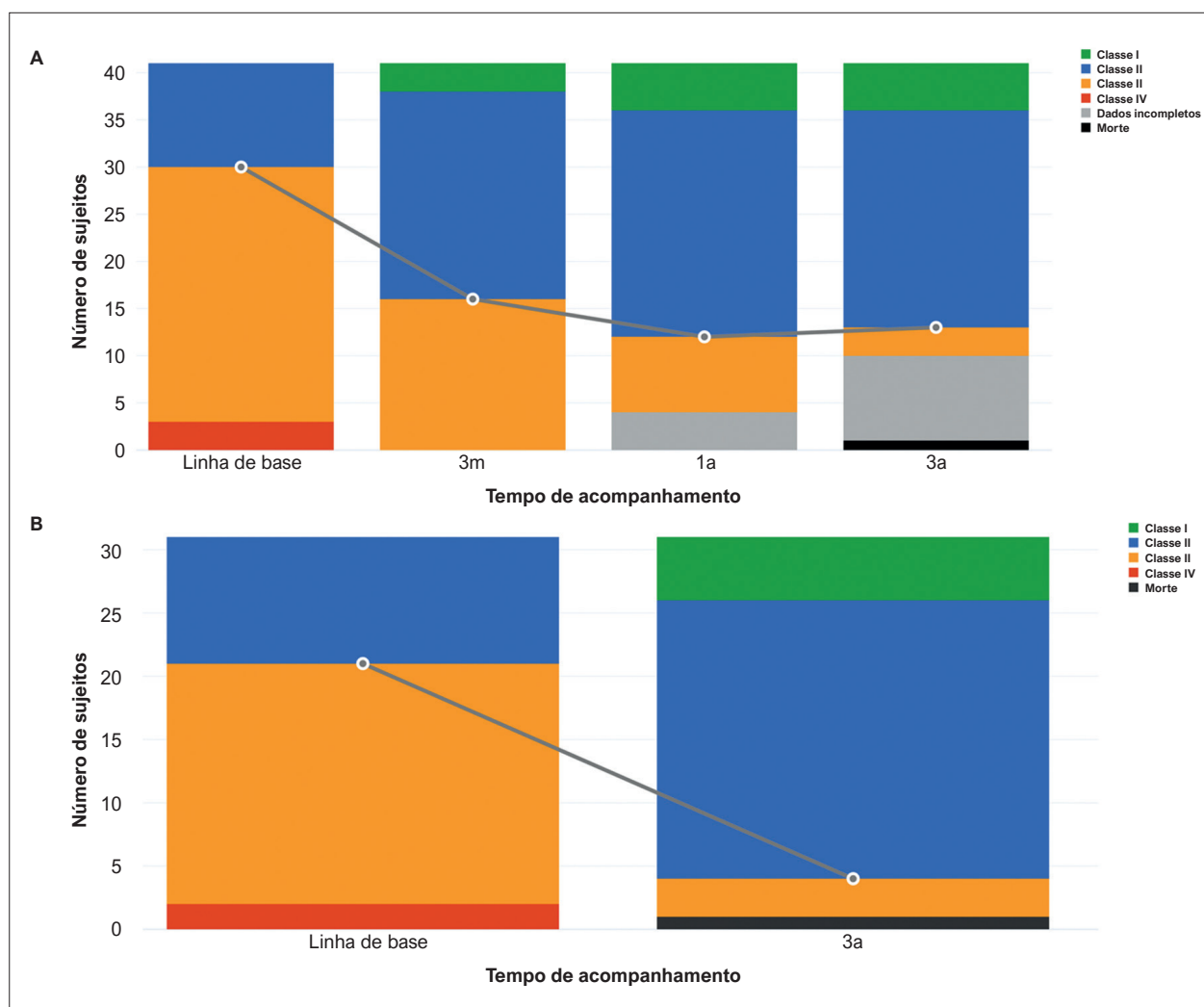


Figura 2 – Alteração ao longo do tempo na classe funcional da OMS para pacientes com hipertensão pulmonar. A) Dados de todos os 41 pacientes na linha de base e nos períodos de acompanhamento. B) Dados de todos os 31 pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento.

Tabela 2 – Alterações em aferições clínicas e laboratoriais após 3 anos de tratamento com riociguate

Característica	Linha de base (n= 31)	3 anos (n= 31)	Δ	p-valor*
PAP sistólica (mmHg)	81,6 ± 16,1	78,2 ± 14,2	-3,4	0,500
PAP diastólica (mmHg)	35,1 ± 5,2	34,2 ± 4,7	-0,9	0,618
PAPm (mmHg)	43,5 ± 9,0	39,6 ± 3,4	-3,9	0,253
POAP (mmHg)	7,3 ± 1,8	9,6 ± 3,1	2,3	0,013
RVP	9,3 ± 3,0	7,9 ± 3,1	-1,4	0,157
Índice cardíaco (L/min)	2,9 ± 0,8	2,7 ± 0,7	-0,2	0,170
Débito cardíaco (L/min)	5,2 ± 1,5	5,0 ± 1,5	-0,2	0,504
Distância na caminhada de 6 minutos (m)	394 ± 91	458 ± 100	64	0,014
NT-proBNP (pg/mL)	793 (145 - 1235)	130 (58 - 980)	-663	0,197

Os resultados são apresentados como média ± DP, ou mediana (25° - 75°), conforme apropriado. PAPm: pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP: Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; PAP: pressão arterial pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar. *p-valor calculado usando o teste t de Student pareado em comparação à linha de base.

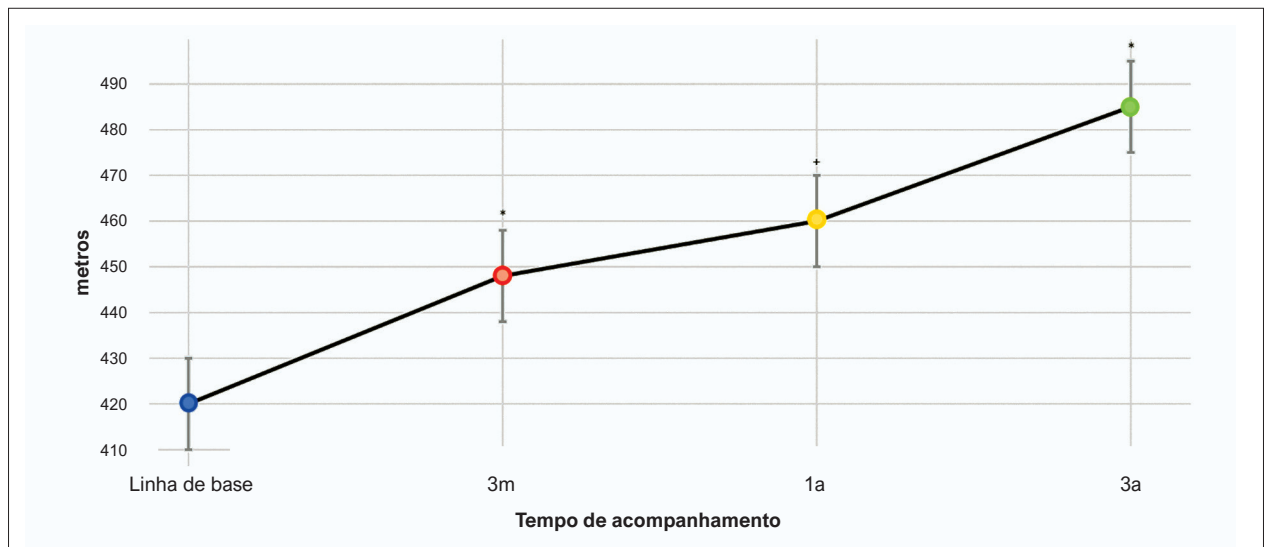


Figura 3 – Alteração ao longo do tempo no teste da caminhada de seis minutos (TC6M) em pacientes com hipertensão pulmonar. *p-valor < 0,05; +p-valor < 0,10; Teste t de Student pareado comparado com a linha de base.

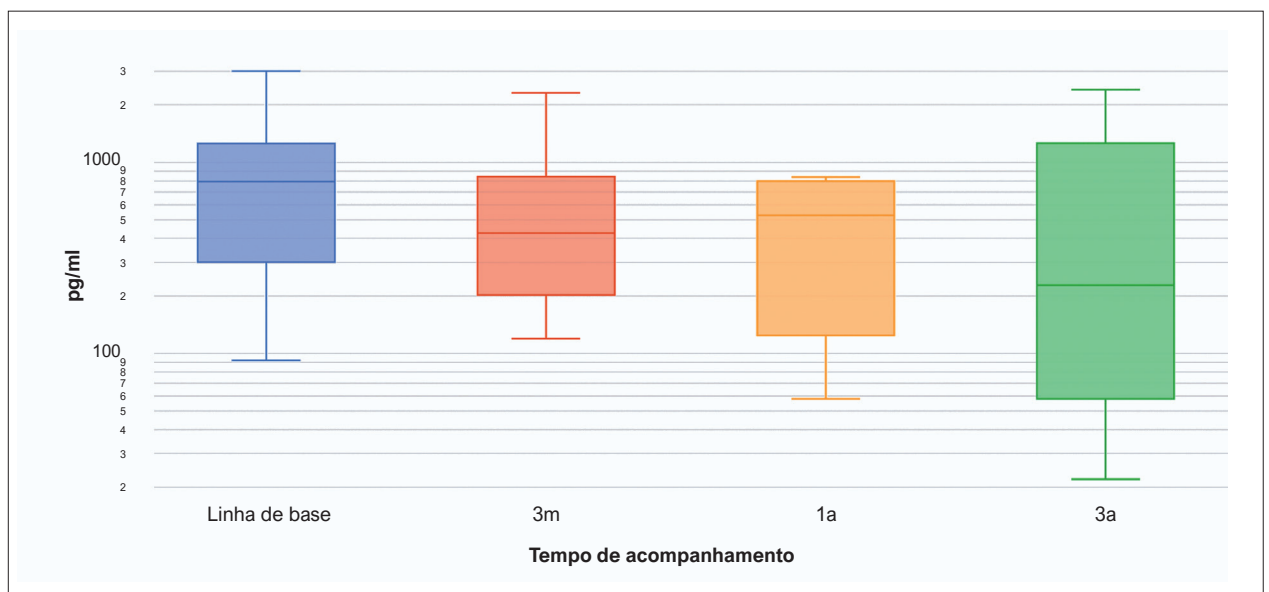


Figura 4 – Alteração ao longo do tempo no fragmento do Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal (NT-proBNP) para pacientes com hipertensão pulmonar.

de vida real.²⁵ Além disso, nossos dados apresentaram um aumento gradual da distância de TC6M, de 3 meses a 3 anos após o início do tratamento, com uma mediana final acima de 440 m, que é considerado um status de baixo risco para os pacientes.⁵

As diretrizes de tratamento de 2015 da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology – ESC*)/Sociedade Europeia Respiratória (*European Respiratory Society – ERS*) recomendam avaliações de risco regulares em pacientes de HAP, para controlar os pacientes com foco no baixo risco.⁵ A avaliação de risco é realizada usando-se uma abordagem multidimensional, mas há versões abreviadas,

tais como o método não invasivo de registro francês, que avalia TC6M, NT-proBNP e classe funcional da OMS.¹⁷ Nesse contexto, também foram identificadas melhorias em NT-proBNP e na classe funcional da OMS em nossos pacientes tratados com riociguate. Além disso, sete pacientes alcançaram o status de baixo risco. Esses resultados enfatizam os benefícios do medicamento para alcançar os objetivos do tratamento e, talvez, reduzir a mortalidade de 1 ano estimada. Relatórios anteriores encontraram melhorias significativas nesses parâmetros^{11,12} e o alcance do escore de baixo risco¹⁷ após o tratamento com riociguate. Nossos dados provavelmente não alcançaram a significância estatística devido ao tamanho pequeno da amostra.

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiramente, devido ao desenho de coorte de vida real de nosso estudo, o número de pacientes em cada visita variou. Segundo, esse é um estudo retrospectivo com uma amostra reduzida. Terceiro, os resultados vêm de um centro único. Portanto, essas limitações devem ser consideradas ao se interpretar os resultados.

Conclusão

Em nossa coorte de vida real, a maioria dos pacientes com HP tratados com riociguat demonstraram parâmetros de risco estáveis ou melhores, especialmente o TC6M, aos 3 anos de acompanhamento. Além disso, nossos dados conseguiram reproduzir os resultados de estudos fundamentais durante nosso acompanhamento.

Agradecimentos

Gabriela Roncato foi funcionária da Bayer SA durante a redação do estudo como ex-pesquisadora do Centro de Hipertensão Pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Spilimbergo FB, Meyer GMB; Obtenção de dados: Spilimbergo FB, Assmann TS, Bellon M; Análise e interpretação dos dados: Spilimbergo

FB, Assmann TS, Puchalski M, Hochegger B, Roncato G, Meyer GMB; Análise estatística: Assmann TS; Obtenção de financiamento: Meyer GMB; Redação do manuscrito: Spilimbergo FB, Assmann TS, Roncato G, Meyer GMB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bellon M, Hoscheidt LM, Caurio CFB, Puchalski M, Hochegger B.

Potencial conflito de interesse

Fernanda Brum Spilimbergo – Honorários de palestra e consultoria: Bayer, Eli Lilly e GSK.

Marcelo Bellon – Honorários de palestra e consultoria: Bayer, Eli Lilly e GSK.

Gabriela Roncato – Funcionária da Bayer

Gisela Martina Bohns Meyer – Honorários de palestra e consultoria: Bayer, Eli Lilly e GSK.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
3. Poch D, Mandel J. Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):49-64. doi: 10.7326/AITC202104200.
4. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An Evaluation of Long-term Survival from Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-56. doi: 10.1378/chest.11-1460.
5. Galè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
6. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the Art and Research Perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
7. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
8. Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, et al. First Acute Haemodynamic Study of Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Riociguat in Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(4):785-92. doi: 10.1183/09031936.00039808.
9. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
10. Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151(2):468-80. doi: 10.1016/j.chest.2016.05.024.
11. Ghofrani HA, Galè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
12. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
13. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Corrêa RA, Gazzana MB, Jardim C, et al. Brazilian Thoracic Society Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. 2020;46(6): e20200204. doi:10.36416/1806-3756/e20200204.
14. Klinger JR, Chakinala MM, Langleben D, Rosenkranz S, Sitbon O. Riociguat: Clinical Research and Evolving Role in Therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2645-62. doi: 10.1111/bcp.14676.
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

16. Winter JCF. Using the Student's t-test with Extremely Small Sample Sizes. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 2013;18(10):1-11. doi: 10.7275/e4r6-dj05.
17. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk Assessment, Prognosis and Guideline Implementation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
18. Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS, Bonnet S, Maltais F, Saey D, et al. Repeatability and Responsiveness of Exercise Tests in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2013;42(2):425-34. doi: 10.1183/09031936.00107012.
19. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise Testing to Predict Outcome in Idiopathic Versus Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1410-9. doi: 10.1183/09031936.00217911.
20. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Inoperable or Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS One*. 2012;7(7):e41603. doi: 10.1371/journal.pone.0041603.
21. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Long-term Extension Study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114.
22. Souza R, Kawut SM. What is New About Rio? *Eur Respir J*. 2015;45(5):1211-3. doi: 10.1183/09031936.00032715.
23. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: Switching to Riociguat in Pulmonary Arterial Hypertension Patients with Inadequate Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016.
24. Frantz RP. REPLACE and the Role of Riociguat in Pulmonary Arterial Hypertension Therapy. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):546-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30567-1.
25. McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, Halank M, Simonneau G, Grünig E, et al. Riociguat in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from an Early Access Study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216. doi: 10.1186/s12890-017-0563-7.

