

Hipertensão Arterial Pulmonar Associada à Cardiopatia Congênita no Adulto

Elaborado por Dra Marta Leite

Coordenadora da comissão de circulação pulmonar da SPBa

Considerações gerais

A HAP é uma condição relativamente frequente nos pacientes portadores de cardiopatias congênitas (CG), acometendo de 5-10% desta população, sendo mais frequente no sexo feminino. A incidência depende da lesão subjacente, aumentando com a idade e com o momento do fechamento do defeito. A prevalência estimada de HAP em pacientes após a correção de um defeito cardíaco simples é de cerca de 3%. Tais cardiopatias podem gerar hiperfluxo na circulação pulmonar, induzindo a remodelamento endotelial e consequente aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), histologicamente indistinguível de outras formas de HAP. Dessa forma, a maioria das situações de HAP-CG são classificadas como sendo do grupo 1 da classificação de HP da OMS.

A prevalência de HAP-CG vem caindo nos países desenvolvidos nos últimos anos e o número de pacientes que sobrevivem até a idade adulta aumentou acentuadamente. Hoje, a maioria dos pacientes com HAP- CG atendidos na prática clínica é de adultos, e muitos desses indivíduos têm doença complexa ou receberam diagnóstico tardio de seu defeito. Embora tenha havido avanços no manejo e na terapia nos últimos anos, a HAP-CG ainda é uma condição heterogênea e alguns subgrupos, como aqueles com síndrome de Down, apresentam desafios particulares.

Espera-se que a epidemiologia da HAP associada à CG em adultos seja modificada devido aos avanços na cardiologia pediátrica, tanto diagnóstica quanto terapêutica, resultando em menos pacientes com CG simples em adultos e mais pacientes com lesões complexas e/ou defeitos fechados que desenvolvem HAP na idade adulta.

A maioria dos casos de HAP se desenvolve como consequência de grandes shunts sistêmico-pulmonares, onde a exposição da vasculatura pulmonar à pressão arterial sistêmica elevada, leva ao aumento da pressão arterial pulmonar (mPAP), lesão vascular pulmonar progressiva e aumento da resistência vascular pulmonar (RVP).

Nos casos em que as alterações nas artérias pulmonares (lesão vascular irreversível) fazem com que a RVP exceda a resistência vascular sistêmica, pode ocorrer um shunt pulmonar-sistêmico (direita-esquerda) reverso. O desenvolvimento desta condição, conhecida como síndrome de Eisenmenger, representa a forma mais grave de HAP-CG.

Esses pacientes possuem hipoxemia grave e, suas consequências hematológicas (eritrocitose secundária e trombocitopenia). Pacientes com Eisenmenger também podem apresentar hemoptise, acidente vascular cerebral (AVC), abscessos cerebrais, dor torácica, anomalias da coagulação e maior incidência de morte súbita. Os principais sintomas são dispneia, fadiga e síncope. Pacientes com síndrome de Down e CG têm risco aumentado de desenvolver síndrome de Eisenmenger.

Em pacientes com CG, o desenvolvimento de HAP tem sido associado a um amplo espectro de lesões cardíacas congênitas ([tabela 1](#)), que podem ser divididas em quatro categorias. A primeira categoria inclui lesões cardíacas que causam shunts da esquerda para a direita, resultando em aumento do fluxo sanguíneo através da vasculatura pulmonar, que vai gerar elevação da pressão na artéria pulmonar; tais defeitos incluem defeito do septo atrial (CIA),

defeito do septo ventricular (CIV), defeitos do canal septal atrioventricular e persistência do canal arterial (PCA). A segunda categoria compreende lesões como estenose mitral e estenose aórtica, que causam obstrução do lado esquerdo (venoso pulmonar). A terceira categoria consiste em um subgrupo de lesões cardíacas cianóticas, que apresentam aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, como tronco arterial comum e transposição dos grandes vasos. A categoria final inclui anomalias das artérias pulmonares, como *truncus arteriosus* e tetralogia de Fallot.

TABELA 1

Classificação clínica da hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita

1)	Síndrome de Eisenmenger
<p>Inclui todos os grandes defeitos intra e extracardíacos que começam como shunts sistêmico-pulmonar e progridem para RVP severamente elevada e para shunt reverso (pulmonar-sistêmico) ou bidirecional. Cianose, eritrocitose secundária e envolvimento de múltiplos órgãos geralmente estão presentes. Fechar os defeitos está contraindicado.</p>	
2)	HAP associada a shunts sistêmico-pulmonares prevalentes
•	corrigível
•	não corrigível
<p>Inclui defeitos moderados a grandes. A RVP está discreta a moderadamente aumentada e o shunt sistêmico-pulmonar ainda é prevalente, enquanto a cianose em repouso não é uma característica.</p>	
3)	HAP com defeitos ^b
<p>* pequenos/coincidentes</p> <p>A RVP está marcadamente elevada na presença de defeitos cardíacos considerados hemodinamicamente não significativos (geralmente defeitos do septo ventricular <1 cm e defeitos do septo atrial <2 cm de diâmetro efetivo avaliados por ecocardiografia), que por si só não são responsáveis pelo desenvolvimento de RVP elevada. O quadro clínico é muito semelhante ao da HAPi. Fechar os defeitos está contraindicado.</p>	
4)	HAP após a correção do defeito
<p>A cardiopatia congênita é corrigida, mas a HAP persiste imediatamente após a correção ou se desenvolve meses ou anos após a correção, na ausência de lesões hemodinâmicas pós-operatórias significativas.</p>	

HAPi, hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP, hipertensão arterial pulmonar; RVP, resistência vascular pulmonar. ^a Com cirurgia ou procedimento percutâneo intravascular, consulte também a Tabela de Recomendações 18 para fechamento de shunt. ^b O tamanho se aplica a pacientes adultos. No entanto, também em adultos, o diâmetro simples pode ser insuficiente para definir a relevância hemodinâmica do defeito, devendo-se considerar também o gradiente de pressão, o tamanho e a direção do shunt e a relação de fluxos pulmonar-sistêmico.

Fisiopatologia da HAP-CHD

O momento da cirurgia corretiva é fundamental para evitar doença vascular pulmonar e HAP. O desenvolvimento de alterações nas artérias pulmonares decorrentes do aumento persistente da pressão pulmonar é um processo dinâmico e multifatorial, com disfunção endotelial progressiva levando à característica vasoconstrição e remodelamento do leito vascular pulmonar. Alterações precoces na vasculatura pulmonar provavelmente serão reversíveis se o defeito cardíaco for reparado há tempo; pacientes com cirurgia corretiva no início da vida (alguns meses de idade) geralmente têm RVP normal dentro de 1 ano. Se a cirurgia for adiada até mais tarde na infância (após 2 anos de idade), a RVP pode cair após a cirurgia, mas os níveis normais podem não ser alcançados. A reparação de uma lesão intracardíaca na presença de HAP estabelecida pode acelerar a progressão da doença e o aparecimento de insuficiência ventricular direita. Isso sugere que pode haver um “ponto sem retorno” onde as alterações na vasculatura pulmonar progrediram além de um estágio em que a reversibilidade total ou parcial seja possível, apesar da correção do defeito associado.

Acredita-se que a HAP se desenvolva em pacientes com CC como resultado do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar devido à presença de um shunt da esquerda para a direita. Em particular, os shunts pré-tricúspide levam a uma sobrecarga de volume na circulação pulmonar, enquanto os shunts pós-tricúspide levam a uma sobrecarga de volume e de pressão, resultando no desenvolvimento precoce e mais frequente de HAP. O shunt aumenta a pressão nas artérias pulmonares levando a estresse de cisalhamento anormal, estiramento da parede circunferencial e disfunção endotelial. A expressão alterada de mediadores vasoativos, como endotelina-1, prostaciclina e óxido nítrico, resulta em vasoconstrição, enquanto a expressão aberrante de fatores de crescimento vascular endotelial e fibroblástico promove remodelamento vascular (incluindo hipertrofia e proliferação do músculo liso) e aumento da deposição de matriz intracelular. Juntas, essas alterações contribuem para um aumento progressivo da RVP, com concomitante aumento das pressões no ventrículo direito. Se as pressões no coração direito atingirem a pressão vascular sistólica, surge uma derivação bidirecional através do defeito, com aumentos adicionais da pressão atrial/ventricular direita. A reversão resultante da derivação inicial para a derivação direita-esquerda (pulmonar-sistêmica) é característica da síndrome de Eisenmenger. No entanto, em comparação com pacientes com outras etiologias de HAP, os aumentos na pressão pulmonar observados em pacientes com HAP-CC ocorrem precocemente (durante a infância e não durante a idade adulta) e isso parece fornecer aos pacientes com HAP-CC uma vantagem prognóstica. Tem sido sugerido que, durante os primeiros estágios da vida, o ventrículo direito pode se adaptar para lidar com o aumento da pressão. Curiosamente, existem semelhanças notáveis entre o coração da síndrome de Eisenmenger e o coração fetal, que também tem que funcionar com pressões elevadas na artéria pulmonar (PAPs), muito mais altas do que no coração adulto saudável.

O desenvolvimento de um shunt direito-esquerdo na síndrome de Eisenmenger alivia a pressão no coração direito e preserva a função ventricular direita. No entanto, disso decorre um quadro de cianose importante, como resultado do retorno do sangue desoxigenado à circulação sistêmica e um risco aumentado de uma série de complicações potencialmente fatais.

Diagnóstico e avaliação de risco

A investigação diagnóstica da HAP associada à doença congênita cardíaca em adultos deve ser baseada na presença de sintomas e inclui história médica, exame físico, TFP, gasometria arterial, exames de imagem (especialmente ecocardiografia) e testes laboratoriais e de esforço. A história clínica de defeito cardíaco não corrigido, ou dados de exame físico como cianose, baqueteamento digital e segunda bulha hiperfonética podem sugerir o diagnóstico. Dispnéia, fadiga, vertigem e síncope podem ser encontradas e sinalizam gravidade.

O ecocardiograma tem como papel confirmar o diagnóstico da cardiopatia congênita e sua repercussão, trazer detalhes sobre malformações cardíacas associadas e parâmetros hemodinâmicos. Por meio da análise segmentar sequencial observamos as malformações cardíacas:

- Conexões venoarteriais: drenagem anômala de veias pulmonares;
- Conexões atrioventriculares: atresia tricúspide, transposição corrigida das grandes artérias;
- Conexões ventrículo-arteriais: transposição das grandes artérias, atresia pulmonar, *truncus arteriosus*;
- Defeitos presentes: comunicações interatriais, interventriculares, persistência do canal arterial.

O doppler colorido tem como alvo avaliar o fluxo sanguíneo intracavitário, mostrando seu sentido e velocidade.

O cateterismo cardíaco direito se faz necessário para confirmar o diagnóstico de HAP, avaliar a gravidade da HAP e decidir sobre operabilidade e o tipo de correção a ser feita (total ou paliativa), por intermédio das variáveis hemodinâmicas e o teste de vasoatividade pulmonar.

Os preditores de pior prognóstico na HAP associada à DC em adultos são: WHO-FC III–IV, intolerância ao exercício avaliada por TC6 ou VO₂ pico, história de hospitalização por IC direita, biomarcadores (NT-proBNP > 500 pg/mL, proteína C reativa >10 mg/mL, creatinina sérica elevada e níveis baixos de albumina), deficiência de ferro e índices ecocardiográficos de disfunção do VD. Quando comparados com pacientes com HAPi, os pacientes com síndrome de Eisenmenger podem ter um curso clínico de longo prazo relativamente estável. O ventrículo direito é descarregado pelo shunt direito-esquerdo, sustentando o débito cardíaco às custas de hipoxemia e cianose. No entanto, o prognóstico da síndrome de Eisenmenger não é tão favorável quanto se pensava anteriormente.

Como em outras formas de HAP, a estratificação de risco é importante para orientar a terapia, e fatores de risco específicos foram descritos na síndrome de Eisenmenger. Um grande estudo multicêntrico mostrou que a mortalidade em adultos com síndrome de Eisenmenger foi prevista pela presença de shunt pré-tricúspide, idade avançada, baixa saturação de oxigênio em repouso, ausência de ritmo sinusal e presença de derrame pericárdico.

Comorbidades relacionadas à HAP- CG

Os pacientes com HAP-CG sofrem de uma série de comorbidades associadas ao seu distúrbio cardíaco subjacente, mais comumente arritmias, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, disfunção hepática e diabetes mellitus. Arritmias, variando de arritmias bradicárdicas à taquicardia ventricular e fibrilação atrial, são complicações tardias comuns da CG. O

desenvolvimento de arritmia atrial está associado a um risco aumentado de mortalidade relacionada à insuficiência cardíaca, morte súbita e morte perioperatória em pacientes com CG, sendo a HAP um fator de risco independente para mortalidade nesses pacientes.

A síndrome de Eisenmenger é uma doença multissistêmica e seu desenvolvimento está associado a uma morbidade particularmente alta. A cianose leva à intolerância ao exercício e a uma série de problemas potenciais, incluindo eritrocitose, policitemia secundária, hiperviscosidade, anormalidades da hemostasia, abscessos cerebrais, acidente vascular cerebral, gota, dores nas articulações e nos ossos longos como resultado de osteoartropatia hipertrófica, hemoptise e trombose. As complicações cardíacas incluem insuficiência cardíaca, endocardite, síncope, arritmia cardíaca e morte súbita. O comprometimento funcional é grave em pacientes adultos com doença cardíaca congênita em geral, com a capacidade de exercício deprimida a níveis observados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Novamente aqui, o grau desse comprometimento é significativamente maior em pacientes com a síndrome de Eisenmenger em relação a outros pacientes com DCG.

A preservação da função ventricular direita decorrente do desenvolvimento do shunt direito-esquerdo faz com que os pacientes com síndrome de Eisenmenger tendam a viver mais do que aqueles com HAP idiopática, embora o desenvolvimento dessa síndrome ainda esteja associado à redução da sobrevida em relação aos pacientes com CG sem HAP ou com HAP-CG, mas sem Eisenmenger.

Manejo terapêutico da HAP- CG

Os resultados na HAP associada à CG em adultos melhoraram muito com a disponibilidade de novas terapias para HAP, avanços no manejo cirúrgico e perioperatório e uma abordagem multidisciplinar baseada em equipe nos centros de HP, porém o tratamento convencional incluindo diuréticos, oxigênio, antiarrítmicos, digitálicos e anticoagulantes não modifica a sobrevida nem o risco de deterioração desses pacientes, que deverão ser atendidos por profissionais de saúde especializados. A educação do paciente, as modificações comportamentais e o apoio social e psicológico são aspectos importantes do manejo

O fechamento do shunt (cirúrgico ou intervencionista) só pode ser considerado em pacientes com shunt sistêmico-pulmonar prevalente sem aumento significativo da RVP. As decisões sobre o fechamento do shunt não devem ser tomadas apenas com base nos parâmetros hemodinâmicos, e uma estratégia multiparamétrica deve ser seguida. Por exemplo, o fechamento do shunt não é indicado no caso de dessaturação durante o exercício no teste de caminhada de 6m ou no teste cardiopulmonar de esforço (ergoespirometria), ou quando há eritrocitose secundária sugerindo reversão dinâmica do shunt. O fechamento do defeito também é contraindicado em todos os pacientes com síndrome de Eisenmenger, podendo ainda afetar adversamente pacientes com defeitos pequenos/coincidentes que se comportam de forma semelhante à HAPi.

Algumas CGs como patência do ducto arterioso, defeito do septo interatrial do tipo seio venoso ou anormalidades de drenagem das veias pulmonares podem passar despercebidas em pacientes com HAP e serem erroneamente classificados como HAPi. No entanto, a identificação

das CGs no contexto de HAP pode indicar a necessidade de correção cirúrgica do defeito, a depender da RVP ao diagnóstico e do comportamento clínico. Esse tipo de avaliação deve sempre ser realizada em centros com experiência nessa condição, a fim de que a sua indicação seja adequada. Apenas a possibilidade de correção já ressalta o quão fundamental é investigar ativamente a presença de CG nos pacientes com HAP. Uma estratégia dessa investigação é a realização de ecocardiograma com microbolhas, buscando *shunts* intra e extracardíacos.

Algumas cardiopatias congênicas complexas, mais raras, são classificadas como grupo 5, de mecanismos incertos ou multifatorial. Nesses casos, dada a ausência de estudos prospectivos e abordagem farmacológica ou cirúrgica (incluindo transplantes de coração-pulmão) deve ser realizada de forma individualizada.

Pacientes com HAP associada à CG em adultos podem apresentar deterioração clínica em diferentes circunstâncias, à exemplo de cirurgias não cardíacas que requerem anestesia geral, tais como: arritmia, desidratação, sangramento, tromboembolismo e infecções pulmonares. As cirurgias devem ser limitadas às consideradas essenciais e realizadas em centros especializados e com anestesistas experientes em CG de adultos e HAP. Deve-se suspeitar de endocardite em pacientes com sepse, enquanto um abscesso cerebral deve ser excluído naqueles com sintomas neurológicos ou cefaleia de início recente, especialmente naqueles com baixas saturações de oxigênio e anatomias complexas. Recomenda-se evitar exercícios extenuantes, mas atividades leves e moderadas parecem ser benéficas.

Os pacientes devem receber todas as vacinas recomendadas e profilaxia de endocardite na presença de cianose.

Embora pacientes grávidas com *shunts* da esquerda para a direita e HAP estável e bem controlada tenham tolerado bem a gravidez sob cuidados especializados, a gestação ainda está associada a alta mortalidade materna e complicações fetais na síndrome de Eisenmenger e deve ser desencorajada nesse cenário; portanto, a contracepção eficaz é altamente recomendada. Implantes anticoncepcionais reversíveis à base de levonorgestrel, de longa duração, ou dispositivos intrauterinos têm sido recomendados para esses pacientes.

A eritrocitose secundária é benéfica para o transporte e entrega de oxigênio adequados, e a flebotomia de rotina deve ser evitada sempre que possível. Os sintomas de hiperviscosidade na presença de hematócrito >65% devem ser abordados com hidratação adequada. A deficiência de ferro deve ser corrigida. Quando a suplementação de ferro venoso é administrada, cuidados especiais devem ser tomados para evitar embolia gasosa durante a administração. A oxigenoterapia suplementar não demonstrou afetar a sobrevida e deve ser analisado caso a caso. Também para os pacientes com síndrome de Eisenmenger e hipoxemia essa indicação deve sempre ser feita de forma individualizada.

Assim como em outras formas de HAP, a anticoagulação na síndrome de Eisenmenger é controversa, devendo ser ponderada caso a caso. O tratamento anticoagulante oral com AVKs pode ser considerado em pacientes com grandes aneurismas de AP com trombo, arritmias atriais e eventos tromboembólicos prévios, mas com baixo risco de sangramento. O uso de novos anticoagulantes orais (NOACs), deve ser reservado para centros experientes de HAP - CG para adultos, ponderando cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos.

O tratamento farmacológico da HAP-CG segue as mesmas orientações para outras formas de HAP do grupo 1 da OMS. Do ponto de vista de tratamento específico, o único fármaco validado de forma prospectiva na HAP-CG foi a bosentana, que melhorou o TC6M e diminuiu a RVP após 16 semanas de tratamento em pacientes com CF III. Séries menores demonstraram benefício com inibidores da fosfodiesterase (PDE5i) e prostanoides.

Pacientes com lesões mais complexas foram menos propensos a responder às terapias de HAP em comparação com pacientes com lesões simples.

Experiências com outros ERAs e PDE5is mostraram resultados funcionais e hemodinâmicos favoráveis na síndrome de Eisenmenger.

Caso os sintomas persistam ou haja deterioração clínica, uma estratégia de tratamento sequencial e orientada para os sintomas é recomendada na síndrome de Eisenmenger, começando com um ERA oral (ou PDE5i) e escalonando a terapia. Caso os sintomas não melhorem adequadamente com terapias orais, as opções parenterais devem ser consideradas. A terapia avançada e combinada para HAP em pacientes com Eisenmenger foi associada a menor risco de morte.

Pacientes com defeitos pequenos podem ser tratados com todas as drogas para HAP. Este também é o caso de pacientes com HAP após a correção do defeito e que têm mortalidade aumentada em comparação com aqueles com síndrome de Eisenmenger. Esses pacientes foram incluídos nos principais ensaios clínicos randomizados com terapias para HAP e devem ser avaliados com base na estratificação de risco.

O transplante coração-pulmão ou transplante de pulmão com cirurgia cardíaca corretiva é uma opção em casos altamente selecionados e que não respondem ao tratamento médico; no entanto, essa prática é limitada pela disponibilidade de órgãos e complexidade das lesões. A mortalidade é alta durante o primeiro ano após a cirurgia, especialmente após transplante coração-pulmão, mas permanece relativamente baixa depois disso.

Conclusões

Apesar dos grandes avanços na cardiologia pediátrica nos últimos 40 anos, a HAP continua sendo uma complicação grave em pacientes com cardiopatia congênita, e a HAP-CG é a terceira forma mais comum de HAP após HAPi e HAP-CG.

Hoje, a maioria dos pacientes com HAP-CG é de adultos, e essa situação reflete uma mudança demográfica da CG, em que, muito mais crianças com CG sobrevivem até a idade adulta. Embora o desenvolvimento de HAP esteja associado a uma ampla variedade de defeitos cardíacos, a maioria dos casos de HAP se desenvolve como consequência de grandes shunts sistêmico-pulmonares que podem levar à síndrome de Eisenmenger, especialmente em pacientes com lesões cardíacas grandes e complexas. Dentro da população HAP-CG, os pacientes com síndrome de Eisenmenger têm as maiores taxas de comprometimento funcional e de mortalidade. Embora não saibamos como a prevalência de HAP mudará nos próximos anos, é provável que o número de casos de síndrome de Eisenmenger diminua, enquanto o número de casos de HAP em pacientes com CG com defeitos cardíacos complexos irá aumentar.

Referências

2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Authors/Task Force Members: Marc Humbert (France), Gabor Kovacs (Austria), Marius M. Hoeper (Germany), Roberto Badagliacca (Italy), Rolf M.F. Berger (Netherlands), Margarita Brida (Croatia), Jørn Carlsen (Denmark), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Pilar Escribano-Subias (Spain), Pisana Ferrari (Italy), Diogenes S. Ferreira (Brazil), Hossein Ardeschir Ghofrani (Germany), George Giannakoulas (Greece), David G. Kiely (United Kingdom), Eckhard Mayer (Germany), Gergely Meszaros (Hungary), Blin Nagavci (Germany), Karen M. Olsson (Germany), Joanna Pepke-Zaba (United Kingdom), Jennifer K. Quint (United Kingdom), Göran Rådegran (Sweden), Gerald Simonneau (France), Olivier Sitbon (France), Thomy Tonia (Switzerland), Mark Toshner (United Kingdom), Jean-Luc Vachiery (Belgium), Anton Vonk Noordegraaf (Netherlands), Marion Delcroix *† (ERS Chairperson) (Belgium), Stephan Rosenkranz *† (ESC Chairperson) (Germany), and ESC/ERS Scientific Document Group * Corresponding authors: Stephan Rosenkranz, Clinic III for Internal Medicine (Department of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Medicine)

. Galiè 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 Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425-36. doi: 10.1056/NEJMra040291

Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger Syndrome a Clinical Perspective in a New Therapeutic Era of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):733-40. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.

Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; **114**: 48–54.

Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. *Hamostaseologie* 2020; **40**: 348–355.

Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**: 2778–2788.