

Artigo

Estratégias do Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar Strategies Treatment of Pulmonary Arterial

Roberta Pulcheri Ramos¹, Eloara Vieira Machado Ferreira², Jaquelina Sonoe Ota Arakaki³

Resumo

Grandes avanços têm sido observados no conhecimento da patogenia da Hipertensão Arterial Pulmonar. A vasoconstrição, a disfunção endotelial, a proliferação da camada íntima e a hiperplasia e/ou hipertrofia da camada média muscular, assim como a trombose *in situ*, são os principais mecanismos aceitos na gênese da HAP. Novas drogas surgiram nos últimos anos, mudando a evolução natural desta condição. Atualmente, existem 10 medicamentos autorizados pelas agências regulatórias mundiais de saúde para o tratamento da HAP: os derivados da prostaciclina (beraprost, epoprostenol, iloprost e treprostnil); os antagonistas dos receptores da endotelina (ambrisentana, bosentana e macitentan); os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila) e o estimulador da guanilato ciclase solúvel (riociguat). Resultados de metanálises e de estudos clínicos controlados e randomizados sugerem que estes medicamentos reduziram a mortalidade em aproximadamente 43% nos grupos tratados em relação ao placebo. Porém, numa coorte de pacientes com HAP incluídos no Registro Francês de Hipertensão Pulmonar no período de 2002 a 2003 e acompanhados por 3 anos, observou-se que a doença ainda é progressiva, ressaltando as limitações existentes no manejo atual do paciente com hipertensão pulmonar.

Descritores: Hipertensão pulmonar, Tratamento, Medicamentos.

Abstract

Great advances has been observed in understanding the pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. Vasoconstriction, endothelial dysfunction, proliferation and intimal hyperplasia and / or hypertrophy of muscle middle layer, and in situ thrombosis are major mechanisms in the accepted genesis of HAP. New drugs have emerged in recent years, changing the natural history of this condition. Currently, there are 10 drugs approved by worldwide regulatory health agencies for the treatment of PAH: derived prostacyclin (beraprost, epoprostenol, iloprost and treprostnil); antagonists of endothelin receptors (ambrisentan, bosentan and macitentan); phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafil and tadalafil) and the stimulator of soluble guanylate cyclase (riociguat). Results of meta-analysis and randomized controlled trials suggest that these drugs have reduced mortality in about 43% in the treated groups compared to placebo groups. But a cohort of patients with PAH included in the French Registration Pulmonary Hypertension between 2002 and 2003 followed for 3 years, showed that the disease still is progressive, emphasizing the limitations in the current management of the patient with PAH.

Key words: Pulmonary Hypertension, Treatment, Drugs.

1 - Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia - Grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP/EPM.
2 - Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP- Grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP/EPM.
3 - Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP e Coordenadora do Grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP/EPM.

Endereço para correspondência: Jaquelina Sonoe Ota Arakaki - Rua Prof. Francisco de Castro 54 - CEP 04020-050 - Vila Mariana - São Paulo - Capital - Fone 011 982742255

Email: jaqueota@gmail.com.br

Introdução

Durante os últimos anos, novas drogas surgiram para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, mudando a evolução natural desta condição. Atualmente, existem 10 medicamentos autorizados pelas agências regulatórias mundiais de saúde para o tratamento da doença¹⁻⁴.

No 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice (França) em 2013, as recomendações para o tratamento da HAP, baseada no grau de evidências clínicas, foram elaboradas por um grupo de especialistas⁵. O tratamento farmacológico específico da HAP consiste no uso de drogas que atuam nas três vias envolvidas em sua patogenia: a via da endotelina (antagonistas dos receptores da endotelina), do óxido nítrico (inibidor da fosfodiesterase 5 e estimulador da guanilato ciclase solúvel) e das prostaciclina.

1. Tratamento de Suporte

As medidas gerais de suporte são amplamente utilizadas, com o objetivo de melhorar sintomas ou atenuar a progressão da doença, porém a maioria das condutas é baseada em estudos observacionais ou opinião de especialistas.

Anticoagulação: Pacientes com HAP têm maior risco de trombose *in situ*, pela diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar, lesão endotelial e pelo estado de hipercoagulabilidade. A recomendação da anticoagulação oral é baseada nos resultados de estudos retrospectivos realizados em pacientes com HAP idiopática (HAPI), hereditária e induzida por anorexígenos que mostraram aumento da sobrevida em 3 e 5 anos, no grupo de pacientes anticoagulados⁶. No 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, manteve-se a recomendação de anticoagulação oral nos pacientes com HAPI, hereditária e induzida por anorexígenos. Na prática clínica, entretanto, observa-se a extrapolação desta indicação para outras formas de HAP. Entretanto, é importante destacar que Henkens et al demonstraram maior risco de sangramento clinicamente significativo em pacientes com HAP associada a doença reumática autoimune⁷, havendo uma tendência para não se indicar anticoagulação nesta condição. Não há um consenso quanto ao grau de anticoagulação, procurando-se manter o INR em torno de 2,0.

Diuréticos: Para o controle da insuficiência cardíaca direita, doses elevadas de furosemida podem ser necessárias, sendo uma importante medicação no manejo do paciente descompensado. Apesar da ausência de estudos controlados, a utilização de espironolactona também tem sido recomendada na HAP⁵.

Digital: Na HAP demonstrou-se aumento do débito cardíaco agudamente com digital intravenoso⁸, porém o seu uso crônico ainda é discutível, mas pode ser utili-

zado como medicação adjuvante em pacientes refratários ao tratamento inicial.

Oxigenoterapia prolongada: Não existem evidências do benefício da oxigenoterapia contínua em pacientes com HAP. No subgrupo de pacientes com shunts congênitos não corrigidos, os resultados também são controversos⁹. Entretanto, é recomendável manter os pacientes com PaO₂ ≥ 60mmHg.

Prevenção de infecção: Recomenda-se a vacinação contra *influenza* e pneumonia pneumocócica.

Planejamento familiar: A gravidez em pacientes com HAP é associada à alta mortalidade materna, com séries iniciais apresentando taxas de 30 a 56%. Estudo europeu demonstrou redução da mortalidade (12%), sobretudo entre pacientes respondedoras a bloqueadores de canal de cálcio¹⁰. Apesar da melhora, o risco ainda é elevado, justificando-se a orientação sobre métodos contraceptivos. Naquelas pacientes com gravidez em curso, a interrupção da gestação deve ser discutida e, se for optado pela continuação da mesma, devem ser tratadas com medicações específicas, com acompanhamento multidisciplinar e programação eletiva do parto¹¹.

Atividades físicas: Por muito tempo a atividade física foi contraindicada em pacientes com HAP. Entretanto, estudos têm demonstrado o benefício do treinamento físico em pacientes com HAP, com melhora da qualidade de vida, da capacidade ao exercício¹², e da morbimortalidade¹³. O treinamento físico foi recomendado no 5º simpósio mundial de hipertensão pulmonar, porém os estudos de reabilitação neste grupo de pacientes ainda são escassos, sendo a prescrição de atividades físicas ainda empíricas. Os pacientes devem ser orientados a executar atividades que possam tolerar sem a presença de dor torácica ou tontura, evitando-se aquelas que possam desencadear síncope. Estudos adicionais são necessários para definição de protocolos.

2. Bloqueadores de canais de cálcio

Estudo não controlado demonstrou que menos de 10% dos pacientes com HAP idiopática apresentam aumento da sobrevida com o uso prolongado de altas doses de bloqueadores de canais de cálcio (BCC)¹⁴. A identificação destes pacientes é feita durante o cateterismo com o teste de vasorreatividade, devendo ser realizado na suspeita de HAP idiopática, hereditária e induzida por anorexígenos. O uso empírico de BCC é contraindicado, pois tem efeito vasodilatador sistêmico e efeito inotrópico negativo, com risco de eventos adversos sérios inclusive a morte.

Os BCC que podem ser utilizados para o tratamento são a nifedipina, a amlodipina e o diltiazem, que devem ser iniciados em dose baixa e aumentados progressivamente, ambulatorialmente, até a dose máxima tolerada. O objetivo é que os pacientes se mantenham estáveis em

CF-NYHA I e II e apresentem melhora hemodinâmica. A manutenção dos BCC deve ser reavaliada periodicamente, devendo-se considerar outras opções terapêuticas caso a resposta clínica não seja mantida.

3. Terapia Específica

A gravidade e baixa prevalência da HAP tornam mandatório que o seu tratamento seja feito em centros de referência. Pacientes com HAP sintomática são candidatos à terapia específica. É importante ressaltar que a maioria dos estudos controlados e randomizados incluíram pacientes com HAPI, hereditária, induzidas por anorexígenos, associadas às doenças reumáticas autoimunes e a *shunt* sistêmico pulmonar congênito. A extrapolação destes resultados à HAP associada a outras condições deve ser feita com cautela.

A orientação atual de tratamento ainda é baseada na classe funcional, sendo indicada em pacientes sintomáticos (CF-NYHA II, III e IV). O grau de recomendação das opções terapêuticas são demonstrados na Figura 2, conforme o último simpósio mundial. As medicações foram dispostas em ordem alfabética. As medicações serão detalhadas abaixo.

3.1. Medicações que atuam na via do óxido nítrico

Alterações na produção de óxido nítrico pelas células endoteliais têm sido implicadas como um importante determinante na fisiopatologia da HAP¹⁵. A produção de óxido nítrico, realizada principalmente pelas células endoteliais, é responsável pela ativação de guanilato-ciclases, promovendo um aumento nos níveis de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) intracelular. GMPc é um segundo mensageiro que atua na vasodilatação e antiproliferação de células musculares lisas, sendo metabolizado pela fosfodiesterase-5. A inibição dessa enzima por medicações específicas pode aumentar os níveis de GMPc, promovendo uma resposta maior do óxido nítrico nas células musculares lisas, culminando em maior vasodilatação e antiproliferação. A utilização de medicações que atuem na via de produção do óxido nítrico mostrou-se eficaz em diversos estudos. Tem como vantagem sua utilização por via oral.

Sildenafil: É um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, aumentando o GMP cíclico e prolongando o efeito vasodilatador do óxido nítrico. O primeiro ensaio clínico avaliando seus efeitos na HAP foi no estudo SUPER-1, tendo sido demonstrado melhora clínica pela CF-NYHA, hemodinâmica e da tolerância ao exercício.¹⁶ O estudo avaliou 3 diferentes doses comparativas ao placebo, 20mg, 40mg e 80mg 3 vezes ao dia. Houve benefícios da sildenafil em relação ao placebo, porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre as três doses, com tendência a um maior efeito hemodinâmico na dose

de 80mg 3 vezes ao dia. A dose aprovada para tratamento foi a de 20mg 3 vezes ao dia, porém o estudo de extensão que mostrou benefício do seu uso no longo prazo, foi feito apenas com a dose de 80mg, 3 vezes ao dia. Desse modo, existe ainda uma indefinição quanto a melhor dose de manutenção da sildenafil. Efeitos adversos incluem cefaleia, mialgia, epistaxe, insônia, alterações visuais e gastrite. Interações medicamentosas podem ocorrer com nitratos ou doadores de óxido nítrico, alfa-bloqueadores, ritonavir, cetoconazol, itraconazol, cimetidina, nicorandil. É droga aprovada pela ANVISA e comercializada no Brasil, com dose inicial recomendada de 20mg 3x ao dia.

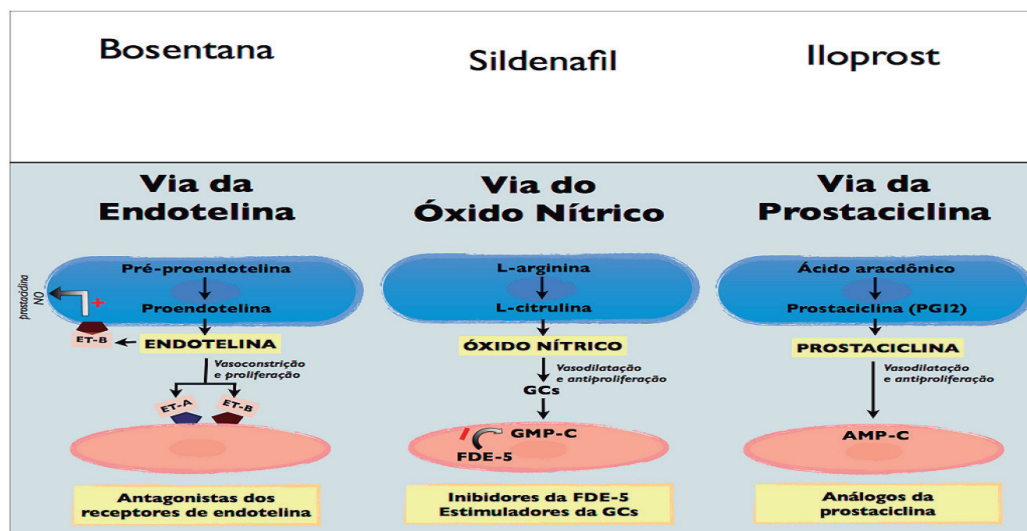
Tadalafil: Outro inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, avaliado no estudo PHIRST¹⁷ nas doses de 2,5, 10, 20 e 40 mg. A dose que demonstrou melhora clínica, hemodinâmica, da qualidade de vida e da capacidade de exercício, além de maior tempo para deterioração clínica, foi a dosagem de 40mg. Devido sua maior meia-vida, pode ser administrado em dose única diária. Efeitos colaterais semelhantes aos da sildenafil.

Riociguat: Estimulador direto da guanilato ciclase solúvel, atua de maneira independente da disponibilidade de óxido nítrico local. O estudo PATENT18 demonstrou que a droga é eficaz para melhora hemodinâmica e funcional, mesmo naqueles em uso de terapia concomitante com drogas de outras vias. Adicionalmente, detectou-se redução no tempo para piora clínica em pacientes em uso da medicação. Ainda não aprovada no Brasil.

3.2. Medicações que atuam na via da endotelina

A endotelina-1 (ET1) é um potente vasoconstritor e é ativada ao se ligar aos seus receptores (ET-A e ET-B). Os receptores ETA estão localizados nas células musculares lisas vasculares e agem como mediadores da endotelina, com efeito vasoconstritor, mitogênico, fibrogênico e pró-inflamatório (Figura 1). Existem duas populações de ETB, uma localizada nas células endoteliais, com papel mediador da vasodilatação e da depuração da ET-1, e outra nas células musculares lisas vasculares que faz a mesma mediação da ETA.

Bosentana: É um antagonista não seletivo dos receptores da ET-1. Os estudos BREATHE¹⁹ (para CF-NYHA III e IV) e EARLY (para CF-NYHA II) demonstraram melhora hemodinâmica, clínica e da capacidade de exercício, além de menor tempo de piora clínica. Sua toxicidade é baixa, mas é necessário o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento, mensalmente durante os primeiros 12 meses e após este período, trimestralmente. A hepatotoxicidade foi observada em aproximadamente 10% dos pacientes.



domingo, 19 de julho de 15

Figura 1. Vias de atuação das drogas específicas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Subdividido nas 3 maiores vias anormais de proliferação e contração das células musculares lisas: via da endotelina, do óxido nítrico e da prostaciclina. Presença de disfunção das células endoteliais (azul) com produção diminuída de prostaciclina e óxido nítrico endógeno e aumento da produção da endotelina-1 – uma condição que promove a vasoconstrição e proliferação das células musculares lisas (vermelho). Nas caixas amarelas a forma de atuação das diversas drogas para HAP. Sinal de adição (+) significa aumento da concentração intracelular. Sinal de subtração (-) denota bloqueio do receptor, inibição enzimática ou diminuição da concentração intracelular. GCs: guanilato ciclase solúvel; GMPc: guanosina monofosfato cíclica. AMPc: adenosina monofosfato cíclica.

Outros efeitos colaterais incluem anemia, edema e teratogenicidade. Interações medicamentosas são descritas com anticoncepcionais hormonais (diminuem seu efeito, sendo recomendado método contraceptivo duplo), glibenclamida, ciclosporina A, sirolimus, tacrolimus, derivados imidazólicos e sinvastatina. Como é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo p-450, pode interferir com a farmacodinâmica da varfarina, no entanto, na prática clínica, este efeito é pouco observado. Aprovado pela ANVISA e comercializado no Brasil. A dose inicial recomendada é de 62,5mg 2 vezes ao dia. Se não ocorrer eventos adversos ou aumento maior que 3 vezes das transaminases após 30 dias do início da medicação, titula-se para 125mg 2 vezes ao dia, sendo esta a dose de manutenção recomendada.

Ambrisentana: Antagonista seletivo do receptor ET-A, avaliado no estudo ARIES²⁰ nas doses de 2,5, 5 e 10mg, tendo sido demonstrado melhora clínica e da tolerância ao exercício e redução dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Ao contrário da bosentana, houve baixo risco de aumento das enzimas hepáticas e pouca interação medicamentosa, inclusive com a varfarina. Eventos adversos incluem a congestão nasal, cefaleia e edema periférico. Aprovado pela ANVISA e comercializada no Brasil, com dose inicial recomendada de 5mg/dia (máxima 10mg/dia).

Macitentana: É um antagonista não seletivo dos receptores da endotelina, criado com a modificação da molécula da bosentana, melhorando sua distribuição tecidual e ligação com seus sítios de ação. No estudo SERAPHIN²¹, foi demonstrada redução da morbimortalidade em pacientes que utilizaram a droga, mesmo naqueles em uso de outra medicação concomitante para

HAP. Anemia foi um evento adverso importante. Ainda não foi aprovada no Brasil.

3.3. Medicções que atuam na via da prostaciclina

A prostaciclina é um metabólito do ácido aracdônico, produzido pelas células endoteliais, atuando por meio da estimulação da adenosina monofosfato (AMP cíclico), sendo um potente vasodilatador. Além disso, possui propriedades antiproliferativas, antitrombóticas, antiinflamatórias e antimiotogênicas. O desequilíbrio na produção de prostaciclina é um dos mecanismos envolvidos na patogênese da HAP.

Epoprostenol: Primeira medicação aprovada para tratamento da HAP, na década de 90²². É uma prostaciclina sintética, com efeito, na melhora dos sintomas, da hemodinâmica e da capacidade de exercício. Possui meia-vida curta (3 a 5 minutos), tendo como inconveniente a necessidade de administração intravenosa contínua através de bomba de infusão e cateter intravenoso central. Com o advento das medicações orais, é indicado como primeira opção em pacientes em CF-NYHA IV ou como ponte para o transplante pulmonar. Os eventos adversos incluem cefaleia, náusea, rubor cutâneo e mialgia. Além disso, a interrupção abrupta da medicação aumenta o risco de morte, podendo ocorrer também a infecção e trombose do cateter central. Há necessidade do aumento crescente da dose infundida. A dose inicial é de 2-4ng/kg/min com aumento progressivo limitado pelos efeitos colaterais (dose de manutenção em torno de 20-40ng/kg/min). Sem submissão à ANVISA.

Iloprost: Análogo estável da prostaciclina com meia-vida de 1 a 2 horas, pode ser administrado por via intravenosa ou inalatória. Sua desvantagem é a necessidade de inalações repetidas em dispositivos apropriados.

Os principais efeitos adversos são rubor facial e dor mandibular. Estudo AIR²³ avaliou o benefício de iloprost inalado na dose 2,5 ou 5 mcg/inalação, em 6 a 9 inalações/dia, com dose diária média de 30mcg, em uma amostra de pacientes com HAP e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Houve melhora na distância caminhada no teste da caminhada de 6 minutos, na classe funcional e na hemodinâmica. A resposta funcional não foi observada no subgrupo de pacientes com HPTEC. É aprovado pela ANVISA.

Treprostinil: Outro análogo da prostaciclina com benefício na HAP²⁴, com meia vida maior que o epoprostenol (4 a 5 horas), podendo ser administrada por via inalatória ou de maneira contínua por via subcutânea ou por via intravenosa (cateter central). Os resultados são inferiores ao observados nos estudos com epoprostenol. A dor no local da infusão é um fator limitante para o seu uso subcutâneo. Sem submissão à ANVISA.

Beraprost: Análogo da prostaciclina de administração oral. Poucos estudos demonstraram sua eficácia²⁵. Utilizado no Japão. Sem submissão à ANVISA.

Selexipag: É um agonista seletivo dos receptores IP da prostaciclina. No estudo GRIPHON, cujos resultados foram divulgados recentemente em congresso²⁶, foi demonstrada redução na morbimortalidade em pacientes que receberam a droga, mesmo naqueles em uso de outra terapia concomitante. Os efeitos colaterais mais frequentes foram cefaleia, diarreia e náuseas.

3.4. Terapia combinada

A complexidade e a gravidade da HAP associada ao conhecimento de diferentes vias envolvidas na sua patogenia têm motivado a realização de estudos para avaliar o papel da terapia combinada, seja sequencial ou como estratégia terapêutica inicial.

A princípio, a terapia combinada sequencial foi indicada baseando-se em pequenos estudos e na opinião de especialistas. O estudo COMPASS-2 avaliou o efeito da combinação de bosentana à sildenafil na redução de morbimortalidade e não demonstrou benefício²⁷. Salienta-se, entretanto, que a maioria dos pacientes apresentava comorbidades. É curioso destacar que, ao se analisar os resultados por região (Europa, EUA e Brasil), houve menor morbimortalidade (estatisticamente significativa) no grupo em terapia combinada do Brasil. Estes pacientes eram mais jovens, possuíam menor índice de massa corporal e menos comorbidades. Adicionalmente, o crescente número de estudos clínicos controlados e randomizados que avaliaram o efeito da associação de novos fármacos à terapêutica já existente reforça a indicação da terapia combinada. Apesar destas evidências, dados do registro americano, REVEAL²⁸, demonstraram que 34,9% dos pacientes encontravam-se em monoterapia no momento do óbito. Discute-se, atualmente, a possibilidade da terapia

combinada como estratégia de tratamento inicial em pacientes em CF-NYHA IV, principalmente onde não há a disponibilidade de epoprostenol.

4. Algoritmo de Tratamento

O algoritmo sugerido neste artigo é o proposto no 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, de Nice 2013 (Figura 2). Este algoritmo fornece uma visão geral do tratamento de suporte e específico para pacientes com HAP, com todas as drogas tendo sido abordadas ao longo do texto.

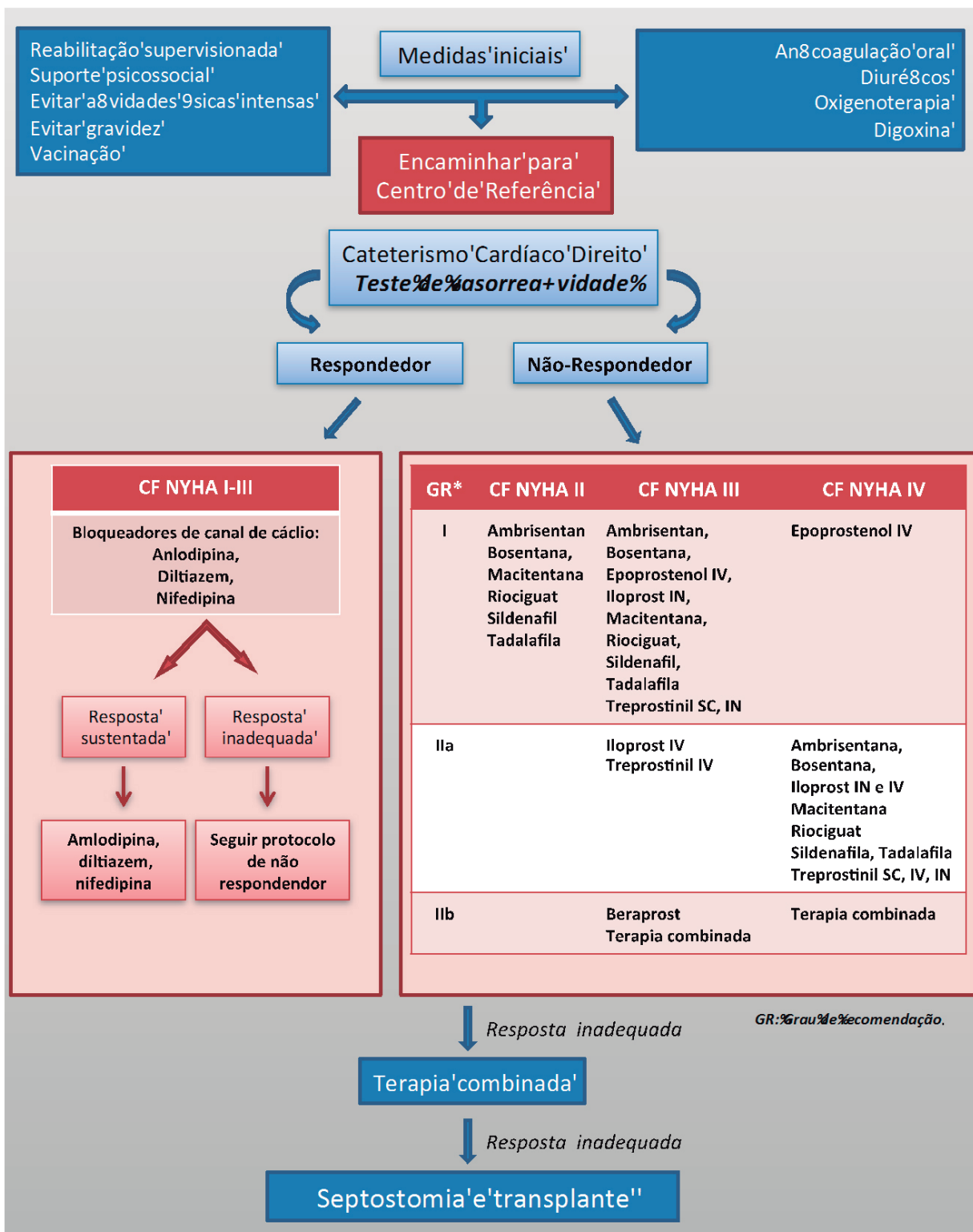


Figura 2. Algoritmo de tratamento para Hipertensão Arterial Pulmonar modificado do 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar.

Referências

1. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D4-12.
2. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S20-31.
3. Galie 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.
4. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;36(3):549-55.
5. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
6. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J*. 2006;28(5):999-1004.
7. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman MV, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(4):872-8.
8. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787-92.
9. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1682-7.
10. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40(4):881-5.
11. Monagle J, Manikappa S, Ingram B, Malkoutzis V. Pulmonary hypertension and pregnancy: the experience of a tertiary institution over 15 years. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(2):153-60.
12. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114(14):1482-9.
13. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011;81(5):394-401.
14. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
15. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1337-72.
16. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
17. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
18. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
19. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
20. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9.
21. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
22. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med*. 1994;121(6):409-15.
23. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
24. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):800-4.
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1496-502.
26. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, et al. EFFECT OF SELEXIPAG ON MORBIDITY/MORTALITY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: RESULTS OF THE GRIPHON STUDY. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10_S).
27. McLaughlin V, R NC, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015.
28. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year Outcomes of Patients Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Disease Management (REVEAL). *Chest*. 2015.