

**Caracterização Clínica, Hemodinâmica e Prognóstica de uma População
com Hipertensão Pulmonar Secundária a Insuficiência Cardíaca Avançada
Medicada com Sildenafil**

Nuno Coelho¹, Lino Gonçalves², Elisabete Jorge²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da
Universidade de Coimbra, Portugal

nunocoelho_7@hotmail.com

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	6
Introdução	8
Métodos	9
<i>População e colheita de dados dos doentes</i>	9
<i>Endpoints</i>	10
<i>Análise estatística</i>	10
Resultados	10
<i>Caracterização basal da população</i>	10
<i>Prognóstico a longo prazo</i>	11
Mortalidade por todas as causas	11
Mortalidade por todas as causas ou transplante cardíaco	11
Discussão	14
Conclusão	17
Agradecimentos	18
Referências bibliográficas	19

Lista de Abreviaturas

BNP: peptídeo natriurético do tipo B

FDE-5: fosfodiesterase do tipo 5

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GMPc: monofosfato de guanosina cíclico

GTP: gradiente transpulmonar

HTP: hipertensão pulmonar

IC: insuficiência cardíaca

NO: óxido nítrico

NYHA: New York Heart Association

PAPm: pressão média na artéria pulmonar

PECP: pressão de encravamento capilar pulmonar

RVP: resistência vascular pulmonar

VD: ventrículo direito

VE: ventrículo esquerdo

VO₂ máximo: pico de consumo de oxigénio

WU: unidades Wood

Resumo

Introdução: Apesar da sua crescente utilização, as indicações clínicas e hemodinâmicas para o uso de sildenafil nos doentes com hipertensão pulmonar (HTP) secundária a insuficiência cardíaca (IC) esquerda avançada continuam mal esclarecidas.

Objetivos: Realizar uma caracterização clínica e hemodinâmica de uma população com HTP secundária a IC esquerda avançada medicada com sildenafil, analisando o seu prognóstico através dos parâmetros de mortalidade e/ou realização de transplante cardíaco.

Métodos: Este estudo retrospectivo e unicêntrico incluiu 95 doentes com idade média de $55,2 \pm 10,2$ anos (71,6% do sexo masculino) com IC esquerda avançada e HTP grave (definida por pressão média na artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) $> 2,5$ unidades Wood (WU), e/ou gradiente transpulmonar (GTP) > 12 mmHg), eventualmente candidatos a transplante cardíaco, aos quais foi prescrita terapêutica com sildenafil (20mg, 3id) em adição à terapêutica médica convencional otimizada para a IC. Foram registados os resultados clínicos e hemodinâmicos basais, bem como a mortalidade e/ou realização de transplante cardíaco ao longo do seguimento (tempo mediano de 128 dias).

Resultados: Os doentes encontravam-se com marcado compromisso da sua capacidade funcional, apresentando uma classe NYHA média de $3,5 \pm 0,6$ e um consumo de oxigénio com pico médio (VO_2 máximo) de $16,6 \pm 3,1$ ml/kg/min. Os níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) determinados tinham uma mediana de 567 pg/ml e um intervalo interquartil de 389 a 1074 pg/ml. A nível hemodinâmico, verificaram-se volume sistólico, débito cardíaco e saturação venosa de oxigénio de $47,3 \pm 22,5$ ml/batimento, $3,19 \pm 0,85$ l/min e $56 \pm 7\%$, respetivamente. O cateterismo direito registou ainda pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP) de $27,8 \pm 8,8$ mmHg, PAPm de $46,6 \pm 11,3$ mmHg, GTP de $18,8 \pm 7,3$ mmHg e RVP de $6,9 \pm 5,9$ WU, bem como pressão telediastólica do ventrículo esquerdo de

24,5 ± 8,7 mmHg e pressão média na aurícula direita de 11,6 ± 5,8 mmHg, comprovando a gravidade hemodinâmica dos doentes. Durante o seguimento registou-se uma sobrevida média de 5,9 ± 0,5 anos e um tempo médio cumulativo para realização de transplante cardíaco ou morte de 2,4 ± 0,4 anos.

Conclusões: A caracterização clínica e hemodinâmica apresentada por este estudo traduz o prognóstico sombrio dos doentes com HTP decorrente de IC esquerda avançada podendo por isso justificar a adoção de terapêuticas mais dirigidas à HTP, nomeadamente o uso de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (FDE-5).

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca avançada; hipertensão pulmonar; transplantação cardíaca; sildenafil; prognóstico

Abstract

Background: Despite its increased use, clinical and hemodynamic indications for sildenafil in patients with pulmonary hypertension (PH) secondary to advanced left heart failure (HF) remain uncertain.

Objectives: To perform a clinical and hemodynamic characterization of a population with PH secondary to advanced left HF treated with sildenafil, evaluating the prognosis in terms of mortality and/or heart transplantation.

Methods: This retrospective single-center study included 95 patients with a mean age of $55,2 \pm 10.2$ years (71.6% males) with advanced left HF and severe PH (defined as mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) > 2.5 Wood units (WU), and/or transpulmonary gradient (TPG) > 12 mmHg), potential candidates for heart transplantation, which were medicated with sildenafil (20mg, 3 times a day) in addition to standard and optimized medical therapy for HF. Baseline hemodynamic and clinical outcomes, as well as mortality and/or cardiac transplantation during follow-up (median 128 days) were reported.

Results: Patients presented a deep impairment of their functional capacity, with an average NYHA class of 3.5 ± 0.6 and a peak exercise oxygen consumption of 16.6 ± 3.1 ml/kg/min. The levels of B-type natriuretic peptide (BNP) had a median of 567 pg/ml and interquartile range of 389 to 1074 pg/ml. Hemodynamically, it was verified a stroke volume, cardiac output and venous oxygen saturation of 47.3 ± 22.5 ml/beat, 3.19 ± 0.85 l/min and $56 \pm 7\%$, respectively. The right heart catheterization also noticed a pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) of 27.8 ± 8.8 mmHg, mPAP of 46.6 ± 11.3 mmHg, TPG of 18.8 ± 7.3 mmHg and PVR of 6.9 ± 5.9 WU as well as left ventricular end-diastolic pressure of 24.5 ± 8.7 mmHg and mean right atrial pressure of 11.6 ± 5.8 mmHg, confirming the hemodynamic

severity of the patients. During follow-up there was a mean survival of 5.9 ± 0.5 years and a cumulative average time to cardiac transplantation or death of 2.4 ± 0.4 years.

Conclusions: The clinical and hemodynamic characterization presented in this study reflects the poor prognosis of patients with PH due to advanced left HF that may support the adoption of more targeted therapies to PH, including the usage of phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Key-words: advanced heart failure; pulmonary hypertension; heart transplant; sildenafil; prognosis

Introdução

A hipertensão pulmonar (HTP) corresponde a uma pressão média na artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg obtida em repouso, por cateterismo direito.¹ A HTP secundária a insuficiência cardíaca (IC) esquerda, também designada Grupo 2 ou HTP pós-capilar segundo a Classificação de Dana Point 2008,² é o tipo mais comum de HTP na prática clínica, verificando-se em aproximadamente 60-70% dos pacientes com IC moderada a severa.³ A sua presença agrava o prognóstico da IC independentemente do estágio e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).⁴ Em termos hemodinâmicos e numa fase inicial, para além do aumento da PAPm decorrente de uma pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP) > 15 mmHg, na HTP secundária a IC esquerda o gradiente transpulmonar (GTP) e a resistência vascular pulmonar (RVP) exibem valores normais – HTP reversível.^{1,5} Contudo, o contínuo barotrauma associado à transmissão retrógrada das altas pressões originadas nas câmaras cardíacas esquerdas associa-se à ocorrência de importantes alterações da homeostasia vascular pulmonar. A progressiva disfunção endotelial, a consequente vasoconstrição reativa e as alterações da estrutura vascular originam, no leito pulmonar, uma resposta desproporcional ao grau de IC.⁶ Nesta fase, verificam-se valores de GTP e RVP aumentados (GTP $> 12-15$ mmHg e RVP $> 2,5-3,0$ WU) traduzindo um carácter fixo e refratário da HTP.^{1,5} A manutenção da HTP e o aumento progressivo da pós-carga no ventrículo direito (VD) conduzem a um esgotamento dos seus mecanismos compensatórios verificando-se uma disfunção progressiva e instalação de falência biventricular com repercussão na morbimortalidade.⁷ Esta evolução patológica tem graves consequências tanto a nível da resposta à terapêutica médica como também no êxito da transplantação cardíaca, a terapêutica efetiva da IC terminal.³

Tem-se assistido a um aumento do uso de fármacos com intervenção direta na HTP nos doentes com IC severa.⁸ Contudo, as indicações clínicas destes fármacos estão ainda mal definidas.

O sildenafil é um potente inibidor seletivo da fosfodiesterase do tipo 5 (FDE5), uma enzima que, apesar de expressa em todo o organismo, é particularmente abundante nas células vasculares musculares lisas das artérias pulmonares.⁹ O seu uso induz vasodilatação e bloqueio de estímulos proliferativos através da diminuição da hidrólise do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), diminuindo assim a pressão no leito capilar pulmonar ao contrabalançar as deficiências na via do óxido nítrico (NO) – GMPc causadas pela disfunção endotelial associadas à IC.¹⁰

O objetivo deste estudo foi caracterizar em termos clínicos, hemodinâmicos e prognósticos uma população de doentes com HTP grave secundária a IC esquerda avançada medicados com sildenafil, associadamente à terapêutica médica convencional preconizada para o tratamento da IC.

Métodos

População e colheita de dados dos doentes

Este estudo retrospectivo e unicêntrico incluiu 95 doentes seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra por IC esquerda avançada aos quais foi prescrito sildenafil na dose de 20mg *3id*, em adição à terapêutica convencional otimizada para IC. O tempo mediano de seguimento clínico foi de 128 dias com um intervalo interquartil de 26 a 893 dias. Os dados foram obtidos através da consulta do processo clínico hospitalar, complementado com contacto telefónico, sempre que necessário. Foram registados os resultados hemodinâmicos obtidos por cateterismo direito,

resultados da prova de esforço cardiopulmonar, a ocorrência transplante cardíaco e a mortalidade.

Endpoints

Considerou-se como endpoint primário a mortalidade de todas as causas e como endpoint secundário a ocorrência de morte e/ou transplante cardíaco.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o SPSS 13.0 para o Windows (SPSS Inc., Chicago, III). Os resultados foram expressos como médias \pm desvio padrão no caso das variáveis contínuas e como frequências e percentagens no caso das variáveis categóricas. Devido à distribuição não normal, os valores do BNP são apresentados segundo a sua mediana e respetivo intervalo interquartil. As estimativas de sobrevivência do grupo de pacientes foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier.

Resultados

Caracterização basal da população

A caracterização clínica e hemodinâmica à data de início da toma de sildenafil encontra-se sumarizada, respetivamente, nas Tabelas 1 e 2.

A população em estudo foi constituída por 95 indivíduos dos 32 aos 78 anos, com uma média de idades de $55,2 \pm 10,2$ anos, sendo na sua maioria do sexo masculino (71,6%). A classe NYHA média foi de $3,5 \pm 0,6$, traduzindo o grau avançado de insuficiência cardíaca e compromisso funcional apresentado. Destacam-se os elevados valores de BNP, com mediana

de 567 pg/ml e um intervalo interquartil de 389 a 1074 pg/ml. O VO_2 máximo alcançado pelos doentes, em prova de esforço cardiopulmonar foi de $16,6 \pm 3,1$ ml/kg/min.

As alterações hemodinâmicas observadas traduzem a gravidade da população estudada. O volume sistólico, o débito cardíaco e a saturação venosa de O_2 apresentaram-se reduzidos ($47,3 \pm 22,5$ ml/batimento, $3,19 \pm 0,85$ l/min e $56 \pm 7\%$, respetivamente). Os valores da pressão média na artéria pulmonar ($46,6 \pm 11,3$ mmHg) e da pressão de encravamento capilar pulmonar ($27,8 \pm 8,8$ mmHg) mostraram-se aumentados, o mesmo se verificando com o valor do gradiente transpulmonar ($18,8 \pm 7,3$ mmHg) e com a resistência vascular pulmonar ($6,9 \pm 5,9$ WU). Nesta população observaram-se ainda importantes elevações das pressões de enchimento ventriculares esquerdas (pressão telediastólica do ventrículo esquerdo de $24,5 \pm 8,7$ mmHg) e direitas (pressão média da aurícula direita na ordem dos $11,6 \pm 5,8$ mmHg).

Prognóstico a longo prazo

Mortalidade por todas as causas

Durante o seguimento, observou-se uma sobrevida média de $5,9 \pm 0,5$ anos e uma mortalidade de 17,6%, 26,1% e 36,5% aos 3 meses, 1 e 5 anos, respetivamente (Tabela 3 e Figura 1).

Mortalidade por todas as causas ou transplante cardíaco

O tempo médio cumulativo para a realização de transplantação cardíaca ou morte foi de $2,4 \pm 0,4$ anos, verificando-se uma percentagem cumulativa de transplante ou morte de 39,9%, 61,4% e 66,6% aos 3 meses, 1 e 3 anos, respetivamente (Tabela 4 e Figura 2).

Tabela 1 Caracterização clínica basal da população em estudo

	n	
Idade , anos	89	55,2 ± 10,2
Sexo , M/F, %	95	71,6 / 28,4
Peso , Kg	88	69,2 ± 14,7
Superfície Corporal , m ²	88	1,78 ± 0,21
Classe NYHA	51	3,5 ± 0,6
BNP , mediana; intervalo interquartil, pg/ml	47	567; 389 a 1074
Hb , g/l	44	137 ± 22
VO₂ máximo , ml/kg/min	22	16,6 ± 3,1

NYHA: New York Heart Association, **BNP**: peptídeo natriurético tipo B, **Hb**: hemoglobina, **VO₂ máximo**: pico de consumo de oxigénio

Tabela 2 Caracterização hemodinâmica basal da população em estudo

	n	
PAS , mmHg	53	112 ± 22
PAD , mmHg	53	68 ± 13
PAM , mmHg	53	84 ± 15
FC , bpm	53	76 ± 17
SaO₂ , %	50	94 ± 3
SvO₂ , %	49	56 ± 7
PVEdf , mmHg	38	24,5 ± 8,7
PAPm , mmHg	54	46,6 ± 11,3
PAPs , mmHg	54	74,2 ± 16,9
PAPd , mmHg	54	29,9 ± 10,8
PECP , mmHg	53	27,8 ± 8,8
GTP , mmHg	53	18,8 ± 7,3
DC , l/min	52	3,19 ± 0,85
VS , ml/sístole	51	47,3 ± 22,5
PADv , mmHg	52	14,1 ± 6,8
PADm , mmHg	53	11,6 ± 5,8
RVP , WU	52	6,9 ± 5,9

PAS: pressão arterial sistólica, **PAD**: pressão arterial diastólica, **PAM**: pressão arterial média, **FC**: frequência cardíaca, **SaO₂**: saturação arterial de oxigénio, **SvO₂**: saturação venosa de oxigénio, **PVEdf**: pressão telediastólica do ventrículo esquerdo, **PAPm**: pressão média na artéria pulmonar, **PAPs**: pressão sistólica na artéria pulmonar, **PAPd**: pressão diastólica na artéria pulmonar, **PECP**: pressão de encravamento capilar pulmonar, **GTP**: gradiente transpulmonar, **DC**: débito cardíaco, **VS**: volume sistólico, **PADv**: pressão na aurícula direita - onda v, **PADm**: pressão média na aurícula direita, **RVP**: resistência vascular pulmonar, **WU**: unidades Wood

Tabela 3 Mortalidade por todas as causas, segundo o tempo de seguimento.

Tempo de seguimento	Mortalidade, %
3M	17,6
6M	18,9
9M	21,7
12M	26,1
2A	27,6
3A	31,9
5A	36,5

M: meses, A: anos

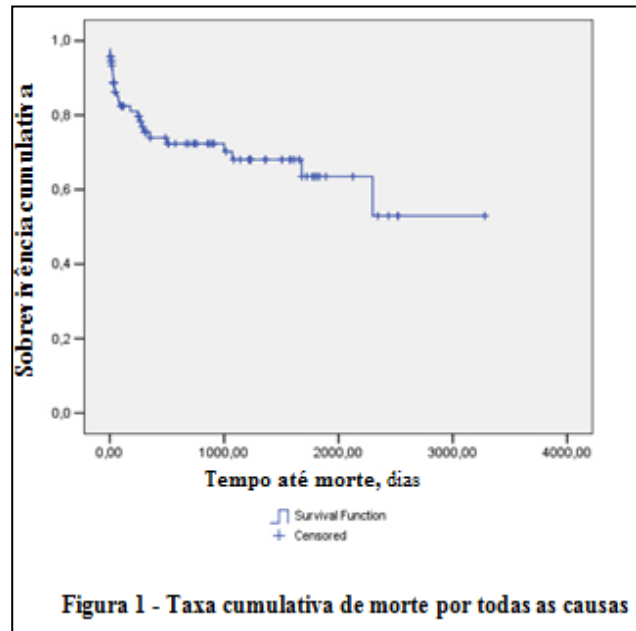
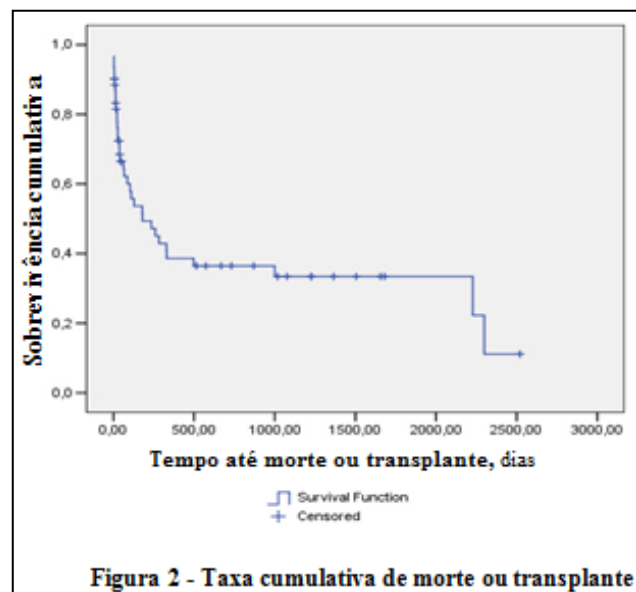


Tabela 4 Transplante ou mortalidade por todas as causas, segundo o tempo de seguimento.

Tempo de seguimento	Transplante/ Morte %
3M	39,9
6M	50,7
9M	54,9
12M	61,4
2A	63,5
3A	66,6

M: meses, A: anos



Discussão

Neste grupo, para além das elevadas pressões registadas no coração esquerdo e no leito pulmonar, verifica-se também um aumento marcado das pressões de enchimento das câmaras cardíacas direitas. A sobrecarga cardíaca direita, decorrente da transmissão retrógrada da pressão do coração esquerdo para o leito pulmonar, ocorre em pelo menos dois terços dos doentes com IC esquerda severa com disfunção sistólica e associa-se a uma mortalidade duas vezes superior à verificada na disfunção esquerda isolada.⁶

Assim, através da caracterização clínica e hemodinâmica deste grupo, foi possível identificar múltiplos fatores que contribuíram para um prognóstico sombrio. Este traduziu-se por mortalidade de mais de um quarto da população no primeiro ano de seguimento. O estágio moderado a severo da IC (classe NYHA média de $3,55 \pm 0,54$) e a inexorável deterioração do estado clínico condicionaram um elevado recurso à transplantação cardíaca. Nesta população altamente selecionada, meio ano após o início do seguimento verificou-se que mais de metade dos doentes tinha recebido transplante cardíaco ou falecido.

A eficácia da terapêutica da IC traduz-se, entre outros efeitos, pela redução dos valores de BNP ao longo do período de tratamento.¹¹ Na população estudada, apesar da instituição da terapêutica convencional em níveis máximos prévia à análise clínica descrita, verificaram-se níveis de BNP elevados. Esta constatação está associada a um risco de hospitalização recorrente e/ou morte elevados e advém da desregulação do equilíbrio cardio-renal existente nos doentes com IC avançada.^{12,13} Esta desregulação deve-se em parte à dessensibilização e/ou resistência aos efeitos homeostáticos do BNP, sendo o aumento da FDE-5 um dos mecanismos etiológicos.¹⁴ Modelos experimentais demonstram que a inibição desta enzima conduz ao restabelecimento da função normal do BNP com diminuição progressiva dos seus níveis, sendo este um dos possíveis mecanismos terapêuticos do sildenafil.¹⁵

A dispneia de esforço é uma das manifestações mais comuns e limitantes da HTP do Grupo 2, sendo o resultado das múltiplas anomalias metabólicas e cardiopulmonares destes doentes.^{6,16} A sua intensidade é proporcional à severidade da doença e varia diretamente com o aumento da resistência vascular pulmonar e com a disfunção ventricular direita, ambas decorrentes da instalação de HTP secundária à IC.^{5,17-19} A determinação do VO₂ máximo, obtido através da prova de esforço cardiopulmonar, proporciona uma avaliação objetiva da severidade da IC, fazendo parte dos parâmetros de estratificação dos doentes com IC eventualmente candidatos a transplantação cardíaca.^{20,21} Na população em estudo, os valores diminuídos de VO₂ máximo, débito cardíaco e volume sistólico associados à RVP elevada, são similares aos de outras séries publicadas em que também avaliaram a tolerância ao esforço na IC severa.^{19,22-24} Estes dados refletem o grave comprometimento da resposta cardiovascular e o prognóstico sombrio deste grupo de doentes em análise. Vários estudos demonstram que a inibição da FDE-5 está associada a um aumento da tolerância ao exercício (traduzida por aumento do VO₂ máximo, aumento da distância percorrida em 6 minutos), a uma melhoria do estado clínico e a aumento da qualidade de vida em pacientes com HTP secundária a IC sistólica.^{4,19,23,25} Em termos hemodinâmicos essa melhoria traduz-se pela redução da RVP e da pós-carga, aumento da FEVE e aumento do índice cardíaco tanto em repouso como durante o esforço.^{4,18,23}

Estes achados clínicos e hemodinâmicos são consequência da inibição da FDE-5 a vários níveis. A vasodilatação induzida a nível pulmonar, com concomitante redução da RVP, é um dos principais mecanismos responsáveis pela redução da dispneia de esforço verificada com o uso do sildenafil. Contudo, os efeitos do sildenafil a nível ventilatório são também importantes neste processo. A inibição da FDE-5 aumenta a perfusão do espaço morto e reverte as alterações da estrutura alveolar associadas ao barotrauma da HTP, condicionadoras de alterações na impedância gasosa normal.²⁶ Os efeitos da inibição da FDE-5 não se

restringem ao pulmão. A ação vasodilatadora do sildenafil a nível da vasculatura sistémica, ainda que se verifique em menor magnitude quando comparada com a exercida a nível pulmonar, tem também impacto no estado funcional dos doentes com IC. Por um lado, esta vasodilatação sistémica proporciona uma diminuição da pós-carga, melhorando o desempenho miocárdico.^{10,23} Por outro lado, devido ao aumento da irrigação tecidual e melhor perfusão muscular, verifica-se uma marcada redução do *ergoreflex*, condicionando diminuição acentuada da hiperventilação e da fadiga.^{27,28} Intervindo diretamente no miocárdio, o sildenafil pode contrariar o aumento paradoxal da expressão de FDE-5 verificada a nível dos miócitos do ventrículo direito disfuncional, revertendo a diminuição da contractilidade.^{29,30} Por tudo isto se conclui que a melhor tolerância ao exercício nos doentes medicados com sildenafil se deve tanto aos efeitos diretos na hemodinâmica e mecânica ventilatória pulmonar como também aos efeitos diretos e indiretos a nível da função cardíaca.⁸

No transplante cardíaco, a insuficiência ventricular direita do enxerto decorre da sobrecarga por este experimentada quando é subitamente sujeito a pressões pulmonares elevadas a jusante. Assim, valores de RVP e GTP pré-operatórios aumentados, apesar do tratamento agressivo com inotrópicos e vasodilatadores pulmonares (HTP fixa), como aqueles verificados na população descrita, correlacionam-se com mortalidade pós-transplante elevada e representam uma contraindicação relativa ao mesmo.⁵ Estudos recentes demonstram que o uso de sildenafil, tanto previamente como também após o transplante cardíaco, está associado a melhoria da hemodinâmica pulmonar tornando possível a realização do mesmo, sem aumento da mortalidade pós-transplante.³

Os estudos atualmente disponíveis sugerem que os doentes que mais beneficiarão de sildenafil serão os que apresentam RVP aumentada e aqueles com IC com FEVE reduzida⁸, características que vão ao encontro à amostra analisada neste trabalho. Na IC com FEVE preservada não existe consenso quanto à utilidade do sildenafil.³¹

As limitações deste estudo populacional prendem-se com o seu carácter retrospectivo e com o facto de não existir um grupo de controlo. Por outro lado, as observações efetuadas podem ser influenciadas por um viés de seleção dos doentes que fizeram parte do estudo devido à ausência de aleatorização.

Conclusão

O prognóstico sombrio dos doentes com HTP decorrente de IC com depressão severa da FEVE, traduzido pelos dados clínicos, hemodinâmicos e de sobrevida observados na população estudada poderá justificar o uso de terapêuticas dirigidas à HTP, nomeadamente o uso de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Professor Doutor Lino Gonçalves pela oportunidade de ter participado neste estudo e pela sua orientação na execução deste trabalho.

À Dra. Elisabete Jorge agradeço por toda a disponibilidade e apoio, fundamentais para a recolha, análise e interpretação dados que constam neste estudo.

Ao Dr. Rui Baptista por toda a disponibilidade demonstrada.

Referências bibliográficas

1. Georgiopoulou, V. V, Kalogeropoulos, A. P., Borlaug, B. a, Gheorghiade, M. & Butler, J. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 1: epidemiology, pathophysiology, and definitions. *Circ. Heart Fail.* 6, 344–54 (2013).
2. Simonneau, G. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54, S43–54 (2009).
3. Pons, J. *et al.* Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 31, 1281–7 (2012).
4. Reichenbach, A. *et al.* The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int. J. Cardiol.* 168, 60–5 (2013).
5. Fang, J. C. *et al.* World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 31, 913–33 (2012).
6. Guazzi, M. & Borlaug, B. a. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 126, 975–90 (2012).
7. Grünig, E. *et al.* Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 128, 2005–15 (2013).

8. Wu, X., Yang, T., Zhou, Q., Li, S. & Huang, L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* (2013).
9. Wilkins, M. R., Wharton, J., Grimminger, F. & Ghofrani, H. a. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 32, 198–209 (2008).
10. Movsesian, M. a & Kukreja, R. C. Phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Handb. Exp. Pharmacol.* 14, 237–249 (2011).
11. McLaughlin, V. V *et al.* ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 1573–619 (2009).
12. Yancy, C. W. *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, e147–239 (2013).
13. De Groote, P. *et al.* B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 1584–9 (2004).
14. Chen, H. H. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 1089–91 (2007).

15. Forfia, P. R. *et al.* Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 1079–88 (2007).
16. Belli, J. F. C., Bacal, F., Bocchi, E. A. & Guimarães, G. V. Ergoreflex activity in heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 97, 171–8 (2011).
17. Toma, N., Bicescu, G., Enache, R., Dragoi, R. & Cinteza, M. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea. *Mædica* 5, 214–8 (2010).
18. Butler, J., Chomsky, D. B. & Wilson, J. R. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 1802–6 (1999).
19. Lewis, G. D. *et al.* Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116, 1555–62 (2007).
20. Gibbons, R. J. *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 1531–1540 (2002).
21. Mehra, M. R. *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J. Heart Lung Transplant.* 25, 1024–42 (2006).
22. Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R. & Guazzi, M. D. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ. Heart Fail.* 4, 8–17 (2011).

23. Lewis, G. D. *et al.* Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115, 59–66 (2007).
24. Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R. & Guazzi, M. D. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 124, 164–74 (2011).
25. Dumitrescu, D., Seck, C., Möhle, L., Erdmann, E. & Rosenkranz, S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 154, 205–6 (2012).
26. Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R. & Guazzi, M. D. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 124, 164–74 (2011).
27. Guazzi, M. *et al.* Endothelium-mediated modulation of ergoreflex and improvement in exercise ventilation by acute sildenafil in heart failure patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, 336–41 (2008).
28. Schwartz, B. & Jackson, G. Phosphodiesterase type 5 inhibitors improve endothelial function and may benefit cardiovascular conditions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 126, 192–9 (2013).
29. Guazzi, M. & Galiè, N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 21, 338–46 (2012).
30. Shan, X. *et al.* Differential expression of PDE5 in failing and nonfailing human myocardium. *Circ. Heart Fail.* 5, 79–86 (2012).

31. Waxman, A. B. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target for therapy? *Circulation* 124, 133–5 (2011).