

Artigo

Definição e Classificação da Hipertensão Pulmonar Pulmonary Hypertension – Definition and classification

Carlos Jardim¹, Luis Felipe Prada¹, Rogerio Souza¹

Resumo

A hipertensão pulmonar apresentou desenvolvimento bastante significativo nas últimas duas décadas, devido ao maior conhecimento fisiopatológico de suas mais diversas formas. Espelhando esse desenvolvimento, houve evolução da definição assim como do sistema de classificação da hipertensão pulmonar que divide os pacientes em 5 grupos distintos: hipertensão arterial pulmonar (HAP); Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo; Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia; Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos. A classificação adequada dos pacientes é a base para a instituição terapêutica apropriada, particularmente considerando que a evidência atual que sustenta o uso das medicações disponíveis principalmente na doença arterial pulmonar. Sua adoção reforça a necessidade de avaliação diagnóstica abrangente em todos os casos de hipertensão pulmonar.

Descritores: hipertensão pulmonar, definição, classificação

Abstract

Pulmonary hypertension showed significant development in the last two decades due to higher pathophysiological knowledge of its various forms. Mirroring these developments, there was evolution of the definition as well as pulmonary hypertension classification system that divides patients into five groups: pulmonary arterial hypertension (PAH); Pulmonary hypertension caused by left heart diseases; Pulmonary hypertension caused by pulmonary disease and / or hypoxia; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary hypertension with multifactorial mechanisms or unclear. The appropriate classification of patients is the basis for appropriate therapeutic institution particularly since the current evidence supporting the use of drugs available mainly in the lung artery disease. Its adoption reinforces the need for comprehensive diagnostic evaluation in all cases of pulmonary hypertension.

Key words: Pulmonary hypertension; definition; classification

1. Unidade de Circulação Pulmonar – Disciplina de Pneumologia – Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da USP

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Rogerio Souza - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44 – 5º andar – Bl II - 054003-000 Sao Paulo – Brasil

Email: souza.rogerio@me.com

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é a consequência hemodinâmica comum a várias etiologias e diversos mecanismos que determinam o aumento dos níveis pressóricos no território vascular pulmonar¹. O valor normal da pressão da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) em repouso é 14 ± 3 mmHg, sendo caracterizada a presença de HP quando a mesma se encontra maior ou igual a 25mmHg.

Ao longo dos últimos anos, houve intenso debate sobre o significado de elevações limítrofes da pressão da artéria pulmonar (PAPm entre 20 e 25mmHg). Até o momento não existe evidência suficiente para considerar esse achado como representativo de doença; contudo, em determinadas situações clínicas, como particularmente na esclerose sistêmica, a presença de PAPm entre 20 e 25 mmHg representa um risco significativamente maior de desenvolvimento de HP no futuro próximo². Conclui-se, portanto, que esse achado de elevações limítrofes de PAPm não deve ser indicativo de tratamento, mas sim de seguimento mais estrito do paciente ao longo dos próximos anos.

Do ponto de vista da circulação pulmonar, existem dois compartimentos que estão ligados à gênese de qualquer caso de HP: o pré e o pós-capilar. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) fisiologicamente é próxima à pressão de relaxamento do ventrículo; valores de POAP >15mmHg sugerem aumento da pressão de relaxamento de VE, caracterizando portanto presença de potencial doença cardíaca esquerda elevando as pressões inicialmente no compartimento pós-capilar³. Já valores normais da POAP, na presença de HP, caracterizam o acometimento do território vascular pré-capilar. Essa caracterização de qual compartimento circulatório é predominantemente acometido é uma das bases da classificação atual da HP⁴.

Ao longo das últimas décadas, o conhecimento sobre a fisiopatologia e o comportamento clínico da hipertensão pulmonar avançou

consideravelmente⁵. Em paralelo, houve o desenvolvimento de um sistema de classificação que em muito difere da classificação oriunda do primeiro simpósio mundial de hipertensão pulmonar, ocorrido em Nice, França, em 1973. Esse primeiro sistema de classificação, dividia os pacientes como portadores de hipertensão pulmonar primária ou secundária, de acordo com a existência ou não de uma condição clínica de base que fosse responsável pelo desenvolvimento de HP. Na medida que mais condições clínicas predisponentes foram sendo identificadas, tal sistema se mostrou insuficiente para o adequado manejo dos pacientes. Foi durante o segundo simpósio mundial de hipertensão pulmonar, em 1998, que a base do sistema atual de classificação foi estabelecida, agrupando pacientes que apresentem semelhanças anatomopatológicas, de perfil hemodinâmico e de manejo terapêutico em cinco diferentes grupos: hipertensão arterial pulmonar (HAP); Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo; Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia; Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos (Tabela 1)⁴.

Tabela 1. Classificação da Hipertensão Pulmonar de acordo com o último simpósio mundial - Nice, 2013

CLASSIFICAÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR, Nice 2013
1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditária
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.3 HAP induzida por drogas e toxinas
1.4 HAP associada
1.4.1 doenças do tecido conectivo
1.4.2 infecção por HIV
1.4.3 hipertensão portal
1.4.4 doença cardíaca congênita
1.4.5 esquistossomose
1¹. Doença pulmonar veno-oclusiva e Hemangiomatose capilar pulmonar
1¹¹. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo
2.1 disfunção sistólica
2.2 disfunção diastólica
2.3 doença valvar
2.4 outras doenças congênitas que levam a disfunção cardíaca primária
3. Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia
3.1 DPOC
3.2 doença intersticial pulmonar
3.3 outras doenças de padrão misto (restritivo e obstrutivo)
3.4 desordens respiratórias do sono
3.5 doenças que cursam com hipoventilação alveolar
3.6 exposição crônica a grandes altitudes
3.7 doenças do desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos
5.1 alterações hematológicas: anemias crônicas hemolíticas, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
5.3 distúrbios metabólicos: tireoidopatias, doenças de depósito
5.4 outros: embolização tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica e hipertensão pulmonar segmentar.

1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

A HAP engloba um conjunto de situações clínicas caracterizadas pelo acometimento predominante do compartimento pré-capilar, portanto caracterizada pela presença de POAP < ou = a 15 mmHg, na ausência de doença pulmonar ou tromboembólica crônica.

1.1 HAP Idiopática

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é definida por um caso esporádico, sem qualquer antecedente familiar ou fatores de risco associados; é, portanto, um diagnóstico de exclusão, só possível após extensa investigação diagnóstica.⁴

1.2 HAP Hereditária

Anteriormente conhecida por HAP familiar, a HAP hereditária é definida pela presença de clara herança familiar ou ainda pela identificação de mutações genéticas, mesmo sem antecedente familiar identificado.

O mais importante dos genes relacionados ao desenvolvimento da HAP, presente em aproximadamente 80% dos casos familiares, é o BMPR-2 (*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*). Além dele, outras mutações foram bem caracterizadas quanto a sua associação com o desenvolvimento de HAP: ALK1, endoglin, Smad9, CAV1 e KCNK3. Ainda assim, é importante ressaltar que em uma proporção significativa de casos familiares ainda não se identifica o gene associado.

1.3 HAP induzida por drogas e toxinas

Além da predisposição genética, uma série de drogas e toxinas foram reconhecidas ao longo dos anos como fatores de risco para o desenvolvimento de HAP⁵. Os inibidores de apetite derivados do aminorex ou da fenfluramina caracterizam a principal classe de medicamentos associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar⁷. Embora essas medicações tenham sido retiradas de circulação, outros medicamentos com potencial associação ainda são utilizados rotineiramente, como por exemplo o dasatinib, inibidor de tirosino-quinase utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica. Na presença de exposição prévia a essas substâncias com potencial associação com HP, deve-se considerar essa hipótese diagnóstica quando da existência de sintomas.

1.4 HAP associada a doenças sistêmicas

1.4.1 HAP associada a doenças do tecido conectivo

A esclerose sistêmica, o lúpus eritematoso sistêmico e a doença mista são as doenças do tecido conectivo que têm maior prevalência de HP como uma de suas complicações crônicas, sendo a esclerose sistêmica a que apresenta maior taxa de ocorrência, em torno de 7 a 12%⁸. Além disso, a relevância deste particular subgrupo

de HAP está ligada à sobrevida; o prognóstico dos pacientes com hipertensão pulmonar associada a esclerose sistêmica é pior, com mortalidade em 1 ano de cerca 30% contra 15% da forma idiopática.^{9, 10}. Considerando-se a prevalência e a mortalidade associada, a adoção de programas de rastreamento de HP em pacientes com doenças do tecido conectivo se faz necessária a fim de realizar o diagnóstico o mais precoce possível, visando melhorar o desfecho desses pacientes¹¹.

São vários os mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de HP em pacientes com esclerose sistêmica; além da vasculopatia pulmonar isolada, a HP pode ser decorrente de intersticiopatia, disfunção diastólica de ventrículo esquerdo e até mesmo acometimento direto do coração¹². Isto faz com que a avaliação global do paciente com esclerose sistêmica seja de particular importância para a classificação adequada e consequente abordagem terapêutica.

1.4.2 HAP associado a infecção por HIV

Pacientes com HIV compõem um outro subgrupo com risco aumentado para o desenvolvimento de HAP. A prevalência de HAP neste grupo é estimada em 0,5%, com características clínicas e hemodinâmicas muito similares à HAP idiopática^{13, 14}. O prognóstico da HAP associada ao HIV melhorou de forma significativa ao longo dos últimos anos; com sobrevida em 1 e 3 anos de 93 e 75%, respectivamente, de acordo com o registro norte-americano¹⁵.

1.4.3 Hipertensão porto-pulmonar (HPoP)

Esse tipo de HAP está associado com a presença de pressão aumentada no sistema portal, independente da gravidade da doença hepática de base. Em pacientes com hipertensão portal, há uma incidência de 2 a 6% de HPoP^{16, 17}. A avaliação hemodinâmica é particularmente importante, uma vez que em decorrência da hepatopatia podem existir outros mecanismos associados ao aumento da pressão no sistema vascular pulmonar, como por exemplo o estado hiperdinâmico associado a elevação da pressão de oclusão da artéria pulmonar e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. A HPoP tem particular relevância para o transplante hepático, uma vez que sua presença aumenta consideravelmente a mortalidade do procedimento¹⁶. De forma geral, o prognóstico da HPoP é pior que o da forma idiopática, com uma sobrevida em 3 anos de 40%¹⁷.

1.4.4 HAP associada a doença cardíaca congênita

Devido à melhora no manejo das doenças cardíacas congênitas, mais crianças sobrevivem à idade adulta e cerca de 10% delas desenvolvem HAP¹⁸. De acordo com o último simpósio mundial, os pacientes com HAP associada a doença cardíaca congênita, excetuando-se aqui os de-

feitos cardíacos complexos, devem ser classificados em 4 subgrupos (tabela 2) a fim de facilitar as decisões terapêuticas. Faltam ainda critérios objetivos que definam operabilidade nesses pacientes, de tal forma que as condutas devem ser definidas com base em avaliação extensa e multidisciplinar⁴.

1.4.5 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença infecciosa que acomete mais de 200 milhões de pessoas no mundo. A HAP é uma de suas complicações crônicas mais graves, acometendo cerca de 4,6% dos pacientes que apresentam doença hepato-esplênica¹⁹. A HAP associada a esquistossomose guarda muitas semelhanças com outras formas de HAP, tanto em sua apresentação, quanto nos achados anatomopatológicos^{20,21}, quanto na resposta terapêutica²². O prognóstico, contudo, parece ser melhor que o da forma idiopática, com uma sobrevida em 3 anos de 85%²⁰.

1' Doença pulmonar veno-oclusiva e Hemangiomatose capilar pulmonar

Aparentemente espectros de uma mesma doença, essas duas formas de HAP possuem semelhanças com outras formas de HAP, como: a apresentação clínica; a presença de fatores de risco comuns (esclerose sistêmica, HIV, uso de anorexígenos); ocorrência familiar; além da identificação de mutação do BMP2^{23, 24}. Contudo apresentam também diferenças marcantes, como a apresentação radiológica mas principalmente a resposta terapêutica e o prognóstico, motivo pelo qual constitui uma subclassificação a parte. Os pacientes têm desfechos clínicos piores que os com outras formas de HAP, com prognóstico mais reservado²⁴.

1'' Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido

Essa é uma forma bastante específica que por ter mais diferenças que semelhanças com as demais formas de HAP, foi deixada a parte do grupo 1⁴.

2. Hipertensão Pulmonar Causada por Doenças do Coração Esquerdo

Talvez a forma mais frequente dentre as hipertensões pulmonares²⁵, neste subgrupo, a PAPm se eleva devido à alteração valvar e/ou ventricular esquerda com consequente aumento retrógrado da pressão do átrio esquerdo e, por fim, das pressões na circulação pulmonar. Nessa situação, a resistência vascular pulmonar tende a ser normal, sem alteração do gradiente transpulmonar (diferença entre a PAPm e a pressão de oclusão da arté-

Tabela 2. HAP associada a doença cardíaca congênita

<p>1. Síndrome de Eisenmenger: inclui todos os defeitos intra ou extra cardíacos com shunt sistêmico-pulmonar após progressiva elevação da RVP e inversão da direção do shunt ou shunt bidirecional.</p> <p>2. Shunt esquerdo-direito: apesar de defeitos moderados a grandes e haver shunt sistêmico-pulmonar, a elevação da RVP não é importante o suficiente para desenvolver a síndrome de Eisenmenger. Neste subgrupo, a correção cirúrgica deve sempre ser considerada, subdividindo os pacientes de acordo com a avaliação final em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - operável - não operável <p>3. HAP coincidente com cardiopatia congênita: defeitos cardíacos de menor repercussão, considerados insuficientes para a gênese da hipertensão pulmonar. Quadro clínico semelhante a HAP idiopática e a correção desse defeito está contraindicada com o risco de piora clínica importante.</p> <p>4. HAP pós-operatória: doença que pode se desenvolver imediatamente após a correção cirúrgica do defeito ou evoluir com meses e anos.</p>
--

ria pulmonar) ou do gradiente entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar. Até o momento, nenhum dos tratamentos disponíveis para HAP se mostrou eficaz na hipertensão pulmonar associada a disfunção cardíaca esquerda, ressaltando a diferente fisiopatologia dessa forma particular de hipertensão pulmonar. Além disso, reforça-se a necessidade de aprofundar pesquisas específicas nessa área, dada a prevalência do quadro. A adequada caracterização hemodinâmica destes pacientes, assim como o controle otimizado da condição de base são imprescindíveis antes que qualquer outra consideração terapêutica seja considerada²⁶.

3. Hipertensão Pulmonar Causada por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia

São classificados neste grupo os pacientes em que a hipertensão pulmonar tenha relação direta com uma doença do sistema respiratório, incluindo-se, portanto, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a doença intersticial pulmonar, doenças respiratórias relacionadas ao sono, hipoventilação alveolar, exposição crônica a altas altitudes (baixas pressões parciais de oxigênio), fibrose cística, bronquiectasias crônicas em mais recentemente, a presença combinada de fibrose-enfisema (doença com componente obstrutivo e restritivo), subgrupo particularmente importante, embora raro, porque até 50% dos pacientes desenvolvem hipertensão pulmonar. Da mesma forma que no grupo 2, não há evidência que o uso das medicações específicas para HAP tenham efeito significativo neste grupo, sendo indicado o controle mais estrito da doença pulmonar, como base do tratamento²⁷.

4. Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

Até 4% dos pacientes que tiveram um tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo pode desenvolver tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo²⁸. Feita a suspeita ou confirmação diagnóstica de tromboembolismo

pulmonar crônico, os pacientes devem ser referenciados para centros de referência, a fim de se avaliar a possibilidade de realização de tromboendarterectomia, procedimento cirúrgico considerado curativo na grande maioria destes casos, constituindo a primeira linha de tratamento para essa forma de hipertensão pulmonar. Pacientes em que a cirurgia não for possível ou ainda que permaneça com algum grau de hipertensão pulmonar após a mesma são candidatos ao tratamento clínico²⁹.

5. Hipertensão Pulmonar com Mecanismos Multifatoriais ou Não Esclarecidos

Esse grupo é constituído por formas de hipertensão pulmonar em decorrência de etiologias multifatoriais ou não esclarecidas. A característica básica desse grupo é que as etiologias têm mecanismos de desenvolvimento da hipertensão pulmonar diferentes dos da HAPi. Estão incluídas neste grupo as doenças hematológicas, a sarcoidose, a mediastinite fibrosante, a histiocitose de células de Langerhans, entre outros

Em conclusão, a classificação atual da hipertensão pulmonar reflete o avanço no conhecimento desta situação clínica vivenciado nas últimas décadas. Permite a realização de inúmeros ensaios clínicos, acelerando o desenvolvimento do arsenal terapêutico ora existente, sendo ainda um sistema suficientemente robusto para nortear o tratamento da hipertensão pulmonar após uma abordagem diagnóstica abrangente.

Referências

1. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: An update. *J Bras Pneumol*. 2010;36:795-811
2. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1074-1084
3. Gavilanes F, Jr JL, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, Dias BA, Hoette S, Souza R. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2014;40:609-616
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:D34-41
5. Souza R, Jardim C. Trends in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2009;18:7-12
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:S43-54

7. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Parent F, Herve P, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: Report of 109 cases. *The European respiratory journal*. 2008;31:343-348
8. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A french nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-3800
9. 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, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-163
10. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940-1946
11. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3522-3530
12. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, Karvounis H, Dimitroula H, Koliakos G, Karamitsos T, Parcharidou D, Settas L. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography: Relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *The Journal of rheumatology*. 2010;37:993-999
13. Degano B, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and hiv infection. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2009;30:440-447
14. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delraissay JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of hiv-related pulmonary arterial hypertension in the current anti-retroviral therapy era. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177:108-113
15. 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;142:448-456
16. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012;33:17-25
17. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: A report from the us-based reveal registry. *Chest*. 2012;141:906-915
18. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: The euro heart survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-687
19. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, Farias A, Tsutsui J, Terra-Filho M, Humbert M, Souza R. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119:1518-1523
20. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, Humbert M, Souza R. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:715-720
21. Mauad T, Pozzan G, Lancas T, Overbeek MJ, Souza R, Jardim C, Dolhnikoff M, Mello G, Pires-Neto RC, Bernardi Fdel C, Grunberg K. Immunopathological aspects of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *The Journal of infection*. 2014;68:90-98
22. Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza S, Suesada M, Breda AP, Souza R. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141:923-928
23. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchekrakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, Darthevelle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine*. 2008;87:220-233
24. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon

- O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *The European respiratory journal*. 2009;33:189-200
25. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8:447-459
26. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:D100-108
27. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiery JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:D109-116
28. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:564-567
29. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C, Group C-S. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369:319-329