

Capítulo 4

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar

Treatment of pulmonary hypertension

Resumo

O desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, principalmente na última década, possibilitou uma mudança significativa na evolução dos pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar. Essa mudança refletiu-se não apenas em uma melhor qualidade de vida, mas também no aumento da sobrevida desses pacientes. Embora ainda existam inúmeros estudos em andamento, avaliando opções terapêuticas novas e ainda a associação de diferentes classes de medicamentos, o desenvolvimento atual já permitiu a definição de algoritmos de tratamento baseados no que existe de evidência documentada, fato que certamente já traz impacto importante na padronização e otimização dos recursos terapêuticos.

Descritores: Hipertensão pulmonar/terapia; Receptores de endotelina/antagonistas & inibidores; Prostaglandinas/uso terapêutico; Inibidores de fosfodiesterase/uso terapêutico; Bloqueadores dos canais de cálcio

Abstract

The development of new therapies, mainly in last decade, has significantly altered the course of disease progression in patients with pulmonary hypertension. This change is evidenced by the improved quality of life and greater survival among these patients. Although there are innumerable studies underway that are evaluating new drugs and combined therapies, we have already reached a point where a treatment algorithm (based on the evidence currently available) could be developed. This would certainly have a significant impact on the standardization and optimization of therapeutic resources.

Keywords: Hypertension, pulmonary/drug therapy; Receptors, endothelin/ antagonists & inhibitors; Prostaglandins/therapeutic use; Phosphodiesterase inhibitors/therapeutic use; Calcium channel blockers

INTRODUÇÃO

O arsenal terapêutico disponível para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) apresentou um desenvolvimento extremamente significativo a partir da década de 1990, quando novas drogas foram desenvolvidas tendo como base a fisiopatologia da HAP.

A vasoconstrição, o remodelamento da parede dos vasos pulmonares e a trombose in situ são fatores envolvidos no aumento da resistência vascular pulmonar na HAP. Porém, acredita-se que o remodelamento vascular pulmonar seja o principal determinante da patogenia e da evolução da HAP.⁽¹⁾

Até o momento, existem evidências de benefício de tratamento de várias condições relacionadas à hipertensão pulmonar, principalmente a hipertensão arterial pulmonar idiopática e a hipertensão pulmonar associada a esclerodermia. Estudos preliminares nas outras situações, como na hipertensão pulmonar associada a cardiopatias congênitas, ao uso de anorexígenos, ao vírus da imunodeficiência humana, ou ainda na hipertensão porto-pulmonar mostram resultados promiss-

sores. Entretanto, não está claro se os diferentes tipos de HAP apresentam os mesmos mecanismos patogênicos, bem como não é possível definir com certeza suas conseqüentes implicações terapêuticas.

Estabelecido o diagnóstico de HAP, a abordagem terapêutica divide-se em duas etapas distintas: tratamento dos fenômenos associados, e dilatação e anti-remodelação vascular pulmonar.

TRATAMENTO DOS FENÔMENOS ASSOCIADOS

Anticoagulação

Pacientes com hipertensão pulmonar têm maior risco de trombose in situ, seja pela diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar como pelo estado de hipercoagulabilidade observado nestes pacientes.

Fuster *et al.* demonstraram, em estudo de biópsia pulmonar e necropsia em pacientes com hipertensão pulmonar primária (ou hipertensão arterial pulmonar idiopática - HAPI), presença de alterações

trombogênicas no leito arterial pulmonar e ausência de lesões plexiformes em 57% dos casos.⁽²⁾

Rich *et al.* demonstraram que em pacientes respondedores ao bloqueador de canal de cálcio, a sobrevida foi maior no grupo de pacientes em uso de anticoagulante oral.⁽³⁾

Apesar da ausência de estudos randomizados e controlados demonstrando a eficácia do anticoagulante oral na HAP, vários estudos observacionais sugerem o seu benefício. Considerando-se os estudos publicados na última década referentes aos novos tratamentos, a maior parte dos pacientes tem a anticoagulação presente como parte do tratamento. A anticoagulação oral é indicada em várias formas de HAP, desde que seja contabilizado o risco de sangramento, tendo-se como objetivo manter o INR próximo a 2.

Diuréticos

O uso de diuréticos visa ao controle do edema nos paciente com HAPI, edema este, secundário, tanto ao aumento do volume intravascular dos pacientes com disfunção ventricular direita grave, quanto ao uso de altas doses de bloqueadores de canal de cálcio. A depender da condição relacionada à hipertensão pulmonar, seu uso deve ser feito com cautela, evitando-se a diminuição excessiva da pré-carga e também o aumento da viscosidade sangüínea, com conseqüente aumento do risco de trombose.

Digital

O uso de digoxina na HAPI ainda é controverso, embora algumas evidências o sustentem. A digoxina, como agente inotrópico, é o principal foco de discussão. Até que ponto ela consegue contrapor o efeito inotrópico negativo dos bloqueadores de canal de cálcio ainda não foi totalmente determinado, embora esse efeito lhe tenha sido creditado. Por outro lado, o uso de digoxina em pacientes com HAPI mostrou reversão da atividade neurohormonal existente, com diminuição do nível sérico das aminas simpatomiméticas.⁽⁴⁾

Oxigênio

Pacientes com HAP podem apresentar hipoxemia por diminuição do débito cardíaco, desequilíbrio entre ventilação e perfusão e shunt direito-esquerdo pelo forame oval patente.

O uso de oxigênio em pacientes com HAPI não

mostrou benefício em longo prazo, exceto nos pacientes que apresentavam hipoxemia em repouso ou após atividade física. Portanto, a indicação de oxigênio domiciliar segue praticamente as mesmas orientações das outras doenças respiratórias.

DILATAÇÃO E ANTI-REMODELAÇÃO VASCULAR PULMONAR

A utilização de drogas com ação sobre a circulação pulmonar é a base dessa fase do tratamento. Vários estudos sugerem que a vasoconstrição pulmonar é um dos mecanismos envolvidos na patogenia da HAP, com hipertrofia da camada média, diminuição da produção de vasodilatadores pelo endotélio pulmonar (prostaciclina e óxido nítrico) e aumento da produção de vasoconstritores (endotelina).⁽¹⁾

Uma pequena porção de pacientes portadores de HAPI mantém o fenômeno da vasoconstrição como principal mecanismo envolvido na gênese da hipertensão pulmonar. Nesta população, o uso de vasodilatadores não seletivos da circulação pulmonar ainda é possível, sendo utilizados, principalmente, os bloqueadores dos canais de cálcio.

Apresentamos na Figura 1 o algoritmo de tratamento aceito internacionalmente para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, de acordo com os níveis de evidência de cada uma das opções terapêuticas, e na Figura 2, o algoritmo adaptado para o tratamento em nosso meio, conforme discutiremos mais à frente.

Bloqueadores de canal de cálcio

Estudos não controlados têm demonstrado que em torno de 10% dos pacientes com HAP apresentam aumento da sobrevida com o uso prolongado de bloqueadores de canal de cálcio.⁽³⁾ Infelizmente ainda não dispomos de métodos não invasivos para identificar os pacientes que venham a se beneficiar de seu uso crônico, sendo necessário avaliálos através de teste hemodinâmico de resposta aguda a vasodilatadores,⁽⁵⁻⁸⁾ utilizando-se protocolos de droga-resposta como os descritos no capítulo de avaliação hemodinâmica.

Os bloqueadores de canal de cálcio não devem ser utilizados indiscriminadamente, pois existe o risco de morte em decorrência de efeito inotrópico negativo, ou ainda de sua ação na circulação sistêmica. Sua indicação é reservada exclusivamente

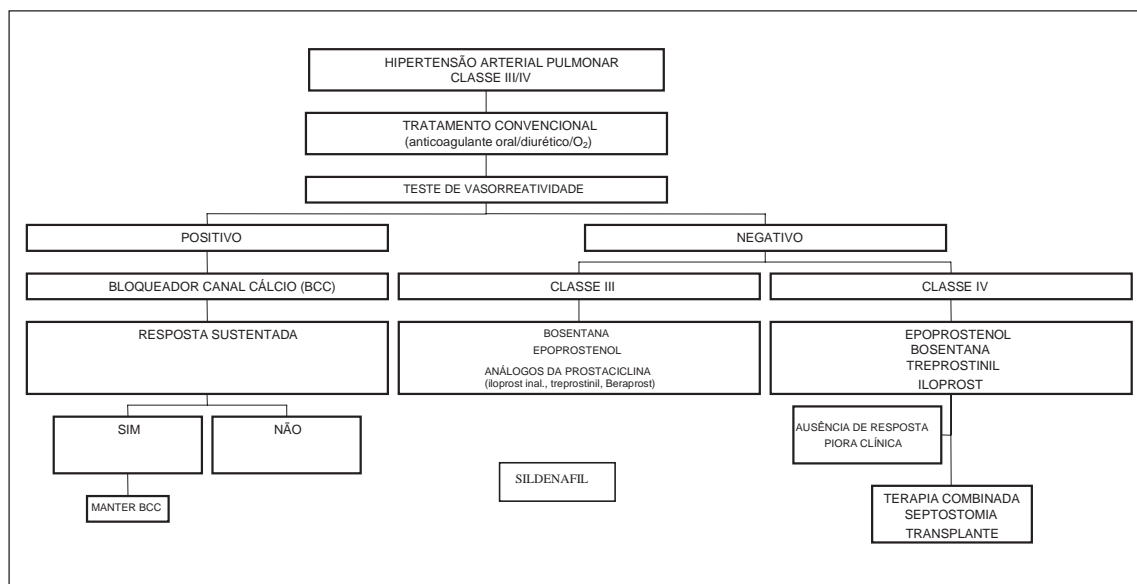


Figura 1 - Tratamento da hipertensão arterial pulmonar. III Simpósio internacional de hipertensão pulmonar 2003.

aos indivíduos que apresentam resposta positiva durante o teste agudo com vasodilatadores.

Os bloqueadores de canal de cálcio utilizados são a nifedipina e o diltiazem. A nifedipina pode ser iniciada na dose de 30 mg/dia, devendo ser aumentada progressivamente até a maior dose tolerada (média de 30 a 240 mg/dia). A dose inicial do diltiazem é de 120 a 180 mg/dia, podendo atingir até 720 mg/dia.

Mesmo nos indivíduos com resposta positiva no teste hemodinâmico agudo com vasodilatadores, o benefício da manutenção do bloqueador de canal de cálcio deve ser reavaliado periodicamente, devendo-se considerar outras opções terapêuticas caso a resposta não seja mantida.

Inibidores da fosfodiesterase 5

O sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5, aumenta o GMPcíclico, prolongando o efeito vasodilatador do óxido nítrico. Um estudo com dez voluntários sadios em uso de 100 mg de sildenafil mostrou menor aumento da pressão arterial pulmonar quando submetidos à hipóxia.⁽⁹⁾ Desde então, vários relatos de casos e estudos experimentais têm sugerido efeito benéfico do sildenafil na HAP e no tromboembolismo pulmonar crônico, porém resultados de estudos multi-

centricos em andamento são necessários para definir sua real eficácia e segurança, uma vez que potenciais efeitos colaterais relacionados a alterações retinianas e a sinais de neuropatia periférica já foram descritos.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado, Sastry *et al.* avaliaram a eficácia do sildenafil em 22 pacientes com HAPI. Houve melhora significativa após o uso de sildenafil por seis semanas na tolerância ao exercício, índice cardíaco e qualidade de vida. Porém, neste estudo, a avaliação hemodinâmica foi realizada apenas através do ecocardiograma e a tolerância ao exercício foi avaliada por teste de exercício em esteira (protocolo de Naughton). A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional II.⁽¹³⁾

Outros inibidores da fosfodiesterase 5 vêm sendo utilizados no tratamento da disfunção erétil. Seu papel, porém, no tratamento da HAP está limitado a estudos experimentais e relatos de casos isolados.

Derivados da prostaciclina

Além de potentes vasodilatadores, os prostanoídes inibem a agregação plaquetária e diminuem a proliferação das células musculares lisas. Em virtude do número de estudos realizados com

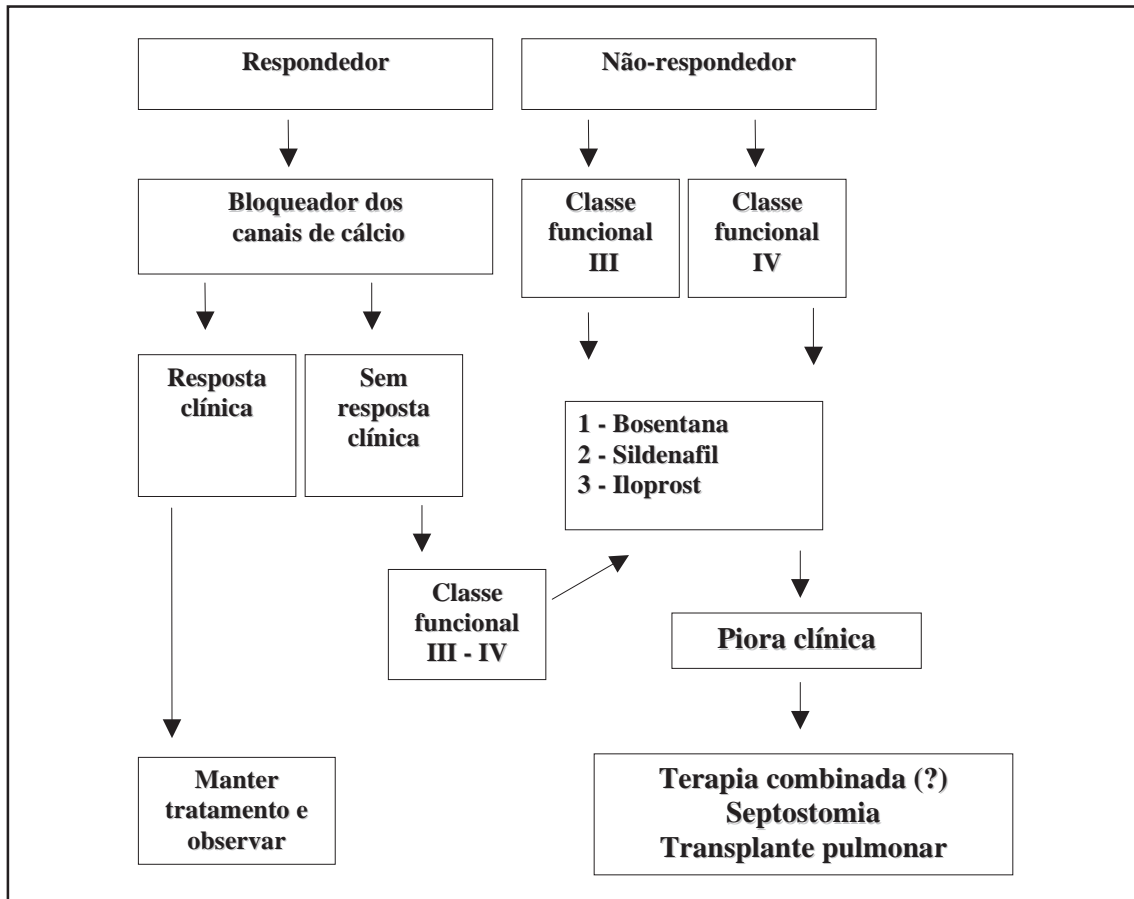


Figura 2 - Algoritmo proposto para o tratamento da hipertensão pulmonar no Brasil

essa classe de medicamentos e dos diferentes níveis de evidência entre as drogas, optamos por apresentá-las separadamente:

Epoprostenol. Estudos controlados e randomizados mostraram benefícios do seu uso em pacientes com HAP idiopática ou associadas à doença do colágeno. Houve melhora, observando-se diminuição da pressão da artéria pulmonar média e da resistência vascular pulmonar, e aumento da capacidade ao exercício.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ O epoprostenol, por possuir meia-vida curta (3 a 5 minutos), necessita de ser administrado por via intravenosa (cateter venoso central de longa permanência), de forma contínua através de bomba de infusão. É necessário o aumento gradual da dose infundida, e há o risco de morte caso a medicação seja interrompida abruptamente. Outras complicações são inerentes à manutenção do cateter venoso central,

como sepse e trombose. Embora seja a única droga que tenha evidenciado melhora da sobrevivência em um estudo prospectivo e controlado, o custo e as complicações relacionadas ao epoprostenol trazem à tona a discussão sobre a viabilidade de seu uso em nosso meio, nas atuais condições socioeconômicas.

Treprostínil. O treprostínil é um análogo da prostaciclina, que permite a infusão subcutânea. Em estudo controlado e randomizado, entre pacientes com HAPI secundárias à doença do colágeno e à síndrome de Eisenmenger, o grupo em uso do treprostínil apresentou pequeno ganho na capacidade ao exercício, no grau de dispnéia e nos parâmetros hemodinâmicos. Os resultados foram inferiores aos observados nos estudos com epoprostenol. A dor no local da infusão pode ser fator limitante para o seu uso.⁽¹⁷⁾

Iloprost. O iloprost é um análogo estável da prostaciclina, e pode ser administrado por via inalatória, o que minimiza a vasodilatação sistêmica. Olschewiski *et al.* demonstraram através de estudo multicêntrico europeu, controlado e randomizado, envolvendo 203 pacientes com hipertensão pulmonar (HAP idiopática, secundária à doença do colágeno, a anorexígenos, à síndrome de Eisenmenger e tromboembolismo pulmonar crônico) em classe funcional da New York Heart Association III/IV, melhora na capacidade ao exercício e diminuição do grau de dispnéia no grupo tratado.⁽¹⁸⁾ O iloprost foi aprovado na comunidade europeia para o tratamento da HAP classe funcional III, porém com o uso de inaladores específicos. Sua desvantagem é a necessidade de inalações repetidas (seis a nove vezes ao dia).

Bloqueadores dos receptores da endotelina

A endotelina é um potente vasoconstritor, ativando-se ao se ligar aos seus receptores (ET-A e ET-B) encontrados nas células endoteliais e células musculares lisas vasculares. Os receptores ET-A são predominantemente encontrados nas células musculares lisas dos vasos, e induzem a vasoconstrição pelo aumento intracelular de cálcio. Já os receptores ET-B são encontrados nas células endoteliais, e estimulam a liberação de vasodiladores como a prostaciclina e o óxido nítrico. No entanto, os receptores ET-B também estão presentes nas células musculares lisas vasculares, estimulando a vasoconstrição e hiperplasia celular. Em condições fisiológicas, o efeito predominante da endotelina no receptor ET-B é de vasodilatação, mas em situações patológicas, predomina o efeito vasoconstritor mediado pelo receptor ET-B nas células musculares lisas.

Além de vasoconstritor, a endotelina tem efeito mitógeno e fibrogênico.⁽¹⁹⁾

Bosentana. É um antagonista não seletivo dos receptores da endotelina. Estudos randomizados e controlados mostraram melhora da capacidade ao exercício, da hemodinâmica, do grau da dispnéia e aumento da sobrevida nos pacientes com HAP idiopática e secundária à doença do colágeno em classe funcional New York Heart Association III/IV. A grande vantagem é a sua administração por via oral. A sua toxicidade é baixa, mas é necessário o controle das enzimas hepáticas antes do início do

tratamento e mensalmente durante os primeiros doze meses, depois passando a ser trimestral. Como é metabolizado pelas isoenzimas do citocromo p-450, pode interferir com a farmacodinâmica da warfarina.⁽²⁰⁻²¹⁾

Sitaxsentan. É um antagonista seletivo do receptor ET-A da endotelina.⁽²²⁾ Barst *et al.* avaliaram, através de estudo randomizado e controlado, com 178 pacientes com HAP (idiopática, associada à doença do colágeno e a cardiopatia congênita com shunt sistêmico-pulmonar), o efeito do uso de sitaxsentan nas doses de 100 e 300 mg/dia em dose única durante três meses. Demonstraram ganho de 65 metros no teste de caminhada de seis minutos em relação ao declínio do grupo placebo, mas não observaram alteração no consumo de oxigênio máximo avaliado pelo teste de exercício cardiopulmonar. Aumento das enzimas hepáticas foi observado em 3% dos pacientes no grupo placebo, 0% no grupo que recebeu sitaxsentan a 100 mg/dia e 10% no grupo que recebeu 300mg/dia. Houve normalização após suspensão da medicação. Houve também interação com a warfarina.⁽²³⁾ Estudos com uso prolongado da medicação e comparativos em relação aos antagonistas não-seletivos da endotelina encontram-se em andamento.

Ambrisentan. É um antagonista seletivo do receptor ET-A. Tem potencialmente menor interação farmacodinâmica devido à metabolização não dependente da via do citocromo P450. Estudos fase II sugerem eficácia da droga, sendo que estudos fase III estão em andamento.

PROPOSTA DE TRATAMENTO PARA O BRASIL

Vários são os fatores que nos diferenciam quanto ao tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar. Fatores que vão desde o registro das medicações no Brasil até o custo e peculiaridades quanto à via de administração.

Ponderando todos esses fatores, optamos por adaptar o algoritmo de tratamento aceito internacionalmente (Figura 1) para a realidade encontrada em nosso meio (Figura 2).

Desta forma, optamos por dividir os tratamentos em primeira, segunda e terceira linhas, levando

em consideração primeiramente o nível de evidência quanto à eficácia do tratamento e posteriormente a disponibilidade e facilidade posológica da medicação.

Primeira linha de tratamento

Consideramos o uso dos inibidores de endotelina, mais especificamente a bosentana, como primeira droga a ser utilizada nos pacientes sem contra-indicação a seu uso. Inicia-se o tratamento com 62,5 mg duas vezes ao dia por duas a quatro semanas, após controle de enzimas hepáticas, e a depender do peso do paciente, progride-se a dose para 125 mg duas vezes ao dia.

Os pacientes que apresentarem piora clínica (vide o capítulo de avaliação) ou efeitos colaterais em vigência do tratamento com bosentana são considerados candidatos ao uso da segunda linha de tratamento.

Segunda linha de tratamento

Consideramos o uso do sildenafil como segunda opção no manejo de pacientes com hipertensão pulmonar. Desta forma, são candidatos ao uso os pacientes que apresentarem contra-indicação aos inibidores de endotelina, ou ainda que apresentarem efeitos colaterais refratários durante o seu uso. Os resultados do estudo multicêntrico ainda não estão disponíveis para respaldar a indicação da dose padrão. Baseados nos estudos abertos, a dose a ser utilizada varia de 25 a 75 mg, três vezes ao dia. Da mesma forma, os resultados e os efeitos colaterais esperados são oriundos dos estudos abertos, aguardando-se os estudos de longo prazo para caracterização dos efeitos tardios da droga.

Terceira linha de tratamento

Consideramos o uso de iloprost como terceira opção no manejo de pacientes com hipertensão pulmonar, ou como primeira opção para o manejo de pacientes em que a administração oral não é possível. A dose utilizada nos estudos clínicos controlados foi de 100 a 150 µg por dia, divididos em seis a nove inalações, com o uso de inaladores nos quais a capacidade de dispersão de partículas é conhecida, a fim de se garantir que uma dose efetiva de 5 µg atinja a cavidade oral em cada inalação. Desta forma, são candidatos ao uso do iloprost os pacientes que apresentarem deterioração clínica durante o uso da primeira e/ou segunda

linha de tratamento e ainda os pacientes cuja administração oral está comprometida, ressaltando-se aqui os pacientes em regime de terapia intensiva que tenham perspectiva terapêutica.

Terapia combinada

Até o momento, não existem evidências que suportem a terapia combinada de forma rotineira, embora exista razão fisiopatológica que embase seu potencial. Vários estudos estão em andamento, combinando drogas de diferentes mecanismos de ação. Até o resultado desses estudos, o uso de terapia combinada deve ser considerado como exceção, reservado para casos refratários às terapias disponíveis, usadas isoladamente.

Tratamento cirúrgico

Para os pacientes refratários a todas as medidas clínicas apresentadas, há ainda a possibilidade de se realizar a abordagem cirúrgica, que compreende a realização de septostomia ou ainda a realização do transplante pulmonar.

A septostomia foi sugerida após a observação de que pacientes com forame oval patente, em fila para o transplante pulmonar, tinham maior sobrevivência. Estudos posteriores evidenciaram que a septostomia pode ser utilizada como ponte para a realização do transplante pulmonar, com melhora funcional dos pacientes. Deve-se ressaltar, porém, que a indicação da septostomia segue critérios específicos e deve ser realizada apenas em centros com experiência em sua realização, uma vez que a mortalidade do procedimento é alta, podendo chegar a 13%. Pacientes com elevada resistência vascular pulmonar, baixo débito cardíaco e saturação de oxigênio < 80% em repouso têm maior mortalidade relacionada ao procedimento.

Com as novas possibilidades terapêuticas, os critérios de indicação do transplante pulmonar na hipertensão pulmonar passam por um grande processo de adaptação. De forma geral, o paciente deve ser encaminhado para centros de referência no tratamento de hipertensão pulmonar para que a avaliação conjunta possa determinar os critérios de falência de tratamento. Determinada a falência do tratamento clínico, o paciente deve ser encaminhado para seguimento em um centro de transplante pulmonar.

De forma global, podemos visualizar a proposta de tratamento na Figura 2.

REFERÊNCIAS

1. Archer O, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation*. 2000;102(22):2781-91. Review.
2. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-7.
3. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
4. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787-92.
5. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1997;336(2):111-7. Review.
6. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12(2):265-70.
7. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002; 20(5):1314-31. Review.
8. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125(2):580-6.
9. Zhao J, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(4):424-8.
10. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapd WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2002;90(6):677-80.
11. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):515-22.
12. Humbert M, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: still waiting for evidence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):6-7.
13. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(7):1149-53.
14. 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.
15. 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. The Primary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-302.
16. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338(5):273-7.
17. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. 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.
18. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost-Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
19. Kim NH, Rubin LJ. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002;7(1):9-19. Review.
20. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346(12):896-903.
21. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;124(1):247-54.
22. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest*. 2002;121(6):1860-8.
23. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR; STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(4):441-7.