

Disfunção ventricular esquerda em pacientes com suspeita de hipertensão arterial pulmonar*

Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension

Francisca Gavilanes, José Leonidas Alves Jr, Caio Fernandes, Luis Felipe Lopes Prada, Carlos Viana Poyares Jardim, Luciana Tamie Kato Morinaga, Bruno Arantes Dias, Susana Hoette, Rogerio Souza

Resumo

Objetivo: Avaliar o papel do cateterismo de câmaras cardíacas direitas no diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (HAP). **Métodos:** Entre 2008 e 2013, foram avaliadas as características clínicas, funcionais e hemodinâmicas de todos os pacientes que realizaram cateterismo cardíaco direito por suspeita de HAP em nosso laboratório, depois de afastada a presença de disfunção ventricular esquerda (DVE) grave, de alterações significativas nos testes de função pulmonar ou de resultados de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão compatíveis com tromboembolismo pulmonar crônico. **Resultados:** Durante o período de estudo, 384 pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico. A hipertensão pulmonar (HP) foi confirmada em 302 pacientes (78,6%). A média de idade desses pacientes foi de 48,7 anos. Os pacientes sem HP apresentaram melhor perfil hemodinâmico e menores níveis de peptídeo natriurético do tipo B que aqueles diagnosticados com HP. No entanto, 13,8% dos pacientes sem HP apresentavam-se em classe funcional III/IV do *New York Heart Association*. Dos 218 pacientes que cumpriam os critérios de inclusão, 40 (18,3%) e 178 (81,7%) foram diagnosticados como portadores de HP associada à DVE (HP-DVE) e HAP, respectivamente. O grupo HP-DVE tinha idade significativamente mais avançada que aqueles com HAP ($p < 0,0001$). **Conclusões:** A diferença proporcional entre os grupos HAP e HP-DVE foi bastante significativa, considerando a inexistência de sinais ecocardiográficos sugestivos de DVE importante como parte da investigação que antecedeu o cateterismo. Nossos resultados reforçam o papel fundamental do cateterismo cardíaco no diagnóstico da HAP, ainda mais em faixas etárias mais avançadas, nas quais a prevalência de DVE não diagnosticada através de exames não invasivos é particularmente importante.

Descritores: Hipertensão pulmonar, Cateterismo cardíaco; Disfunção ventricular esquerda.

Abstract

Objective: To evaluate the role of right heart catheterization in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods:** We evaluated clinical, functional, and hemodynamic data from all patients who underwent right heart catheterization because of diagnostic suspicion of PAH—in the absence of severe left ventricular dysfunction (LVD), significant changes in pulmonary function tests, and ventilation/perfusion lung scintigraphy findings consistent with chronic pulmonary thromboembolism—between 2008 and 2013 at our facility. **Results:** During the study period, 384 patients underwent diagnostic cardiac catheterization at our facility. Pulmonary hypertension (PH) was confirmed in 302 patients (78.6%). The mean age of those patients was 48.7 years. The patients without PH showed better hemodynamic profiles and lower levels of B-type natriuretic peptide. Nevertheless, 13.8% of the patients without PH were categorized as New York Heart Association functional class III or IV. Of the 218 patients who met the inclusion criteria, 40 (18.3%) and 178 (81.7%) were diagnosed with PH associated with LVD (PH-LVD) and with PAH, respectively. The patients in the HP-LVD group were significantly older than were those in the PAH group ($p < 0.0001$). **Conclusions:** The proportional difference between the PAH and PH-LVD groups was quite significant, considering the absence of echocardiographic signs suggestive of severe LVD during the pre-catheterization investigation. Our results highlight the fundamental role of cardiac catheterization in the diagnosis of PAH, especially in older patients, in whom the prevalence of LVD that has gone undiagnosed by non-invasive tests is particularly relevant.

Keywords: Hypertension, pulmonary; Cardiac catheterization, Ventricular dysfunction, left.

*Trabalho realizado no Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Rogerio Souza. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, HCFMUSP, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Bloco II, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax: 55 11 3069-5695. E-mail: rogerio.souza@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação: 14/07/14. Aprovado, após revisão: 03/12/14.

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPm) igual ou superior a 25 mmHg, avaliada no repouso, de forma invasiva.⁽¹⁾ Apesar de objetiva, essa condição clínica e hemodinâmica pode ser consequência de inúmeras alterações no sistema cardiorrespiratório. Podem ser a causa primária da elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, alterações primárias dos vasos pulmonares, disfunção cardíaca esquerda, mudanças na relação ventilação/perfusão pulmonares, presença de tromboembolismo pulmonar, alterações inflamatórias das paredes vasculares, entre outros.^(2,3) Cada um desses mecanismos fisiopatológicos acaba por determinar uma situação clínica particular que demanda uma abordagem terapêutica distinta.⁽⁴⁾ Dessa forma, o diagnóstico e a classificação da HP são passos fundamentais para o adequado manejo da mesma. Diretrizes atuais recomendam a classificação baseada na identificação invasiva do componente/mecanismo vascular predominante, assim como na condição clínica de base, que pode estar associada ao desenvolvimento da HP. Definem-se assim cinco grupos – grupo 1: hipertensão arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP decorrente de doenças do coração esquerdo; grupo 3: HP decorrente de hipóxia ou doença do parênquima pulmonar relevante; grupo 4: doença vascular devido à doença tromboembólica crônica; e grupo 5: HP em decorrência de mecanismos multifatoriais e/ou pouco esclarecidos.⁽⁵⁾

Ao longo das últimas décadas, a HAP recebeu particular atenção em decorrência do desenvolvimento de medicações específicas (prostanoides, inibidores da fosfodiesterase V ou antagonistas dos receptores de endotelina),⁽⁶⁾ que resultaram em melhoras do padrão hemodinâmico, da capacidade funcional, da qualidade de vida e da sobrevida.⁽⁷⁻¹¹⁾ Contudo, tal avanço observado no grupo 1 (HAP) não tem paralelo com aquele que talvez seja o grupo mais prevalente dentre todas as formas de HP – o grupo 2 (relacionado à disfunção do coração esquerdo).^(12,13) Até o momento, não existem evidências que justifiquem o uso dos medicamentos desenvolvidos para HAP na HP associada à disfunção ventricular esquerda (DVE); ao contrário, alguns estudos sugerem efeitos deletérios de tais medicações, ressaltando, portanto, a importância na diferenciação adequada desses pacientes.⁽¹⁴⁾

Quando ocorre a suspeita diagnóstica de HP, busca-se inicialmente identificar as potenciais causas relacionadas à elevação pressórica na circulação pulmonar através de exames não invasivos. Dessa forma, antes do diagnóstico definitivo de HP, o paciente realiza uma avaliação clínico-laboratorial e radiológica capaz, em teoria, de descartar as principais causas cardiológicas relacionadas à DVE (via ecocardiograma), doenças parenquimatosas pulmonares (via TC de tórax, prova de função pulmonar e ergoespirometria) ou doença tromboembólica crônica (via cintilografia de inalação/perfusão e angiotomografia de tórax) como potenciais etiologias responsáveis pela HP.⁽¹⁾ Ao final dessa extensa investigação, quando a mesma resulta negativa, tem-se uma população altamente selecionada para o diagnóstico de HAP, uma vez que nenhum outro mecanismo fisiopatológico que não o acometimento arterial pulmonar isolado fora identificado. Ainda assim, faz-se necessária a realização do cateterismo cardíaco direito a fim de confirmar a presença de HP e caracterizar o perfil hemodinâmico dos pacientes.⁽¹⁵⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel discriminatório do cateterismo de câmaras cardíacas direitas no diagnóstico de HAP, em uma população altamente selecionada através de exames não invasivos.

Métodos

Foram incluídos no estudo todos os pacientes encaminhados ao Grupo de Circulação Pulmonar, entre 2008 e 2013, com suspeita diagnóstica de HP que realizaram cateterismo cardíaco direito no Laboratório de Hemodinâmica no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo (SP). Foram excluídos da análise os pacientes com DVE grave (fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 40%); com alteração significativa nos testes de função pulmonar (CPT < 50% do valor predito ou VEF₁ < 30% do valor predito); e aqueles com cintilografia pulmonar de inalação/perfusão nitidamente compatível com tromboembolismo pulmonar crônico. Esses critérios visavam afastar situações clínicas que claramente justificariam a presença de HP significativa; contudo, pacientes que apresentassem alterações menos significativas nos exames iniciais só tinham seu diagnóstico determinado após a análise do

padrão hemodinâmico invasivo em relação às alterações presentes nos exames não invasivos. Na presença de proporcionalidade entre os achados hemodinâmicos e as alterações ventilatórias, o diagnóstico de HP decorrente de hipóxia ou doença do parênquima pulmonar relevante era estabelecido.⁽¹⁶⁾ Por uma característica de nosso grupo, o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar crônico é muitas vezes estabelecido em paralelo à avaliação hemodinâmica invasiva, motivo pelo qual esses casos foram incluídos no número total de casos mas não representam o total de pacientes com essa condição clínica avaliados no período.

O cateterismo cardíaco direito foi realizado preferencialmente através de punção da veia jugular interna direita, com passagem do cateter de artéria pulmonar guiada por radioscopia e pelas curvas de pressão de câmaras cardíacas direitas e da artéria pulmonar, assim como cálculo de débito cardíaco pelo método de termodiluição ou pelo método de Fick, com coleta de gasometria arterial e venosa mista, conforme descrito anteriormente.⁽¹⁵⁾ Todos os dados foram adquiridos digitalmente, havendo ajuste manual da determinação da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ao final da expiração. Dos dados pressóricos, foi calculado o gradiente diastólico pulmonar pela diferença entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a POAP. Foram também coletadas amostras de sangue para a dosagem sérica do *B-type natriuretic peptide* (BNP, peptídeo natriurético do tipo B). O diagnóstico de HP foi definido pelas diretrizes de 2013 do quinto simpósio mundial de HP: grupo 1 – HAP diagnosticada se PAPm \geq 25 mmHg e POAP \leq 15 mmHg – e grupo 2 – HP associada a DVE se PAPm \geq 25 mmHg e POAP $>$ 15 mmHg.^(5,17) Nos casos em que não era possível a obtenção da medida da POAP, o valor da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi utilizada; sua determinação foi feita através de punção de artéria femoral direita e introdução do cateter até o ventrículo esquerdo.

Para a análise estatística, os dados contínuos foram descritos como média e desvio-padrão, enquanto os dados categóricos foram descritos sob a forma de proporção. A normalidade da amostra foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov; os dados referentes às dosagens de BNP não apresentaram distribuição normal, tendo sido realizada a transformação logarítmica

para sua análise. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste t de Student não pareado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Ao todo, 384 cateterismos cardíacos diagnósticos foram realizados no período de observação do estudo (Figura 1). Em 302 pacientes (78,6%), confirmou-se a presença de HP. Esses pacientes apresentavam idades entre 19 e 81 anos, com uma média de 48,7 anos, e uma proporção entre sexo feminino e masculino de 3,3:1,0.

Apesar do achado ecocardiográfico de elevação na pressão sistólica do ventrículo direito, 21,4% dos pacientes não apresentaram HP; esses pacientes apresentaram melhor perfil hemodinâmico e menores níveis de BNP. No entanto, 13,8% desses pacientes apresentavam-se em classe funcional III ou IV (Tabela 1).

Ao final da investigação, dos pacientes com confirmação da presença de HP, foram excluídos da análise 84 pacientes classificados como portadores de HP associada a doenças do parênquima pulmonar, de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo ou de HP associada a mecanismos multifatoriais ou pouco esclarecidos.

Dos 218 pacientes restantes, que apresentavam HP sem evidência de doença cardíaca ou pulmonar significativa, 40 (18,3%) foram diagnosticados como portadores de HP associada a DVE (grupo 2) e 178 (81,7%) como portadores de HAP (grupo 1). A diferença proporcional entre esse dois grupos foi bastante significativa, considerando a inexistência de sinais ecocardiográficos sugestivos de DVE importante como parte da investigação que antecedeu o cateterismo.

Quando se avaliam as diferenças encontradas entre os dois grupos, houve uma diferença estatisticamente significativa no tocante à idade, sendo idades mais avançadas encontradas nos pacientes do grupo 2 ($p < 0,0001$; Tabela 2). Com o aumento da faixa etária, nota-se um aumento da proporção de pacientes diagnosticados como grupo 2 (Figura 2). A apresentação clínica dos dois grupos foi semelhante em termos de classe funcional, capacidade de exercício e nível de débito cardíaco; contudo, maiores níveis de BNP, menores níveis de PAPm e, conseqüentemente, de resistência vascular pulmonar, foram constatados nos pacientes do grupo 2. Como esperado,

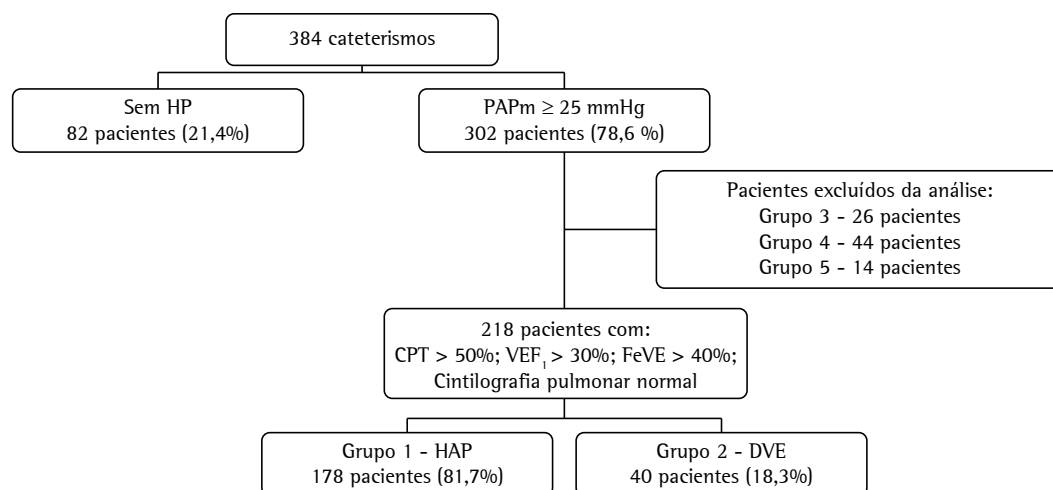


Figura 1 - Fluxograma de avaliação dos pacientes. HP: hipertensão pulmonar, PAPm: pressão média de artéria pulmonar; FeVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAP: hipertensão arterial pulmonar; e DVE: disfunção ventricular esquerda.

Tabela 1 - Características clínicas e hemodinâmicas entre pacientes diagnosticados com hipertensão pulmonar e sem hipertensão pulmonar.^a

Características	Grupos		p
	Sem HP (n = 82)	Com HP (n = 218)	
Idade, anos	50,3 ± 14,8	48,7 ± 16,0	0,195
Sexo, F/M	3,5/1,0	3,3/1,0	1,0
IMC, kg/m ²	24,8 ± 4,7	26,3 ± 5,6	0,03
CF III/IV, % pacientes	13,8	50,0	< 0,001
Hemodinâmica			
PAPm, mmHg	18,0 ± 3,3	49,7 ± 18,2	< 0,001
PAD, mmHg	8,0 ± 4,0	11,21 ± 5,7	< 0,001
POAP, mmHg	11,0 ± 3,0	13,5 ± 6,6	< 0,001
DC, L/min	5,52 ± 2,08	4,49 ± 1,55	0,118
IC, L · min · m ²	3,3 ± 1,2	2,6 ± 0,8	< 0,001
RVP, UI	1,57 ± 0,99	9,40 ± 6,20	< 0,001
CAP, mL/mmHg	5,10 ± 3,20	1,50 ± 1,08	< 0,001
BNP, pg/mL	98,0 ± 192,0	229,0 ± 311,9	< 0,001

HP: hipertensão pulmonar; IMC: índice de massa corpórea; CF: classe funcional *New York Heart Association*; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; PAD: pressão do átrio direito; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar, CAP: complacência arterial pulmonar, e BNP: peptídeo natriurético do tipo B. ^aDados expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

pacientes do grupo 2 demonstraram maiores níveis de POAP e menores níveis de gradiente diastólico pulmonar (Tabela 2).

Discussão

O presente estudo demonstrou que, mesmo em uma população altamente selecionada para o diagnóstico de HAP, a avaliação hemodinâmica invasiva é fundamental para descartar a presença de DVE, até então insuspeita por outros métodos

não invasivos disponíveis. Esse dado é ainda mais significativo em pacientes idosos que, apesar de características clínicas similares aos do grupo 1 (HAP), apresentam maior prevalência de HP associada a DVE.

Do total de pacientes encaminhados para a realização de cateterismo cardíaco direito devido a suspeita ecocardiográfica de HP, 21,4% não tiveram o seu diagnóstico confirmado. Tal dado é compatível com o apresentado em um estudo unicêntrico britânico, que mostrou uma

proporção de 14% dos pacientes sem HP após suspeita ecocardiográfica.⁽¹⁸⁾ Essa proporção, embora bastante significativa, pode aumentar ainda mais em situações clínicas mais específicas.

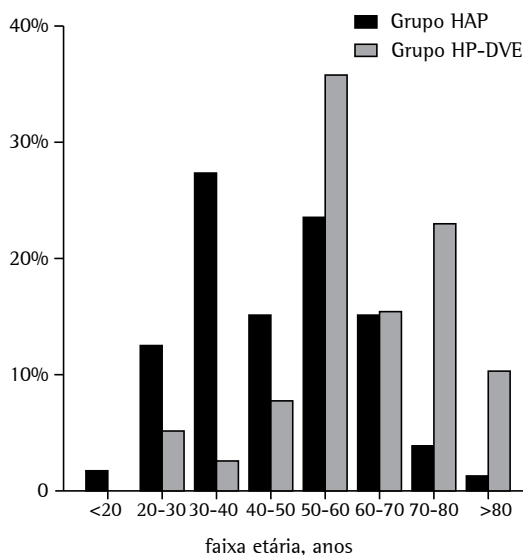


Figura 2 – Distribuição dos diagnósticos de hipertensão pulmonar dos grupos hipertensão arterial pulmonar (HAP) e hipertensão pulmonar associada à disfunção ventricular esquerda (HP-DVE), de acordo com a faixa etária.

Em situações de alto débito, como na anemia falciforme, a análise ecocardiográfica pode chegar a 75% de resultados falso-positivos para a presença de HP, quando comparada com a avaliação hemodinâmica invasiva, tornando ainda mais evidente o papel do cateterismo cardíaco direito na confirmação diagnóstica da HP.^(19,20) Ainda vale notar que 14% dos pacientes sem HP encontravam-se em classe funcional III/IV, ressaltando não apenas o cuidado necessário na interpretação do exame ecocardiográfico realizado durante a avaliação de dispneia, mas também a necessidade de aprofundar a avaliação de dispneia nesses pacientes.

A proporção de pacientes com diagnóstico de HP associada a DVE identificada apenas após a realização do cateterismo cardíaco direito, mesmo após extensa investigação não invasiva, foi bastante significativa (18,3%). Esse dado ressalta o papel discriminativo da avaliação hemodinâmica, especialmente em pacientes com idade mais avançada. Pacientes acima de 70 anos, por exemplo, apresentaram uma proporção de HP associada a DVE mais de quatro vezes maior do que de HAP (Figura 1). Tal fato tem implicações prognósticas e terapêuticas bastante relevantes.

Tabela 2 – Características clínicas e hemodinâmicas entre pacientes diagnosticados com hipertensão arterial pulmonar e com hipertensão pulmonar associada à disfunção ventricular esquerda.^a

Características	Grupos		p
	HAP (n = 178)	HP-DVE (n = 40)	
Idade, anos	46 ± 15	61,2 ± 14,5	< 0,001
Sexo, F/M	3,34/1,00	4/1	0,835
IMC, kg/m ²	26,0 ± 5,5	27,9 ± 5,8	0,06
CF III/IV, % pacientes	46,0	47,5	0,86
Hemodinâmica			
PAPm, mmHg	53,0 ± 18,0	38,1 ± 12,0	< 0,001
PAD, mmHg	10,4 ± 5,4	14,3 ± 5,9	0,001
POAP, mmHg	11,3 ± 4,3	22,8 ± 6,6	< 0,001
GDP, mmHg	24,8 ± 14,0	4,1 ± 9,6	< 0,001
DC, L/min	4,4 ± 1,5	4,6 ± 1,7	0,637
IC, L · min · m ²	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,9	0,88
FC, bpm	81 ± 14	73 ± 10	0,001
RVP, UI	10,49 ± 6,00	4,40 ± 3,85	< 0,001
CAP, mL/mmHg	1,4 ± 0,9	2,3 ± 1,3	0,001
BNP, pg/mL	208 ± 292	345 ± 378	0,004

HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP-DVE: hipertensão pulmonar associada à disfunção ventricular esquerda; IMC: índice de massa corpórea; CF: classe funcional *New York Heart Association*; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; PAD: pressão do átrio direito; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; GDP: gradiente diastólico pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar, CAP: complacência arterial pulmonar, e BNP: peptídeo natriurético do tipo B. ^aDados expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

Além da diferença significativa da idade entre os grupos HAP e HP-DVE, os pacientes com DVE apresentam melhor perfil hemodinâmico, apesar de apresentarem a mesma proporção de pacientes em classe funcional III/IV. O registro de pacientes incidentes do Reino Unido, incluindo apenas pacientes com HAP, evidenciou que pacientes acima de 50 anos de idade apresentavam melhor perfil hemodinâmico, apesar de capacidade funcional pior, tendo tais características sido atribuídas à maior prevalência de comorbidades no grupo mais velho.⁽¹⁸⁾

Achados ecocardiográficos, como aumento de átrio esquerdo, refluxo mitral anormal e hipertrofia ventricular esquerda podem sugerir um diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou de outras condições, tais como pericardite constrictiva e cardiopatia restritiva/infiltrativa, que podem levar ao desenvolvimento de HP.⁽²¹⁾ Entretanto, a ausência desse perfil ecocardiográfico não afasta a presença de DVE como causa da HP; daí a relevância de nossos achados.

A obtenção de uma POAP confiável pode ser particularmente difícil em pacientes com HP. Não apenas isso, o tempo até a estabilização da POAP pode variar segundo a condição fisiopatológica basal⁽²²⁾; portanto, particular atenção à técnica de medida deve ser tomada para se obter a melhor curva possível.⁽²³⁾ Em nosso estudo, embora em poucos pacientes, a determinação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi realizada sempre que a obtenção da POAP não foi possível de forma adequada, garantindo assim a acurácia na discriminação entre os grupos de interesse.

Atualmente, acredita-se que a DVE seja a causa mais frequente de HP. A HP pode estar presente em até 25% da população com disfunção cardíaca com fração de ejeção preservada; por outro lado, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, até dois terços dos pacientes chegam a desenvolver HP.⁽²⁴⁾ A HP associada a DVE pode ser, portanto, resultado de diferentes condições clínicas que levam a um aumento passivo das pressões arteriais pulmonares pela transmissão retrograda da pressão atrial esquerda elevada. Contudo, vale ressaltar que a hipertensão venosa crônica pode também induzir anormalidades na função do endotélio arterial pulmonar e na regulação positiva de neuro-hormônios, citocinas e outros mediadores da vasorreatividade vascular, que,

em certas circunstâncias, levará a remodelação vascular, como na HAP.⁽²¹⁾ Nesses casos, pode-se desenvolver HP pós-capilar com componente pré-capilar associado,⁽¹⁴⁾ o que denota um pior prognóstico.⁽²⁵⁾

Convém destacar que o fato de nosso estudo ter sido realizado em um único centro de referência é uma limitação para a extrapolação dos resultados. Além disso, o desenho inicial não previu a coleta de dados relacionados à presença de comorbidades ou ainda de outras variáveis ecocardiográficas, limitando a análise de outros potenciais marcadores da presença de DVE. Contudo, o número de pacientes novos diagnosticados no período de estudo torna nossos achados comparáveis aos resultados de outros registros internacionais recentemente publicados.^(18,26,27)

Em conclusão, em uma população em que há suspeita de HAP, a avaliação hemodinâmica invasiva é fundamental para o correto diagnóstico, particularmente em faixas etárias mais avançadas, quando aumenta significativamente a prevalência de DVE. Além disso, enfatiza-se o cuidado necessário na interpretação dos achados ecocardiográficos sugestivos de HP, dada a proporção significativa de pacientes com resultados falso-positivos em relação à presença de HP ao cateterismo cardíaco direito.

Referências

1. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
2. Polonio IB, Acencio MM, Pazetti R, Almeida FM, Canzian M, Silva BS, et al. Comparison of two experimental models of pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2012;38:452-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400007>
3. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.009>
4. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000600018>
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
6. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous

- epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-301. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>
8. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394-403. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp022>
 9. Humbert M, Souza R, Galiè N, McLaughlin V, Simonneau G, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):267-70. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00005312>
 10. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
 11. Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, et al. Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(6):907-11. <http://dx.doi.org/10.1185/030079905X46232>
 12. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(11):648-59. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.144>
 13. Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):338-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00004612>
 14. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D100-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033>
 15. Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol.* 2005;43(3):143-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2005.05.004>
 16. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S85-96.
 17. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493-537. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
 18. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identified at a REFerral centre. *Eur Respir J.* 2012;39(4):945-55. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00078411>
 19. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012;39(1):112-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00134410>
 20. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365(1):44-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005565>
 21. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin.* 2012;8(3):447-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2012.04.009>
 22. Souza R, Amato MB, Demarzo SE, Deheinzeln D, Barbas CS, Schettino GP, et al. Pulmonary capillary pressure in pulmonary hypertension. *Crit Care.* 2005;9(2):R132-8. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3038>
 23. Oliveira RK, Ferreira EV, Ramos RP, Messina CM, Kapins CE, Silva CM, et al. Usefulness of pulmonary capillary wedge pressure as a correlate of left ventricular filling pressures in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(2):157-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.10.008>
 24. Schmeisser A, Schroetter H, Braun-Dulleaus RC. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(3):131-51. <http://dx.doi.org/10.1177/1753944713477518>
 25. Adir Y, Amir O. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(5):665-80. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1356490>
 26. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>
 27. Alves JL Jr, Gavalanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest.* 2014 Oct 9. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1036>

Sobre os autores

Francisca Gavalanes

Doutoranda. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

José Leonidas Alves Jr

Médico. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Caio Fernandes

Médico Assistente Doutor. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Luis Felipe Lopes Prada

Médico. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Viana Poyares Jardim

Médico Assistente Doutor. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Luciana Tamie Kato Morinaga

Médica. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Bruno Arantes Dias

Médico Assistente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Susana Hoette

Médica Assistente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Rogério Souza

Professor Livre-Docente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.