



Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes¹, Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki², Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos³, Ricardo de Amorim Correa⁴, Marcelo Basso Gazzana⁵, Carlos Vianna Poyares Jardim¹, Fábio Biscegli Jatene¹, Jose Leonidas Alves Junior¹, Roberta Pulcheri Ramos², Daniela Tannus⁶, Carlos Teles², Mario Terra Filho¹, Daniel Waetge⁷, Rogério Souza¹

1. Grupo de Circulação Pulmonar, Divisão de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Júlia Kubistchek, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
7. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 30 abril 2020.

Aprovado: 22 maio 2020.

RESUMO

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma doença grave e debilitante, causada pela oclusão do leito arterial pulmonar por êmbolos hemáticos e por material fibroso induzido pela presença desses êmbolos. Essa oclusão eleva a resistência vascular e, por consequência, a pressão do território arterial pulmonar, caracterizando a presença de hipertensão pulmonar. Esse aumento da carga imposta ao ventrículo direito leva a progressiva insuficiência do mesmo e, finalmente, ao óbito. No entanto, ao contrário das outras formas de hipertensão pulmonar, a HPTEC possui uma particularidade muito significativa: a existência de tratamento potencialmente curativo através da tromboendarterectomia pulmonar. Dessa forma, o objetivo primordial do manejo deve ser a avaliação do potencial cirúrgico do paciente em um centro de referência em HPTEC. Entretanto, nem todos os pacientes podem ser submetidos à cirurgia. Para esses pacientes outras alternativas terapêuticas viáveis são a angioplastia de artérias pulmonares e o tratamento farmacológico. Nestas recomendações, discutir-se-ão as bases fisiopatológicas para o surgimento de HPTEC, a partir da embolia pulmonar aguda, bem como o quadro clínico apresentado pelo paciente, o algoritmo diagnóstico a ser seguido e as alternativas terapêuticas disponíveis.

Descritores: Hipertensão pulmonar/diagnóstico; Hipertensão pulmonar/cirurgia; Hipertensão pulmonar/tratamento; Hipertensão pulmonar/tratamento farmacológico.

DEFINIÇÃO

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma forma de hipertensão pulmonar (HP) que advém da oclusão da circulação pulmonar por um material tromboembólico residual organizado, com conseqüente remodelamento da microvasculatura pulmonar, induzido ou potencializado por uma combinação de angiogênese imperfeita, fibrinólise endógena reduzida e disfunção endotelial. Nesse processo, há a substituição gradativa da camada íntima endotelial normal, com redução do leito vascular pulmonar e conseqüente elevação de sua resistência e, portanto, da pós-carga do ventrículo direito. Essa elevação da carga imposta ao ventrículo direito leva a progressiva insuficiência ventricular direita, principal responsável pela mortalidade associada à doença.⁽¹⁾

A definição de HPTEC se faz através de critérios objetivos (Quadro 1).⁽²⁾ Conceitualmente, pode-se notar que os critérios diagnósticos visam excluir um potencial componente relacionado a material embólico agudo (por isso há a necessidade de ao menos três meses de anticoagulação plena), confirmar a oclusão por métodos de imagem (não apenas por suspeita clínica) e, por fim, confirmar a presença de HP. É relevante entender esse conceito no espectro mais amplo relacionado às demais causas de HP.

Múltiplos processos etiológicos podem ser responsáveis pela elevação pressórica do sistema vascular pulmonar, em oposição à condição normal de baixa pressão e

Endereço para correspondência:

Rogério Souza, Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Bloco II, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel./Fax: 55 11 3069-5695. E-mail: rogerio.souza@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (todos são necessários).

Critérios diagnósticos
Confirmação invasiva de hipertensão pulmonar: pressão média de artéria pulmonar > 20 mmHg ^a
Confirmação de tromboembolismo pulmonar crônico por angiogramografia de artérias pulmonares, cintilografia pulmonar de inalação/perfusão ou arteriografia pulmonar
O diagnóstico só pode ser confirmado após pelo menos três meses de anticoagulação efetiva

Adaptado de Galiè et al.⁽²⁾ e Simonneau et al.⁽³⁾

baixa resistência vascular. Quando a pressão média da artéria pulmonar (PmAP) supera o limite de 20 mmHg, define-se a presença de HP.⁽³⁾ Esse nível pressórico foi estabelecido como definição de HP recentemente; a maior parte da evidência existente, referente a todas as formas de HP, tem a presença de PmAP \geq 25 mmHg como critério diagnóstico. Dessa forma, apesar de a presente recomendação adotar o critério atual para a definição de HP, deve-se compreender que, para pacientes com PmAP entre 21 e 24 mmHg, a evidência científica existente ainda é bastante limitada.

São vários os mecanismos fisiopatológicos que podem gerar HP, por exemplo: aumento da pressão hidrostática do sistema vascular pulmonar, como na estenose mitral; perda do leito vascular associado à vasoconstrição hipóxica, como nas doenças do parênquima pulmonar; remodelamento vascular pulmonar com proliferação endotelial e da camada média, como na hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática; ou ainda obstrução mecânica do leito vascular, conforme já mencionado na HPTEC.⁽⁴⁾ Assim, o primeiro passo ao lidar-se com um paciente com HP é determinar o mecanismo fisiopatológico predominante. Isso permitirá a adequada classificação do paciente segundo o sistema atualmente vigente (Quadro 2), que tem por base agrupar pacientes de acordo com o principal mecanismo fisiopatológico, a apresentação clínica e a resposta ao tratamento, ou seja, ao se classificar adequadamente o paciente com HP, tem-se diretamente a proposta terapêutica associada.⁽³⁾

A HPTEC pertence ao grupo 4 na atual classificação de HP.⁽³⁾ Como mencionado, sua classificação adequada é particularmente significativa porque a condução terapêutica de HPTEC é completamente distinta da de outras formas de HP, uma vez que inclui a possibilidade de tratamento cirúrgico, com potencial cura da doença.⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGIA: DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO À HPTEC

Em até cerca de 80% dos casos de HPTEC, a doença é antecedida por um episódio identificado de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo.⁽⁶⁾ Durante o evento agudo, são várias as alterações resultantes da presença dos êmbolos, que estão fora do escopo destas recomendações.⁽⁷⁾ No entanto, vale a pena ressaltar que o episódio de TEP agudo pode ter três desfechos clínicos possíveis⁽⁸⁾: 1) insuficiência ventricular direita por elevação aguda da pós-carga do ventrículo direito, podendo levar ao óbito; 2) reperfusão completa da circulação pulmonar a médio prazo, que pode ser espontânea (decorrente da ação de

trombolíticos endógenos) ou secundária ao tratamento; ou 3) reperfusão parcial da circulação pulmonar, com oclusão residual de parte da circulação pulmonar. Acredita-se que após um ano do episódio de TEP agudo adequadamente tratado com anticoagulantes, aproximadamente 30% dos pacientes permaneçam com alguma falha de enchimento na circulação pulmonar quando reavaliados por meio de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão,⁽⁹⁾ porém nem todos serão sintomáticos. Pacientes com defeitos perfusionais após um episódio de embolia pulmonar aguda que persistem com dispneia, mas sem HP ao repouso, são portadores de doença pulmonar tromboembólica crônica (DPTC).⁽¹⁾ Nesse grupo, os sintomas são decorrentes da HP ao esforço e/ou por alterações ventilatórias e de trocas gasosas. Já a parcela de pacientes com defeitos perfusionais residuais, sintomas ainda mais relevantes, e com HP caracterizam a população de portadores de HPTEC.

Diferentemente dos pacientes com DPTC, pacientes com HPTEC apresentam uma disfunção hemodinâmica acentuada e padecem não apenas por conta do território vascular hipoperfundido (pela oclusão arterial pulmonar crônica), mas também pelas regiões pulmonares livres de coágulo, submetidas à hiperfluxo relativo, frente ao fluxo sanguíneo desviado das regiões obstruídas.⁽¹⁰⁾ Além disso, especula-se que a circulação brônquica, cujo fluxo está aumentando nesses casos, também possa promover uma acentuação desse hiperfluxo no leito vascular distal à obstrução, pela presença de circulação colateral. Esse hiperfluxo acarreta disfunção endotelial, com conseqüente remodelamento vascular.

Como resultante dessa situação hipoperfusão/hiperfluxo regional, em pacientes suscetíveis, surgem a HP e a insuficiência ventricular direita subsequente. Portanto, a disfunção endotelial da HPTEC não é encontrada apenas no território arterial pulmonar, mas também no território capilar e venoso.⁽¹¹⁾ Tal fato poderia explicar porque uma parcela considerável dos pacientes permanece com HP residual após a realização de tromboendarterectomia pulmonar (TEAP),⁽¹²⁾ cirurgia proposta como curativa para HPTEC mas que, por abordar apenas o material fibrótico que está obstruindo as artérias pulmonares, não conseguiria interferir na patologia já instalada nos sistemas capilares e venosos pulmonares.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de HPTEC após o TEP agudo é bastante discutível, com dados na literatura mundial que oscilam entre 0,7% e 10%.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Uma meta-análise

Quadro 2. Classificação da hipertensão pulmonar vigente.

Classificação de hipertensão pulmonar
1. Hipertensão arterial pulmonar
1.1 Hipertensão arterial pulmonar idiopática
1.2 Hipertensão arterial pulmonar hereditária
1.3 Induzida por drogas ou toxinas
1.4 Associada a:
1.4.1 Doenças do tecido conectivo
1.4.2 Infecção por HIV
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Doenças cardíacas congênicas
1.4.5 Esquistossomose
1.5 Respondedores aos bloqueadores de canal de cálcio
1.6 Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda
2.1 Insuficiência cardíaca com FE preservada
2.2 Insuficiência cardíaca com FE reduzida
2.3 Doença valvar
2.4 Cardiopatias congênicas ou adquiridas que levam à hipertensão pulmonar pós-capilar
3. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva
3.2 Doença pulmonar restritiva
3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto
3.4 Hipóxia sem doença estrutural pulmonar
3.5 Doenças do desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão pulmonar por obstruções de artéria pulmonar
4.1 Hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico
4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar: sarcoma ou angiossarcoma, outros tumores malignos (renal, uterino, testicular tipo germinativo), tumores não malignos (leiomioma), arterite sem doença do tecido conectivo, estenose congênita da artéria pulmonar, parasitose (hidatidose)
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas
5.2 Doenças sistêmicas e metabólicas: histiocitose pulmonar de células de Langerhans, doença de Gaucher, doenças de depósito do glicogênio, neurofibromatose e sarcoidose
5.3 Outras: mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
5.4 Cardiopatias congênicas complexas

Adaptado de Simonneau et al.⁽³⁾ FE: fração de ejeção.

de 16 estudos, que incluiu 4.407 pacientes com acompanhamento por mais de dois anos, demonstrou uma incidência global de 0,56% (IC95%: 0,1-1,0%). Considerando apenas pacientes sobreviventes por pelo menos seis meses após o evento embólico, a incidência foi de 3,2% (IC95%: 2,0-4,4%) e, dentre esses, se forem considerados apenas aqueles sem comorbidades maiores, a incidência foi de 2,8% (IC95%: 1,5-4,1%).⁽¹⁶⁾ Já a incidência descrita de HPTEC em relação à população global é de 5 casos novos/milhão de habitantes por ano,⁽¹⁷⁾ com média de idade ao diagnóstico de 63 anos, sendo ambos os sexos igualmente afetados.⁽¹⁸⁾ O tempo para o diagnóstico é elevado, tendo sido descrito como, em média, de 14 meses em uma coorte europeia.⁽¹⁹⁾

Ao contrário do que se poderia supor, os fatores de risco para HPTEC são distintos dos fatores clássicos predisponentes ao TEP agudo, associados à tríade clássica descrita por Virchow: hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase venosa.⁽²⁰⁾ Deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, assim como mutação no fator V de Leiden, não se associaram à presença de HPTEC.⁽²¹⁾ Entretanto, concentrações plasmáticas elevadas de fator VIII e presença de

anticoagulante lúpico e anticorpos antifosfolípidos estão associadas com o desenvolvimento de HPTEC, assim como a presença de variantes genéticas que determinam menos sítios de ligação dos coágulos com a plasmina, tornando os trombos mais resistentes à lise pelos trombolíticos endógenos.⁽²²⁾ A identificação de clusters familiares de casos de HPTEC também corrobora o papel de alterações genéticas na gênese dessa doença.⁽²³⁾

Diversas comorbidades clínicas também foram associadas à HPTEC: neoplasias, shunts arteriovenosos, esplenectomia e doenças inflamatórias crônicas (como doença inflamatória intestinal, osteomielite e artrite reumatoide).⁽²⁴⁻²⁶⁾ De forma bastante curiosa, doenças infecciosas crônicas, particularmente bacterianas, associadas à infecção por *Staphylococcus aureus*, parecem estar relacionadas ao surgimento de HPTEC. Já foram isolados fragmentos de DNA de *S. aureus* no sangue periférico de pacientes com HPTEC, mas não em pacientes com TEP agudo.⁽²⁷⁾ O fator de risco que conferia o maior risco de desenvolvimento de HPTEC em uma coorte europeia foi a presença de infecção em cabos de marca-passo cardíaco.⁽²⁴⁾ Além disso, em modelos experimentais, a presença de *S. aureus*

retardou a recanalização de trombos induzidos.⁽²⁷⁾ Disfunções tireoidianas, particularmente a reposição de hormônio tireoidiano, foram identificadas como um fator de risco independente para a doença. Um estudo recente identificou disfunção tireoidiana em 10,5% dos pacientes com cirurgia agendada, sendo que, em 54,8% deles, não havia história prévia de doença da tireoide.⁽²⁸⁾ Níveis elevados de hormônios tireoidianos (endógenos ou exógenos) são associados a maior risco de trombose secundária ao aumento do fator VIII e do fator de von Willebrand, bem como a uma fibrinólise deficiente. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de HPTEC estão descritos na Tabela 1.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HPTEC baseia-se no quadro clínico, nos exames de imagem e em dados hemodinâmicos. A principal queixa é a dispneia progressiva, na maioria das vezes precedida por um episódio de TEP agudo ou de trombose venosa profunda de membros inferiores. O exame físico pode revelar hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha e sinais de insuficiência cardíaca direita, com edema de membros inferiores, ascite e estase jugular. Episódios de síncope também podem estar presentes. Hemoptise é um sintoma mais frequente que nas outras formas de HP, secundária à ruptura de artérias brônquicas hipertrofiadas.⁽²⁹⁾

A radiografia de tórax apresenta uma importância bastante limitada na avaliação da doença por apresentar achados inespecíficos, sendo o ecocardiograma comumente utilizado como exame de triagem para a investigação da presença de HP. Um dos exames que pode acrescentar sensibilidade ao diagnóstico de HP é o teste de esforço cardiopulmonar (TECP). O TECP busca a identificação de alterações no consumo de oxigênio e a liberação de gás carbônico ao esforço, identificando o mecanismo gerador de dispneia; em casos iniciais de HP pode identificar limitação aos esforços e aumento do espaço morto fisiológico.⁽³⁰⁾

A cintilografia pulmonar de inalação/perfusão (Figura 1) permanece como a primeira escolha para a investigação dos casos suspeitos de HPTEC por sua alta sensibilidade (96-97%) e especificidade (90-95%),⁽³¹⁾ superiores às encontradas com a avaliação

por angiotomografia convencional (Figura 2). Uma meta-análise avaliando a angiotomografia demonstrou sensibilidade agregada de 76% (IC95%: 69-82%) para o diagnóstico de HPTEC, apesar de a especificidade ser elevada: 96% (IC95%: 93-98%).⁽³²⁾ O resultado cintilográfico de baixa probabilidade exclui o diagnóstico de HPTEC, o que não ocorre com a angiotomografia convencional. A utilização de técnicas mais recentes, como a angiotomografia realizada em tomógrafos de dupla energia com mapa de iodo, tem mostrado sensibilidade e especificidade semelhantes às da cintilografia pulmonar.⁽³³⁾

O papel mais relevante da angiotomografia de tórax é no diagnóstico de TEP agudo. Na HPTEC, sua importância maior não é para excluir o diagnóstico isoladamente, mas para determinar o diagnóstico diferencial de outras causas de obstrução vascular,⁽³⁴⁾ assim como de alterações do parênquima pulmonar que possam sugerir a presença de heterogeneidade de perfusão (Figura 3). Além disso, a angiotomografia de tórax tem sido um exame estratégico para a avaliação das opções terapêuticas para a HPTEC, junto com a cintilografia pulmonar e a angiografia pulmonar digital. Em conjunto com os dados hemodinâmicos, esses exames servem para a definição da melhor estratégia terapêutica, entre a TEAP, considerada o tratamento de eleição, a angioplastia pulmonar por balão (APB) ou ainda o tratamento medicamentoso.

A angiotomografia de tórax pode ser útil também na diferenciação entre TEP agudo e HPTEC. Há sinais radiológicos de cronicidade do acometimento vascular pulmonar, identificáveis na angiotomografia e que possibilitam evitar o uso inadequado de um tratamento para reperfusão pulmonar primária (trombolítico ou embolectomia)^(35,36) em casos inicialmente diagnosticados como eventos agudos (Quadro 3). Tais tratamentos devem ser destinados apenas a pacientes com TEP agudo e algum sinal de instabilidade hemodinâmica^(8,37) e não para casos de HPTEC recém-diagnosticados.

A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial de HPTEC (por exemplo, em relação a sarcoma de artéria pulmonar).⁽³⁸⁾ Adicionalmente, a RM cardíaca fornece dados confiáveis sobre as cavidades cardíacas, permitindo avaliação prognóstica e para acompanhamento após

Tabela 1. Principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Fator de risco	OR (IC95%)
Marca-passo infectado/shunts arteriovenosos	76,40 (7,67-10.351)
Esplenectomia	17,87 (1,56-2.438)
Eventos de tromboembolismo venoso recorrentes	14,49 (5,4-43,08)
Terapia de reposição de hormônios tireoidianos	6,10 (2,73-15,05)
Evento de tromboembolismo venoso prévio	4,52 (2,35-9,12)
Anticorpos para a síndrome antifosfolípide e anticoagulante lúpico	4,20 (1,56-12,21)
História de neoplasia maligna	3,76 (1,47-10,43)
Grupo sanguíneo outro que não do tipo O	2,09 (1,12-3,94)

A partir de dados de Bonderman et al.⁽²⁴⁾, a^aFatores de risco independentes quando comparados aos de pacientes com hipertensão pulmonar não tromboembólica; naquele estudo,⁽²⁴⁾ a maioria apresentava hipertensão arterial pulmonar (grupo 1).

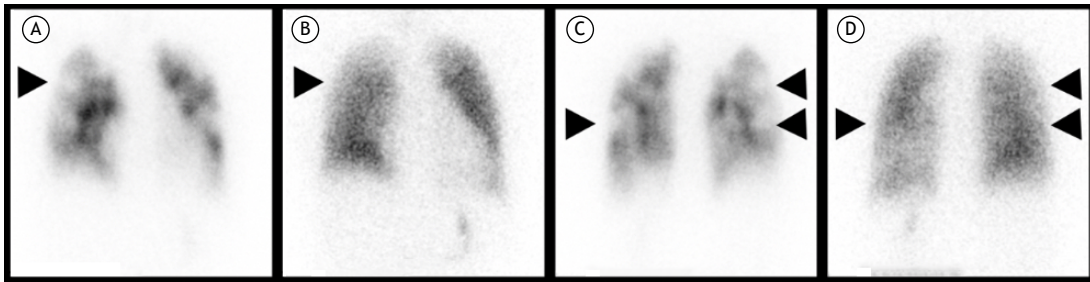


Figura 1. Cintilografia de inalação/perfusão de um paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Note que a inalação é homogênea (B e D), mas a perfusão é heterogênea, com vários defeitos segmentares (A e C). Há áreas que recebem inalação mas não perfusão (seta), sugerindo oclusão vascular.

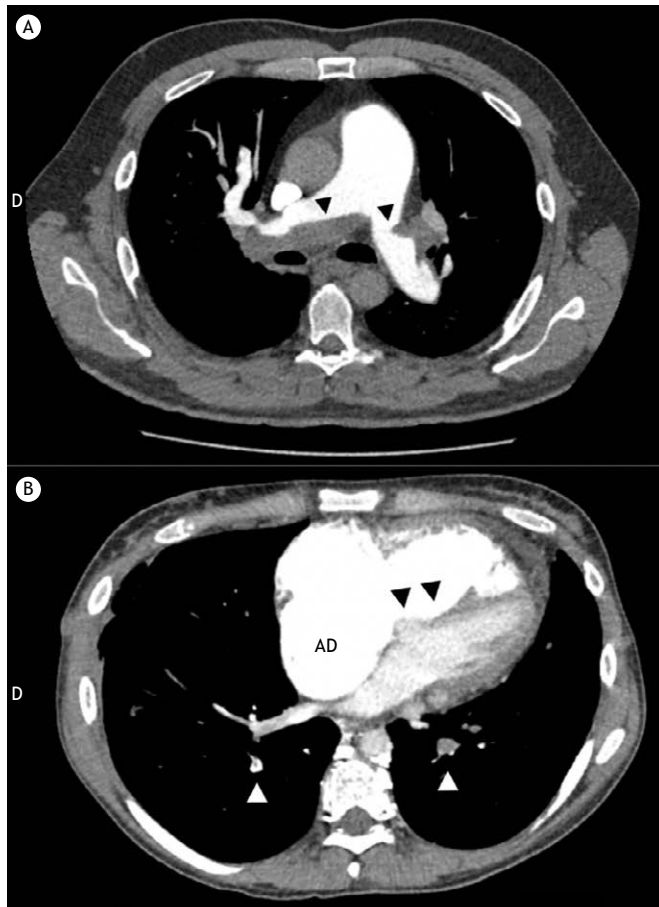


Figura 2. Angiotomografia de tórax de um paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Note a presença de coágulos excêntricos aderidos à parede das artérias pulmonares (em A), e (em B), além dos coágulos, a presença da dilatação do átrio direito (AD) e a retificação do septo interventricular (setas negras), sugerindo hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita.

intervenções como a TEAP.⁽³⁹⁾ A angiorressonância de artéria pulmonar habitualmente não é utilizada para o diagnóstico de HPTEC por questões de resolução espacial e logística, embora novas técnicas e equipamentos tenham melhorado sua acurácia.⁽⁴⁰⁾

Assim como a RM, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC, do inglês *positron-emission tomography*) também pode contribuir para o diagnóstico diferencial de doenças que simulem HPTEC. O papel da PET-TC já foi descrito tanto na identificação de

sarcomas de artérias pulmonares⁽⁴¹⁾ quanto da arterite de Takayasu isolada de artérias pulmonares.⁽⁴²⁾ Em ambas as situações descritas, a captação da glicose marcada com ¹⁸F fluordesoxiglicose na PET-TC na obstrução vascular é bastante elevada e as distingue das oclusões vasculares da HPTEC, onde em geral não há captação da glicose marcada na PET-TC.

Exames invasivos, como o cateterismo cardíaco direito (CCD) e a arteriografia digital por subtração dos pulmões (Figura 4), são indispensáveis para



Figura 3. Imagem da janela de parênquima pulmonar de um paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Note o padrão de perfusão em mosaico, com áreas hipoperfundidas (setas pretas) e áreas hiperperfundidas (setas brancas).

Quadro 3. Achados sugestivos de doença vascular crônica pré-existente na angiotomografia de artérias pulmonares.

Sinais vasculares diretos
Defeitos excêntricos e aderidos à parede vascular que podem ser calcificados, diferentes dos defeitos no centro de vasos dentro do lúmen dilatado, os quais são sugestivos de tromboembolismo pulmonar agudo
Interrupção abrupta do vaso
Oclusão vascular completa ou defeitos em forma côncava ou em forma de bolsa
Irregularidade da íntima
Defeitos intraluminais lineares (tipo bandas ou teias)
Estenose ou dilatação pós-estenótica
Tortuosidade vascular
Sinais vasculares indiretos
Hipertrofia significativa do ventrículo direito, dilatação do átrio direito
Derrame pericárdico
Dilatação da artéria pulmonar (homem > 29 mm e mulher > 27 mm) ou calcificação da parede da artéria pulmonar
Dilatação das artérias brônquicas pós-estenóticas aos vasos obstruídos
Alterações parenquimatosas
Atenuação em mosaico do parênquima em consequência da variação geográfica da perfusão

Modificado de Dias et al.⁽³⁴⁾

a avaliação pré-operatória e para a determinação da estratificação do risco clínico e cirúrgico desses pacientes. O CCD é obrigatório para confirmar a presença de HP, usualmente com padrão pré-capilar.⁽¹⁾ Apesar de uma parcela dos pacientes com HPTEC poder apresentar vasorreatividade e essa positividade poder indicar melhor prognóstico, o CCD não é feito em nível assistencial, pois não altera a terapêutica.^(2,43) Por sua complexidade e importância na definição da conduta terapêutica, esses exames devem ser feitos em centros de referência para HPTEC. A sequência de exames recomendados para a investigação de HPTEC pode ser vista na Figura 5.

Independentemente do método de imagem utilizado, é importante atentar-se para outros diagnósticos

que podem simular HPTEC. Como já destacado, a diferenciação do TEP agudo deve ser sempre buscada. Grandes defeitos de enchimento unilaterais e/ou lobulações intravasculares lembram sarcomas da artéria pulmonar. A presença de múltiplos aneurismas e/ou espessamento das paredes das artérias deve levantar a suspeita de vasculite com envolvimento das artérias pulmonares. Por vezes, a interrupção abrupta de um ramo principal da artéria pulmonar pode ser um desafio diagnóstico, cujas causas podem ser um trombo central, hipoplasia ou agenesia da artéria pulmonar. Grandes trombos in situ, sobretudo em bifurcações das artérias pulmonares e seus ramos, os quais ocorrem mais frequentemente em situação de hiperfluxo, como nas cardiopatias congênitas com shunt, também podem causar dificuldades diagnósticas na HPTEC.⁽³⁸⁾



Figura 4. Arteriografia pulmonar evidenciando diversas falhas de enchimento, com exclusão do pulmão esquerdo e de vários segmentos do lobo inferior direito, compatíveis com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

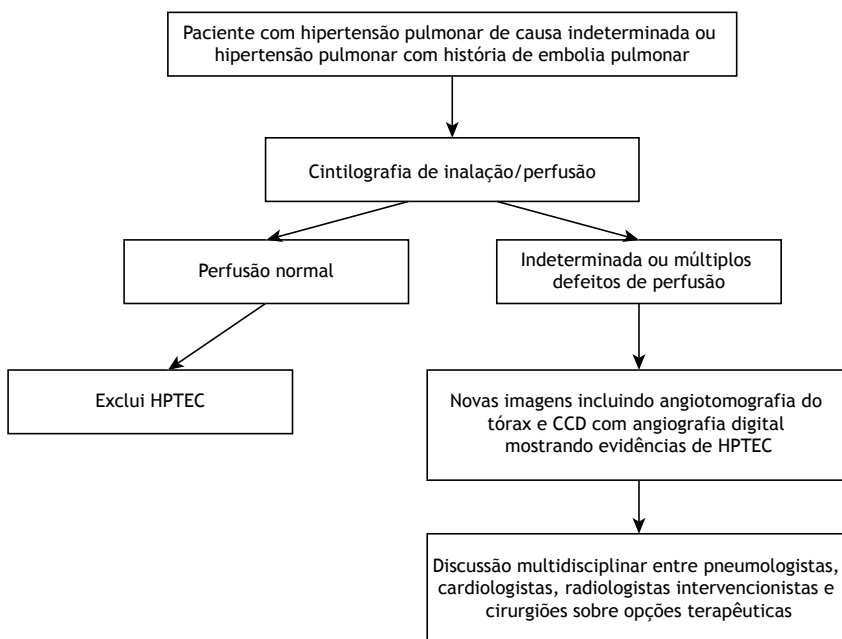


Figura 5. Algoritmo de investigação de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). CCD: cateterismo cardíaco direito.

TRATAMENTO DA HPTEC

Medidas gerais

Algumas medidas, sugeridas para outras formas de HP, também são recomendadas a pacientes com HPTEC,

embora a maioria tenha um baixo nível de evidência. Entre elas, podem ser destacadas⁽²⁾: 1) pacientes femininas devem evitar gravidez, devendo as mesmas ser incluídas em programas de orientação e seguimento específicos, dada a maior complexidade associada ao

uso de métodos anticoncepcionais hormonais nessa população; 2) programas de treinamento físico podem melhorar a capacidade funcional dos pacientes; todavia, só devem ser iniciados após a utilização dos tratamentos específicos e sob supervisão de equipes com experiência no atendimento de pacientes com HP; 3) a imunização para influenza e para infecção pneumocócica deve ser feita durante o seguimento ambulatorial; 4) o suporte psicológico e social é desejável; 5) os pacientes devem ser orientados quanto à realização de outras cirurgias eletivas e viagens aéreas prolongadas; 6) diuréticos devem ser usados na presença de congestão circulatória relacionada à insuficiência ventricular direita; 7) a indicação de oxigenoterapia domiciliar tem os mesmos critérios para pacientes portadores de DPOC, embora não haja evidência específica para seu uso; e 8) convém ressaltar que não há indicação de uso de bloqueadores dos canais de cálcio como terapia para HPTEC.

Anticoagulação

Todos os pacientes com HPTEC devem ser anticoagulados plenamente, por um período indefinido, já a partir da suspeita diagnóstica. A confirmação do diagnóstico deve ser realizada somente após, pelo menos, três meses de anticoagulação para que qualquer efeito vascular reversível com a anticoagulação já tenha ocorrido (ou seja, neutralizando qualquer componente agudo residual que porventura possa existir).⁽¹⁰⁾ A anticoagulação deve ser mantida inclusive no período pós-operatório se o paciente for submetido à TEAP, independentemente do sucesso dessa, ou ainda no período de tratamento clínico se o paciente não for operado.⁽¹⁾

A escolha do anticoagulante ideal para o tratamento de HPTEC ainda é matéria de controvérsia na literatura. São passíveis de utilização antagonistas da vitamina K (AVK) e *direct oral anticoagulants* (DOACs, anticoagulantes orais diretos). Tradicionalmente e nas principais séries da literatura, os AVK são os mais utilizados, com alvo terapêutico da razão normatizada internacional entre 2,0 e 3,0.^(1,18) Apesar da ausência de estudos específicos para HPTEC, a conveniência posológica, a estabilidade nas suas propriedades farmacocinéticas, o perfil de segurança no tocante a taxas de sangramento grave e os bons resultados, conjuntamente com a boa aceitação dos DOACs no contexto de TEP agudo,⁽⁴⁴⁾ fizeram com que essas drogas fossem rapidamente incorporadas ao tratamento de HPTEC no mundo inteiro. Em 2016 na Alemanha, entre 392 pacientes diagnosticados com HPTEC, 51,0% e 46,2% receberam anticoagulação com DOACs e AVK, respectivamente.⁽⁴⁵⁾ No Brasil, uma série de casos de HPTEC demonstrou que o uso de DOACs nessa situação foi seguro e eficiente, independentemente do status cirúrgico do paciente.⁽⁴⁶⁾ No entanto, um estudo britânico sugere cautela com o uso de DOACs em HPTEC.⁽⁴⁷⁾ Naquele estudo retrospectivo multicêntrico, 794 e 206 pacientes foram tratados com AVK e DOACs após TEAP, respectivamente. Não houve diferenças na

melhora hemodinâmica e no status funcional após a cirurgia que dependesse da opção de anticoagulação escolhida, bem como nas taxas de sangramento grave ao longo de 612 ± 702 dias de seguimento (0,7% por pessoa/ano). No entanto, a taxa de recorrência de trombose venosa foi maior na população tratada com DOACs (4,62% vs. 0,76% por pessoa/ano; $p = 0,008$), sem diferenças nas taxas de sobrevivência. Conclusões definitivas sobre o papel dos DOACs em HPTEC ainda carecem de mais evidências através de estudos prospectivos ou outros dados de grandes registros; dessa forma, seu uso como primeira escolha para esses pacientes ainda não pode ser recomendado. Vale a pena ainda ressaltar que o uso de DOACs em pacientes com síndrome antifosfolípide tampouco é recomendado no presente momento, tendo em vista que alguns estudos demonstraram um aumento de eventos tromboembólicos no grupo tratado com DOACs quando comparados ao grupo tratado com AVK.^(48,49)

Tratamento cirúrgico: TEAP

A presença do material fibroso obstruindo a luz vascular (Figura 6) evidencia o motivo pelo qual a TEAP é o tratamento de escolha para pacientes com HPTEC.⁽²⁾ Os resultados obtidos com a cirurgia são excelentes, a depender da experiência do centro de referência, assim como da seleção adequada dos pacientes.⁽⁵⁰⁾ Pacientes com HPTEC submetidos à TEAP apresentam melhor prognóstico quando comparados a pacientes não operados, mesmo considerando que até metade dos pacientes operados podem permanecer com algum grau de HP após a realização do procedimento cirúrgico.⁽⁵¹⁾ É importante não confundir a TEAP com a embolectomia, a qual consiste na remoção exclusiva de trombos agudos (não endotelizados), sendo utilizada como terapia de reperfusão no TEP agudo.

Centros de referência

Devem ser considerados como centros de referência para HPTEC serviços que possuam infraestrutura adequada para a realização de TEAP e APB, incluindo uma equipe multidisciplinar com clínicos, cirurgiões, radiologistas e intensivistas.⁽⁵¹⁾ A equipe deve ter experiência no manejo dessa condição, ser preparada para o manejo pré-, peri- e pós-operatório de HPTEC e realizar pelo menos 10 TEAP ao ano.⁽⁵⁰⁾ Centros menos experientes, que realizam menos de 10 cirurgias por ano, demonstraram taxas de mortalidade superiores a centros que operam mais do que 50 casos por ano (8,8% e 3,4%, respectivamente). Idealmente, os centros de referência em HPTEC devem buscar níveis de excelência, operando mais do que 20 casos/ano, com taxas de mortalidade inferiores a 10%.⁽⁵²⁾

Seleção de pacientes

A seleção de pacientes considera a quantidade de material trombótico acessível cirurgicamente, assim como sua repercussão em termos de resistência vascular pulmonar (RVP), de forma a determinar a potencial melhora hemodinâmica que poderá



Figura 6. Material cirúrgico removido de uma tromboendarterectomia pulmonar.

resultar da intervenção cirúrgica.⁽⁵¹⁾ O conceito de proporcionalidade entre a extensão da obstrução e a apresentação hemodinâmica é, de certa forma, subjetivo e está relacionado à experiência do centro. Em determinadas situações, a segunda opinião quanto à operabilidade, junto a centros mais consolidados, pode ser útil para centros iniciantes. Em um estudo que avaliou intervenções farmacológicas em pacientes com HPTEC, no qual a avaliação de operabilidade era confirmada ou não por centros com ampla experiência no manejo cirúrgico da HPTEC, de 312 pacientes inicialmente considerados tecnicamente inoperáveis, 69 (22%) foram reclassificados como sendo viáveis para a TEAP,⁽⁵³⁾ demonstrando claramente o papel que a curva de aprendizado tem na indicação da intervenção cirúrgica e justificando a necessidade de se manter um volume mínimo de cirurgias para a caracterização de um centro de referência. Na decisão sobre a indicação da TEAP devem ser considerados os fatores associados a resultados favoráveis da cirurgia, como, por exemplo: história de trombose venosa profunda/TEP, ausência de comorbidades, ausência de sinais de insuficiência cardíaca direita, presença de classe funcional II ou III, clara proporcionalidade das alterações nos exames de imagem em relação aos dados hemodinâmicos, doença bilateral em lobos inferiores, RVP menor que $1.000 \text{ dina} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, além de alta pressão de pulso.⁽¹⁾ A ausência dessas características não contraindica a realização da TEAP, mas denota maior risco cirúrgico, devendo, portanto, ser contraposta à experiência do centro na realização dos procedimentos cirúrgicos.

Uma população particular na seleção para TEAP é a de pacientes com oclusão unilateral de um dos ramos principais da artéria pulmonar, também chamada de exclusão vascular pulmonar completa (vide Figura 4, pulmão esquerdo). Nesses casos, apesar de os pacientes serem geralmente mais jovens e apresentarem menores níveis de pressão de artéria pulmonar e de RVP, fatores locais podem ocasionar dificuldades na realização e no resultado da TEAP. Não é raro, em casos com exclusão vascular pulmonar completa unilateral, que o leito arterial distal à obstrução apresente arteriopatia grave pós-obstrutiva ou ainda seja hipoplásico, causando uma reperfusão inadequada apesar da TEAP.⁽⁵⁴⁾ Dessa forma, os casos com oclusão pulmonar unilateral devem ser considerados prioritários para a realização da TEAP, antes do surgimento de arteriopatia pós-obstrutiva.⁽⁵⁵⁾

Dadas as baixas taxas de tromboembolismo venoso no pós-operatório de TEAP, a maioria dos serviços de excelência abandonou a rotina de inserir filtro de veia cava inferior previamente à cirurgia. A recomendação é reiniciar a anticoagulação o mais precocemente possível, levando em consideração o perfil de sangramento perioperatório, a presença de coagulopatia, assim como de outras comorbidades.

Procedimento cirúrgico

A TEAP é realizada por esternotomia longitudinal mediana com o uso de circulação extracorpórea (CEC), resfriando-se o paciente até a temperatura de 18-20°C. Após esse passo, segue-se um período de parada circulatória total (PCT) de até 20 min, durante

o qual a artéria pulmonar à direita ou à esquerda é abordada (Figura 7) para a retirada do material fibroso obstrutivo. A seguir, são feitas a retomada da CEC e a recirculação do sangue por 10 min, seguidas de um novo ciclo de PCT para a abordagem contralateral.⁽⁵⁶⁾ Na maior parte das vezes, dois períodos de PCT são suficientes, um para cada lado abordado, mas, caso necessário, novos períodos de PCT podem ser realizados até a desobstrução completa das artérias pulmonares. Após o último período de PCT, é retomada a CEC com reaquecimento lento do paciente, período em que outras intervenções podem ser realizadas, tais como revascularização de artérias coronárias ou correção de malformações congênitas. Tendo em vista a necessidade de longo tempo de CEC com períodos de PCT, devem-se implementar medidas para minimizar os efeitos adversos, tais como proteção cerebral, por resfriamento local e avaliação da atividade cerebral. Além disso, cuidados anestésicos, estratégias de ventilação mecânica perioperatória, manejo da anticoagulação e monitorização hemodinâmica adequada são imperativos, bem como anestesistas e intensivistas treinados para esse tipo de cirurgia e para o uso de *extracorporeal membrane oxygenation*

(ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana), caso necessário.⁽⁵⁷⁾ Apesar do porte do procedimento cirúrgico, o registro europeu evidenciou que a sobrevida de pacientes operados é significativamente maior que a de pacientes não operados, reforçando o papel da cirurgia como primeira linha de tratamento para pacientes elegíveis.⁽⁵⁰⁾ Conforme os achados intraoperatórios, os pacientes são classificados em categorias de ressecção, que têm associação com o benefício cirúrgico e o prognóstico em longo prazo (Quadro 4).⁽⁵⁵⁾

As principais complicações da TEAP são hemodinâmicas e respiratórias. A disfunção ventricular direita no pós-operatório imediato pode dificultar a retirada da CEC. A ECMO venoarterial, embora raramente necessária, pode permitir uma ponte para a recuperação do ventrículo direito.⁽⁵⁸⁾ Outra ocorrência é a HP residual, que ocorre em até 50% dos pacientes, embora um recente meta-análise envolvendo 4.868 pacientes descreveu sua presença em aproximadamente 25% dos pacientes operados.⁽⁵⁹⁾ A lesão de reperfusão pulmonar é uma complicação respiratória grave que ocorre mais frequentemente nas primeiras 48 h após a

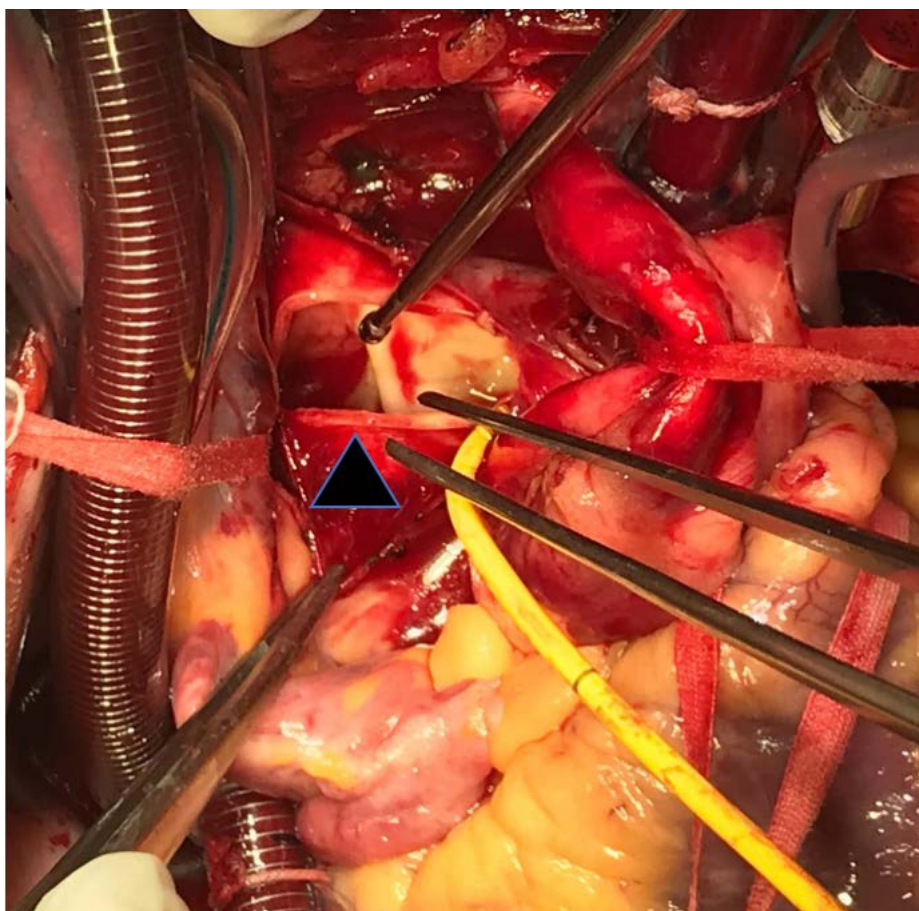


Figura 7. Imagem do campo cirúrgico de um paciente submetido à tromboendarterectomia pulmonar. A artéria pulmonar está seccionada longitudinalmente (seta); pode-se observar no interior da artéria pulmonar a presença do trombo organizado, de cor branca, junto às pinças para dissecação. Não há fluxo sanguíneo pela artéria pulmonar, já que o paciente está sob circulação extracorpórea em um período de parada circulatória total (cânulas à esquerda).

cirurgia, podendo causar edema pulmonar inflamatório e hipoxemia grave. Eventualmente, pode ser necessário o uso de ECMO venovenosa para suporte respiratório nesses casos.⁽⁵⁷⁾

O impacto da cirurgia sobre o ventrículo direito sugere a presença de remodelamento reverso,⁽⁶⁰⁾ com diminuição de seus volumes e da massa ventricular, assim como melhora de sua fração de ejeção. A insuficiência tricúspide moderada a grave é comum em pacientes com HPTEC, mas em geral não precisa ser corrigida durante a TEAP, tendo em vista a redução das dimensões do ventrículo direito após a redução da RVP.⁽⁵⁵⁾ O transplante pulmonar bilateral (excepcionalmente cardiopulmonar) é o tratamento cirúrgico para pacientes com HP refratária a outras terapias e que não apresentem contraindicações a esse procedimento. Pacientes com HPTEC são raramente submetidos ao transplante pulmonar, considerando a significativa resposta às outras terapias.⁽⁶¹⁾

APB

Para pacientes com HPTEC e HP residual (após a cirurgia) ou quando a cirurgia não é viável (por impossibilidade técnica ou inacessibilidade dos trombos), as alternativas limitavam-se ao tratamento clínico ou ao transplante pulmonar.^(1,55) No entanto, desde o final dos anos 1990, relatos de procedimentos por cateterismo de artéria pulmonar para a dilatação de ramos obstruídos cronicamente começaram a ser publicados.⁽⁶²⁾ A APB, ou simplesmente angioplastia pulmonar, é hoje um importante recurso para o tratamento de pacientes com HPTEC.^(1,63,64)

O procedimento consiste na introdução de um cateter que pode ser utilizado para a dilatação de artérias sistêmicas (por exemplo, artérias femorais, renais ou mesmo coronárias) e posterior dilatação do balão no vaso escolhido, sem que haja necessidade de próteses, como os stents (Figura 8). Tampouco são utilizados trombolíticos ou métodos de fragmentação do trombo, como pode ocorrer no TEP agudo. O procedimento consiste na insuflação do balão gerando pressão suficiente para desfazer a rede de fibrina e/ou deslocá-la radialmente, produzindo uma melhora do fluxo sanguíneo local e um aumento no diâmetro do vaso tratado, levando à redução da RVP.⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

Como a doença raramente é limitada, esse tratamento é repetido, para cada paciente, cerca de 6-8 vezes (sessões), pois a abordagem de mais de 4 segmentos numa mesma sessão aumenta o risco de complicações, tais como edema de reperfusão ou ruptura de vasos (causando hemorragia alveolar). Desde os primeiros relatos até séries mais consistentes,^(65,67,68) a APB foi gradativamente incorporada no algoritmo de tratamento da HPTEC, pois os resultados dessa intervenção demonstraram sua capacidade de promover melhora hemodinâmica, melhora dos sintomas e aumento da capacidade de exercício e da função ventricular direita, com taxas significativamente menores de complicações desde os primeiros estudos.^(63,69,70) Análises retrospectivas demonstraram que os benefícios da APB também foram mantidos no médio prazo,^(71,72) e grupos de estudo fora do Japão puderam reproduzir resultados encorajadores.^(64,73) Uma meta-análise de 13 estudos observacionais (493 pacientes) demonstrou uma taxa de mortalidade em dois anos de 1,3% em pacientes

Quadro 4. Classificação cirúrgica da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Nível cirúrgico	Localização do tromboembolismo
Nível 0	Sem evidência de TEC em todo o pulmão
Nível I	TEC iniciando nas artérias principais
Nível IC	Oclusão completa de uma artéria pulmonar principal por TEC
Nível II	TEC iniciando no nível de artérias lobares ou na artéria pulmonar descendente
Nível III	TEC iniciando no nível de artérias segmentares
Nível IV	TEC iniciando no nível de artérias subsegmentares

Adaptado de Galiè et al.⁽⁵²⁾ TEC: tromboembolismo crônico.

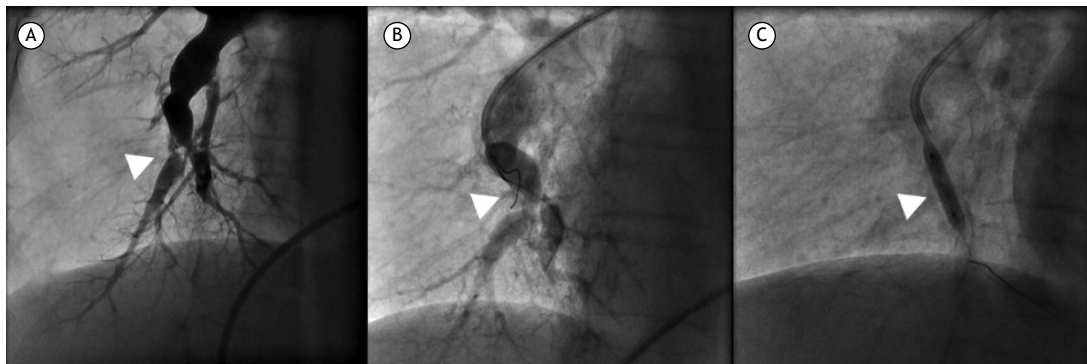


Figura 8. Angioplastia de artéria pulmonar. Em A, múltiplas lesões circunferenciais em um ramo segmentar da artéria pulmonar direita; em B, passagem de um fio guia; e, em C, passagem e insuflação de um balão para dilatar a luz vascular e reduzir a resistência vascular pulmonar.

submetidos à APB, significativamente menor que à associada ao tratamento farmacológico exclusivo.⁽⁷⁴⁾ Ainda não há definição do papel da APB em pacientes com lesões passíveis de ressecção cirúrgica mas com contraindicação por comorbidades ou por recusa do paciente.⁽⁴⁾ Assim como a TEAP, a APB deve ser realizada em centros de referência por profissionais capacitados para realizar esse procedimento.

Tratamento farmacológico

HPTEC tecnicamente inoperável

Todos os pacientes com HPTEC devem ser avaliados para a realização da TEAP em um centro de referência, conforme definido anteriormente, pois esse é um procedimento potencialmente curativo. Entretanto, como nem todos os pacientes são elegíveis para a cirurgia, seja pela presença de trombos não acessíveis, seja pela RVP desproporcionalmente elevada para o grau de obstrução vascular visualizado através dos exames de imagem,⁽⁵⁰⁾ o tratamento farmacológico, tal qual a APB, torna-se uma alternativa.

Três ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados (Tabela 2) demonstraram benefícios do uso de medicações específicas para o tratamento de HAP em pacientes com HPTEC tecnicamente inoperáveis, em classe funcional II-IV.⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾ As medicações avaliadas foram bosentana,⁽⁷⁵⁾ riociguat⁽⁷⁶⁾ e macitentana.⁽⁷⁷⁾ Os desfechos clínicos dos estudos foram distintos; enquanto no estudo com bosentana,⁽⁷⁵⁾ o desfecho primário era a combinação de aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e queda da RVP, no estudo com riociguat⁽⁷⁶⁾ objetivou-se o aumento da DTC6, enquanto, no estudo com macitentana,⁽⁷⁷⁾ o objetivo era a queda da RVP. Além disso, vale ressaltar que dois dos estudos eram

estudos de fase III,^(75,76) enquanto o outro era um estudo de fase II.⁽⁷⁷⁾ De toda forma, os estudos com riociguat e macitentana^(76,77) foram positivos naquela população de pacientes, enquanto o estudo com bosentana⁽⁷⁵⁾ demonstrou efeito apenas na redução da RVP; como o estudo possuía um desfecho primário combinado, ele não pode ser considerado como um estudo positivo.

Uma meta-análise englobando 6 estudos e 565 pacientes com HPTEC demonstrou uma melhora hemodinâmica significativa com o uso de drogas-alvo para HAP nessa população, bem como uma melhora nos sintomas, na classe funcional e na capacidade de exercício. Não foram detectadas diferenças na mortalidade nem na incidência de eventos adversos graves.⁽⁷⁸⁾

HP residual

Embora a TEAP possa ser curativa, dados recentes sugerem que aproximadamente 25% dos pacientes operados apresentam algum grau de HP residual.⁽⁵⁹⁾ Há alguma dúvida com relação aos valores de corte para a definição de HP residual após TEAP. Enquanto estudos prospectivos já utilizaram o valor clássico de 25 mmHg para essa definição,⁽⁷⁶⁾ uma coorte de 880 pacientes operados em oito centros do Reino Unido demonstrou que pacientes com PmAP pós-operatória de 38 mmHg e RVP > 425 dina · s · cm⁻⁵ correlacionaram-se com pior prognóstico.⁽¹²⁾ Atualmente, recomenda-se utilizar o valor de 30 mmHg para a PmAP, medida de forma invasiva, após 3-6 meses da realização da TEAP⁽⁷⁹⁾ como forma de definir a presença de HP residual significativa. Tal valor advém da análise daquela coorte⁽¹²⁾ que evidenciou que níveis de PmAP > 30 mmHg no pós-operatório de TEAP foram associados a maior mortalidade em

Tabela 2. Estudos clínicos, duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados com medicamentos para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica tecnicamente inoperável.^a

Estudo	Jaïs et al. ^{.b}	Ghofrani et al. ^{.b}	Ghofrani et al.
Fármaco	Bosentana	Riociguat	Macitentana
Posologia	125 mg, v.o., bid	0,5-2,5 mg, v.o., tid	10 mg/dia, v.o., qd
Número de pacientes	157	261	80
Tempo, semanas	16	16	16 e 24 ^c
HP residual ou recorrente	41 (29,9%)	72 (27,6%)	-
Uso prévio de medicação específica para HP	-	-	49 (61,3%)
DTC6 basal, m	342 ± 84	347 ± 80	352 ± 81
Efeito DTC6, m	+2	+46	+34
RVP basal, dina · s · cm ⁻⁵	783 (IC95%: 703-861)	787 ± 422	957 ± 435
Efeito RVP, %	-24	-31	-16
Efeitos adversos principais ^d	Edema periférico (13% vs. 7,5%) Hepatotoxicidade (7,8% vs. 1,3%)	Cefaleia (25% vs. 14%) Hipotensão (9% vs. 3%)	Edema periférico (23% vs. 10%) ↓ hemoglobina (15% vs. 0)

bid: duas vezes ao dia; tid: três vezes ao dia; qd: ao dia; HP: hipertensão pulmonar; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e RVP: resistência vascular pulmonar. ^aValores expressos em n ou média ± dp. ^bForam também incluídos pacientes com HP residual após tromboendarterectomia pulmonar. ^cRVP avaliada em 16 semanas e DTC6 avaliada em 24 semanas. ^dFármaco vs. placebo.

longo prazo. Os estudos já citados^(75,76) incluíram pacientes com HP residual, definidos como PmAP ≥ 25 mmHg e RVP ≥ 300 dina \cdot s \cdot cm⁻⁵, em um período superior a seis meses após a TEAP. No estudo com a bosentana,⁽⁷⁵⁾ a redução da RVP foi observada também nos pacientes com HP residual, porém não houve melhora da capacidade de exercício. No estudo com riociguat,⁽⁷⁶⁾ houve melhora da DTC6 e redução da RVP também no subgrupo previamente operado. A macitentan não foi avaliada em pacientes com HP residual.⁽⁷⁷⁾ Atualmente, o riociguat é o único medicamento aprovado pelas agências regulatórias americana, europeia e brasileira para o tratamento da HPTEC tecnicamente inoperável ou HP residual.

Terapia farmacológica combinada

No estudo com macitentan,⁽⁷⁷⁾ 61% dos pacientes já se encontravam em tratamento com inibidor da fosfodiesterase-5 e/ou prostaciclina oral ou inalatória, quando da introdução do fármaco. A eficácia foi semelhante ao observado entre aqueles sem tratamento prévio.⁽⁷⁷⁾ Outras combinações de drogas-alvo para HP não foram estudadas de forma prospectiva em HPTEC. Vale ressaltar que a combinação de riociguat e inibidor da fosfodiesterase-5 é contraindicada, após um estudo demonstrar ausência de benefício e alta taxa de descontinuação devido à hipotensão arterial sistêmica em pacientes com HAP.⁽⁸⁰⁾

Medicações para HP como “ponte para cirurgia”

As evidências para o tratamento medicamentoso como ponte para cirurgia são escassas. Dados de registros internacionais demonstraram atraso no encaminhamento para cirurgia e pior desfecho nesses pacientes tratados previamente ao encaminhamento.^(50,81) Recentemente, dados de uma série de casos demonstraram algum benefício da terapia farmacológica como ponte em uma população com maior gravidade de acometimento hemodinâmico.⁽⁸²⁾ Apesar disso, o uso de tratamento clínico como forma de melhorar as condições hemodinâmicas previamente ao procedimento cirúrgico não deve ser indicado como parte da rotina de tratamento da HPTEC. Seu uso em casos específicos pode ser considerado apenas em centros de referência com ampla experiência no tratamento cirúrgico desses pacientes para que isso não represente atraso no acesso ao tratamento de escolha.

Pacientes não elegíveis para cirurgia devido a comorbidades ou por recusa do paciente

Pacientes com trombos acessíveis, porém não elegíveis para cirurgia devido à presença de comorbidades ou porque se recusaram a ser submetidos à cirurgia não foram incluídos nos estudos apresentados acima, e sua abordagem deve ser feita de forma individualizada.

Tratamento farmacológico ou angioplastia

Um estudo incluiu 105 pacientes com HPTEC não submetidos à TEAP de 14 centros franceses, que foram randomizados para receber riociguat ou ser

submetidos à APB.⁽⁸³⁾ Naquele estudo, a eficiência da APB foi superior, já que essa reduziu a RVP em 60% contra 32% nos pacientes que utilizaram riociguat ($p < 0,0001$). Além disso, houve melhora de ao menos uma classe funcional em maior proporção naqueles submetidos à APB do que naqueles tratados com riociguat (88% vs. 49%; $p < 0,0001$). A redução do nível de peptídeo natriurético cerebral também foi 67% maior no grupo APB ($p < 0,0001$). Não houve diferenças em relação à DTC6 entre os grupos. O benefício da APB não veio isento de custos. Uma maior proporção de pacientes submetidos à APB teve pelo menos um evento adverso grave (50% vs. 26%) e pelo menos um evento adverso grave diretamente relacionado ao tratamento (14% vs. 9%). Nenhum paciente interrompeu o tratamento por conta de eventos adversos, e não houve nenhum óbito nas 26 semanas do estudo. Tais dados sugerem que a APB deve ser uma opção a ser tentada anteriormente ao tratamento farmacológico com riociguat em pacientes com HPTEC não elegíveis à cirurgia. Caso a APB não seja completamente bem sucedida para normalizar a pressão do paciente, o tratamento farmacológico com riociguat estaria então indicado.⁽¹⁾ Deve-se enfatizar, entretanto, que aquele⁽⁸³⁾ foi o primeiro estudo a propor tal abordagem e que ainda não se sabe o resultado em longo prazo a fim de se definir o papel da APB como alternativa a ser utilizada inicialmente caso a TEAP não seja possível. Todavia, essa alternativa já pode ser aceita como possibilidade em pacientes não candidatos à cirurgia. Caso a APB não seja prontamente disponível, convém iniciar a terapia farmacológica para não retardar o início do tratamento.

Tratamento multimodal

A combinação de diferentes modalidades terapêuticas já é uma realidade na HPTEC. Há relatos e séries de casos que combinam as diferentes estratégias terapêuticas, tais como TEAP e fármacos pré- e/ou pós-operatórios, APB e fármacos, e, mais recentemente, a combinação TEAP, APB e fármacos. Essa última ainda é uma abordagem individualizada e depende do local da obstrução, a gravidade do comprometimento hemodinâmico e a expertise da equipe.⁽⁸⁴⁾ Estudos prospectivos de longa duração ora em andamento poderão esclarecer o papel dos métodos combinados no tratamento da HPTEC, assim como as indicações e o momento adequado de cada uma das intervenções.

De forma prática, o algoritmo proposto para a abordagem terapêutica da HPTEC está descrito na Figura 9.

ACOMPANHAMENTO

Pacientes com HPTEC, submetidos à TEAP ou não, devem ser avaliados pelo menos a cada 3-6 meses. Os fatores avaliados incluem variáveis clínicas (classe funcional, progressão de sintomas, sinais de insuficiência cardíaca direita), marcadores laboratoriais (peptídeos natriuréticos), imagem cardíaca por ecocardiograma e/

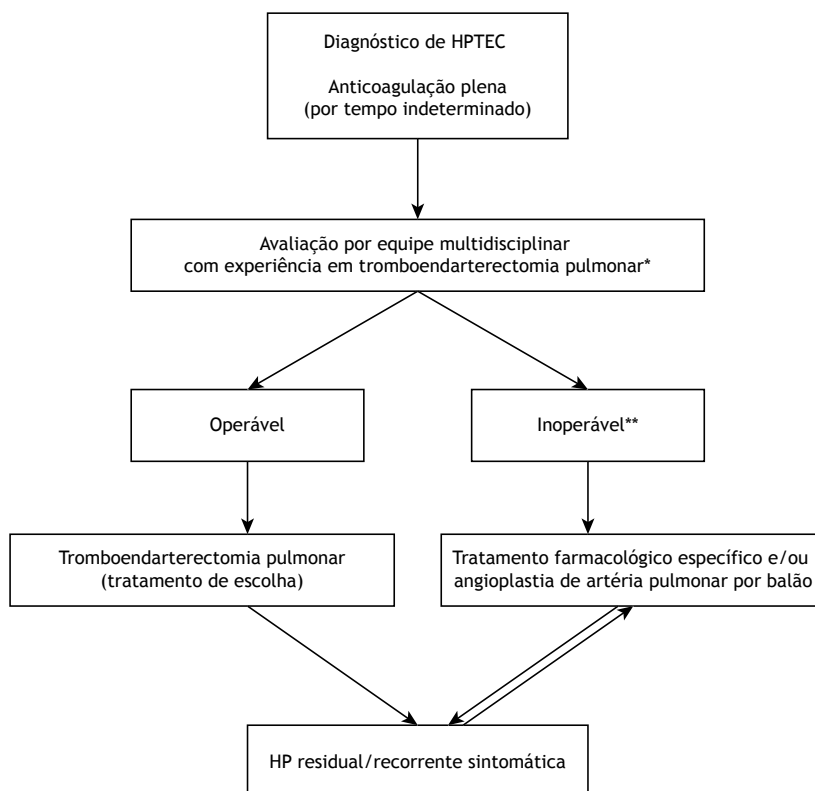


Figura 9. Algoritmo de tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). HP: hipertensão pulmonar. *Equipe multidisciplinar: cirurgião, radiologista e clínico com experiência em hipertensão pulmonar. **Dependendo da experiência do centro, considerar uma segunda opinião de outra equipe especializada em tromboendarterectomia pulmonar.

Tabela 3. Estratificação de risco.

Determinantes do prognóstico	Mortalidade estimada em um ano		
	Baixo risco < 5%	Risco intermediário 5-10%	Alto risco > 10%
Sinais clínicos de insuficiência ventricular direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente ^a	Repetidamente ^b
CF-OMS	I, II	III	IV
DTC6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Níveis plasmáticos de NT-proBNP/BNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1.400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1.400 ng/L
Exames de imagem (ECO, RM do tórax)	Área do AD < 18 cm ² Ausência de derrame pericárdico	Área do AD 18-26 cm ² Ausência ou mínimo derrame pericárdico	Área do AD > 26 cm ² Derrame pericárdico presente
Parâmetros hemodinâmicos	Pressão do AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 L · min · m ² SvO ₂ > 65%	Pressão do AD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 L · min · m ² SvO ₂ 60-65%	Pressão do AD > 14 mmHg IC < 2.0 L · min · m ² SvO ₂ < 60%

Adaptado de Galiè et al.⁽²⁾ CF-OMS: classificação funcional da Organização Mundial da Saúde; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; NT-proBNP: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; ECO: ecocardiograma; RM: ressonância magnética; AD: átrio direito; IC: índice cardíaco; e SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio. ^aSíncope ocasional durante exercício brusco ou intenso, ou síncope ortostática ocasional num paciente previamente estável. ^bEpisódios repetidos de síncope, mesmo em atividade física leve ou regular.

ou RM cardíaca (função ventricular direita por *tricuspid annular plane systolic excursion* [conhecida como TAPSE] ou fração de ejeção, dilatação de átrio, presença de

derrame pericárdico), testes de exercício (DTC6 ou consumo de oxigênio e equivalente ventilatório no TECP) e, por fim, variáveis hemodinâmicas (pressão

Quadro 5. Recomendações para o manejo da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> Para o diagnóstico de HPTEC são exigidos os três critérios diagnósticos a seguir: pelo menos três meses de anticoagulação efetiva; confirmação de hipertensão pulmonar com medida invasiva da pressão média de artéria pulmonar > 20 mmHg e confirmação do componente tromboembólico crônico via angiotomografia de tórax, cintilografia pulmonar de inalação/perfusão e/ou arteriografia pulmonar Todo paciente em investigação de hipertensão pulmonar deve ser avaliado para a possibilidade de HPTEC via realização de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão
Rastreamento
<ul style="list-style-type: none"> Não há indicação de investigar HPTEC em todos os pacientes que apresentaram TEP Pacientes com história de TEV (TVP e/ou TEP) que, após 3-6 meses de anticoagulação, apresentem dispneia deverão ser investigados para HPTEC Pacientes com história de TEP e múltiplos fatores de risco para HPTEC, mesmo que assintomáticos, podem ser investigados para HPTEC O ecocardiograma é o exame de rastreamento inicial para HPTEC Na presença de ecocardiograma sugestivo de hipertensão pulmonar, o exame de rastreamento para HPTEC é a cintilografia pulmonar de inalação/perfusão
Tratamento
<ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com HPTEC devem ser mantidos em anticoagulação plena indefinidamente Todos os pacientes com HPTEC devem ser avaliados para a realização de tromboendarterectomia pulmonar cirúrgica em um centro de referência (vide definição de centro de referência) Sugere-se que centros menos experientes solicitem uma segunda opinião para um centro de maior experiência antes de contraindicar o procedimento cirúrgico Caso a cirurgia seja contraindicada em um centro de referência estabelecido ou na presença de hipertensão pulmonar residual pós-operatória (níveis pressóricos > 30 mmHg na pressão média de artéria pulmonar, aferida em 3-6 meses após a cirurgia), os pacientes devem ser submetidos ao tratamento medicamentoso e/ou à angioplastia pulmonar por balão Tratamento de suporte, incluindo diuréticos e oxigenoterapia domiciliar prolongada, deve ser implementado a depender da necessidade individual

HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; e TVP: trombose venosa profunda.

no átrio direito, índice cardíaco e saturação venosa mista de oxigênio). Em cada visita, o paciente deve ter o seu risco estratificado, baseado nessas variáveis.⁽⁸⁵⁾ Existem alguns modelos de estratificação de risco que foram inicialmente utilizados para pacientes com HAP e que foram atualmente validados para HPTEC,^(86,87) sendo que o alvo terapêutico é manter o paciente sempre na classificação de baixo risco (Tabela 3), com incremento na qualidade de vida.⁽⁸⁸⁾ O TECP também pode ser utilizado na avaliação de gravidade e acompanhamento desses pacientes, mas os pontos de corte para alvos terapêuticos ainda não estão definidos para essa população.

Rastreamento de HPTEC após TEP agudo

Todos os pacientes que tiveram TEP agudo devem ser avaliados clinicamente em 3-6 meses de seguimento. Na consulta, além dos sintomas, deve-se atentar para fatores de risco presentes e que são preditores de maior risco de HPTEC, como tromboembolismo venoso recorrente, pacientes jovens, tromboembolismo venoso não provocado, defeitos de enchimento extensos, sinais de disfunção ventricular direita (por exemplo, pressão sistólica de artéria pulmonar > 60 mmHg e/ou hipertrofia de ventrículo direito) e achados de HPTEC prévios na angiotomografia de artérias pulmonares (vide Quadro 3).⁽³⁶⁾

Não há recomendação de investigar ativamente todos os sobreviventes de TEP agudo.⁽⁸⁹⁾ Entretanto,

pacientes com dispneia persistente ou recorrente ou com limitação da capacidade física após três meses do tratamento do evento agudo devem ser avaliados para HPTEC. O exame inicial é o ecocardiograma. Se houver achados de probabilidade intermediária ou alta de HP, prossegue-se com cintilografia pulmonar de inalação/perfusão. Nos outros casos com baixa probabilidade de HP, devem-se observar fatores adicionais, como níveis de peptídeos natriuréticos, fatores de risco para HPTEC tanto no episódio agudo quanto no contexto do paciente e, eventualmente, achados no TECP. O TECP é um teste de exercício máximo, cujos resultados podem demonstrar achados sugestivos de HPTEC, indicando então o prosseguimento da investigação com ecocardiograma e, em seguida, CCD.⁽⁹⁰⁾ Além disso, ele permite a identificação de outros mecanismos causadores de dispneia nessa população de pacientes que não têm HPTEC.

Não há ainda uma conduta definida para pacientes com doença pulmonar tromboembólica, isto é, aqueles com trombos residuais e sem HP em repouso. Sugere-se que pacientes nessa condição também sejam encaminhados para centros de referência para uma abordagem individualizada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Quadro 5 resume as recomendações para o manejo da HPTEC.

REFERÊNCIAS

- Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
- 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) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000600018>
- Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108. <https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>
- Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018;164:145-149. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.012>
- Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):253-262. <https://doi.org/10.1159/000501342>
- Fernandes CJ, Jardim C, Alves JL Jr, Oleas FAG, Morinaga LTK, Souza R. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism [published online ahead of print, 2018 Jun 7]. *J Bras Pneumol*. 2018;44(3):0. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000204>
- Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA*. 1970;214(12):2163-2172. <https://doi.org/10.1001/jama.214.12.2163>
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
- Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275-1288. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169113>
- Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>
- Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702505. <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-2264. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>
- Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarró C, Sánchez D, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(12):628-633. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.07.012>
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792. <https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985-990. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201612>
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-1981. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011-2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565>
- Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180119. <https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2018>
- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-468. <https://doi.org/10.1183/09031936.00049312>
- Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1270-1275. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-916OC>
- Dodson MW, Allen-Brady K, Brown LM, Elliott CG, Cannon-Albright LA. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Cases Cluster in Families. *Chest*. 2019;155(2):384-390. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.004>
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087608>
- Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):512-516. <https://doi.org/10.1160/TH04-10-0657>
- Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-S206. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-621AS>
- Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenböck H, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):678-684. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156000>
- Krieg VJ, Hohom L, Liebetrau C, Guth S, Kölmel S, Troidl C, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Importance of thyroid disease and function. *Thromb Res*. 2020;185:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.10.025>
- Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83-91. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0097>
- Herdly AH, Ritt LE, Stein R, Araujo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-481. <https://doi.org/10.5935/abc.20160171>
- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-684. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
- Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0126985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126985>
- Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2018;28(12):5100-5110. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5467-2>
- Dias BA, Jardim C, Hovnanian A, Fernandes CJ, Souza R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic limitations [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):532-536. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000700014>
- Fernandes TM, Pretorius VG, Kim NH. Caution Regarding Catheter-directed Thrombolysis: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Mistaken for Acute Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1066-1067. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2017.195.8.1066>

- org/10.1164/rccm.201611-2193IM
36. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
 37. Fernandes CJCS, Jardim CVP, Alves-Jr JL, Oleas FAG, Morinaga LTK, Souza Rd. Authors reply: Reflections on the use of thrombolytic agents in acute pulmonary embolism. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20180297.
 38. Ruggiero A, Screation NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol*. 2017;72(5):375-388. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.02.011>
 39. Waziri F, Ringgaard S, Mellekjaer S, Bogh N, Kim WY, Clemmensen TS, et al. Long-term changes of right ventricular myocardial deformation and remodeling studied by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension following pulmonary thromboendarterectomy. *Int J Cardiol*. 2020;300:282-288. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.038>
 40. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013;68(7):677-678. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203020>
 41. Ito K, Kubota K, Morooka M, Shida Y, Hasuo K, Endo H, et al. Diagnostic usefulness of 18F-FDG PET/CT in the differentiation of pulmonary artery sarcoma and pulmonary embolism. *Ann Nucl Med*. 2009;23(7):671-676. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0292-y>
 42. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):367-373. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599847>
 43. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolijc R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119(2):298-305. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794610>
 44. Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):146-154. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>
 45. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(7):548-553. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1215-5>
 46. Gavilanes-Oleas FA, Alves JL Jr, Fernandes CJ, Prada LFL, Salibe Filho W, Terra Filho M, et al. Use of direct oral anticoagulants for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e216. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e216>
 47. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):114-122. <https://doi.org/10.1111/jth.14649>
 48. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>
 49. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155-161. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213846>
 50. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-871. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>
 51. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160111. <https://doi.org/10.1183/16000617.01111-2016>
 52. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):926]. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537.
 53. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, Dartevielle PG, Gan HL, Klepetko W, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):669-674. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.062>
 54. Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, Channick RN, Fedullo PF. Unilateral pulmonary artery thrombotic occlusion: is distal arteriopathy a consequence?. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):491-496. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756827>
 55. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S240-S247. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-014AS>
 56. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg*. 2000;37(3):165-252. [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(00\)80005-2](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(00)80005-2)
 57. Kratzert WB, Boyd EK, Saggat R, Channick R. Critical Care of Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):3110-3126. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.005>
 58. Sugiyama K, Suzuki S, Fujiyoshi T, Koizumi N, Sato M, Ogino H. Extracorporeal membrane oxygenation after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Card Surg*. 2019;34(6):428-434. <https://doi.org/10.1111/jocs.14052>
 59. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):1275-1287. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>
 60. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(1):162-168. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.059>
 61. Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170-1184. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>
 62. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-13. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.10>
 63. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):425-431. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000188>
 64. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithacker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602409. <https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016>
 65. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(11):e004029. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029>
 66. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):e003318. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318>
 67. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748-755. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>
 68. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):756-762. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390>
 69. Fukui S, Ogo T, Goto Y, Ueda J, Tsuji A, Sanda Y, et al. Exercise

- intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;180:66-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.187>
70. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1394-1402. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012914>
 71. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76(2):485-488. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1217>
 72. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, Fukuda K, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2016;134(24):2030-2032. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201>
 73. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>
 74. Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. *Respir Investig.* 2018;56(4):332-341. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.03.004>
 75. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-2134. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.059>
 76. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
 77. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785-794. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3)
 78. Zhang J, Li JM, Huang ZS, Xu JC, Fan Y. A meta-analysis of randomized controlled trials in targeted treatments of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Respir J.* 2019;13(7):467-479. <https://doi.org/10.1111/crj.13034>
 79. Hoeper MM. Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy: The Fog Is Clearing. *Circulation.* 2016;133(18):1731-1733. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022595>
 80. Galie N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1314-1322. <https://doi.org/10.1183/09031936.00105914>
 81. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation.* 2009;120(13):1248-1254. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881>
 82. Castro MA, Piloto B, Dos Santos Fernandes CJC, Jardim C, Filho WS, Oleas FG, et al. Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233063>
 83. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A, et al. Late Breaking Abstract - Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *Eur Respir J.* 2019;54(Suppl 63):R1885. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.RCT1885>
 84. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170105. <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2017>
 85. Galie 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 Heart J.* 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
 86. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1800248. <https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
 87. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1802004. <https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>
 88. Fernandes CJ, Martins BC, Jardim CV, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0130-3>
 89. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:69 - 78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
 90. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration.* 2014;87(5):379-387. <https://doi.org/10.1159/000358565>