



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA AMÉLIA RODRIGUES GASPAR

**HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA:
QUANDO SUSPEITAR E COMO DIAGNOSTICAR**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR.^a ANA FILIPA COSTA

PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

Fevereiro / 2020

ÍNDICE

✓ Resumo e Palavras-Chave	3
✓ Abstract and Keywords	5
✓ Abreviaturas	7
✓ Introdução	9
✓ Métodos	10
✓ Resultados	11
A. Epidemiologia	11
B. Etiopatogenia	12
C. Classificação Cirúrgica de Peças de Endarterectomia Pulmonar	15
D. Fatores de Risco	17
E. Manifestações Clínicas	21
F. Diagnóstico	23
✓ Conclusão	46
✓ Referências Bibliográficas	47

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Fatores de risco para CTEPH	18
Tabela 2 – Manifestações clínicas de CTEPH	22
Tabela 3 – Exames complementares de diagnóstico (ECDs) iniciais (abordagem de um doente com dispneia) e adicionais (dirigidos ao diagnóstico de CTEPH)	23
Tabela 4 – Probabilidade ecográfica de HP em doentes sintomáticos	29
Figura 1 – Classificação cirúrgica de CTEPH dos níveis I a IV	16
Figura 2 – Radiografia torácica	25
Figura 3 – Prova de esforço cárdio-respiratória de um doente com CTEPH, mostrando os campos 4, 6 e 9 do painel de Wasserman	27
Figura 4 – Algoritmo diagnóstico de HP	30
Figura 5 – Cintigrafia de V/Q	32
Figura 6 – Sinais vasculares de TEP crónica em doentes com CTEPH	35
Figura 7 – Defeitos de perfusão em mosaico em doentes com CTEPH	36
Figura 8 – DECT	37
Figura 9 – AngioRM pulmonar, angiografia pulmonar e TC com reconstrução tridimensional	39
Figura 10 – SPECT e DCE-MRA	40
Figura 11 – DSA	41
Figura 12 – Achados de CTEPH na angiografia pulmonar	42
Figura 13 – Algoritmo diagnóstico de CTEPH	45

RESUMO

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (CTEPH) surge como uma complicação rara de um ou mais episódios agudos de tromboembolia pulmonar (TEP), sendo o único tipo de hipertensão pulmonar (HP) com um tratamento potencialmente curativo disponível: a endarterectomia pulmonar. Tem uma incidência de cerca de 4% em doentes após um episódio agudo de TEP, e uma prevalência de 38,4 por milhão de habitantes na população geral.

Até à data, a sua etiologia não se encontra totalmente desvendada, estando estabelecido que decorre da permanência crônica do trombo nas artérias pulmonares e de alterações que ocorrem a nível microvascular, apesar de anticoagulação adequada durante um período mínimo de 3 meses. Estas alterações conduzem a um aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), que culmina em HP, que por sua vez pode complicar-se com insuficiência cardíaca direita por *cor pulmonale*, sendo esta a principal causa de morte nestes doentes. São conhecidos alguns fatores de risco para esta patologia, tais como: episódios prévios de TEP e/ou trombose venosa profunda (TVP), antecedentes pessoais de neoplasia, presença de anticorpo anti-fosfolipídico, hipotireoidismo, entre outros.

As manifestações clínicas desta patologia são muito inespecíficas, sendo o sintoma cardinal a dispneia de esforço. Cursa também com tosse seca, dor torácica inespecífica, síncope de esforço e edemas periféricos. Por este motivo, o diagnóstico da CTEPH torna-se difícil, sendo muitas vezes feito em fases tardias da doença.

Na abordagem inicial da dispneia, podem ser realizados exames simples e não invasivos que podem evidenciar alterações que sugiram o diagnóstico de HP ou mesmo de CTEPH, como é o caso de aumento do índice cardio-torácico, ingurgitamento hilar bilateral e sinais de Hampton e de Westermark na radiografia de tórax, e aumento da velocidade máxima de regurgitação tricúspide no ecocardiograma. Na investigação etiológica da HP, devem ser realizados exames mais específicos, que podem revelar alterações que apontem na direção de CTEPH, assim como: defeitos de perfusão segmentar na cintigrafia de V/Q (cintigrafia de ventilação/perfusão); estreitamento abrupto dos vasos sanguíneos e atenuação do parênquima em padrão de mosaico na angio-TC pulmonar (CTPA); obstrução completa das artérias de maior calibre, teias e bandas no espaço intraluminal na angiografia pulmonar; e alterações hemodinâmicas no cateterismo direito (mPAP em repouso ≥ 25 mmHg, PCWP ≤ 15 mmHg e RVP > 2). Atualmente, o gold standard para o diagnóstico definitivo de CTEPH é a angiografia pulmonar seletiva. No entanto, pelas taxas de morbi-mortalidade que lhe estão

associadas, e com o atual desenvolvimento tecnológico e surgimento de novas técnicas não-invasivas, tais como CTPA, TC de dupla energia (DECT) e novas modalidades de ressonância magnética, começa-se a assistir a uma preferência destas técnicas ao invés da angiografia.

Pretende-se com este artigo alertar para a importância da suspeita, reconhecimento e diagnóstico precoces desta entidade, a fim de maximizar e otimizar as opções terapêuticas, e proporcionar aos doentes uma maior sobrevida com melhor qualidade de vida.

Palavras-Chave: Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (CTEPH); Hipertensão Pulmonar (HP); Embolismo Pulmonar

ABSTRACT

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of one or more episodes of acute pulmonary embolism (PE), and is the only type of pulmonary hypertension (PH) which has a potentially curative treatment: pulmonary endarterectomy. This disease has an estimated incidence of 4% in patients after PE, and a prevalence of 38,4 per million inhabitants in the general population.

To date, the etiology of CTEPH is not fully understood, although it is known that it happens due to the chronic permanence of thrombi in pulmonary arteries and modifications occurring at the microvascular level, despite adequate anticoagulation for a minimum of 3 months. These changes lead to an increase in pulmonary vascular resistance (PVR), culminating in PH, that can be complicated by right heart failure due to *cor pulmonale*, which is the leading cause of death in these patients. Some risk factors for this condition have been established, and include: previous episodes of PE and/or deep vein thrombosis, personal history of cancer, presence of antiphospholipid antibody, hypothyroidism, among others.

The clinical presentation of this pathology is nonspecific, and the cardinal symptom is exertional dyspnea. Other symptoms include dry cough, nonspecific chest pain, exertional syncope, and peripheral edema. For this reason, the diagnosis of CTEPH becomes difficult and is often only achieved in the late stages of the disease.

In the initial approach to the patient's dyspnea, simple and non-invasive exams can be performed, and can reveal signs suggesting the diagnosis of PH or even CTEPH, such as an increase in the cardiothoracic index and Hampton and Westermark signs on chest radiography, and an increase in the peak velocity of tricuspid valve regurgitation on the echocardiogram. In the etiological investigation of PH, more specific exams should be performed, which may reveal alterations that point towards the diagnosis of CTEPH, such as: segmental perfusion defects in the ventilation/perfusion scintigraphy; abrupt narrowing of the blood vessels and parenchymal attenuation with a characteristic mosaic pattern in CT pulmonary angiogram (CTPA); complete obstruction of large arteries, webs and bands in the luminal space on pulmonary angiography; and hemodynamic changes in right heart catheterization (resting mPAP \geq 25 mmHg, PCWP \leq 15 mmHg and PVR $>$ 2). Currently, the gold standard for the definitive diagnosis of CTEPH is pulmonary angiography. However, due to the associated morbidity and mortality rates, and with the current technological development and the emergence of new non-invasive techniques, such as CTPA, dual energy CT (DECT)

and new magnetic resonance modalities, there has been a recent tendency to prefer these techniques over angiography.

This article aims to alert clinicians to the importance of an early suspicion, recognition and diagnosis of this entity, in order to maximize and optimize therapeutic options, and provide patients with a longer survival and better quality of life.

Keywords: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH); Pulmonary Hypertension (PH); Pulmonary Embolism

ABREVIATURAS

AD – Aurícula Direita

CCD – Cateterismo Cardíaco Direito

CE-MRA – *Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography* (angio-RM com contraste)

Cintigrafia de V/Q – Cintigrafia de Ventilação Perusão

CO₂ – Dióxido de Carbono

CTEPH – *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension* (Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica)

CTPA – *Computed Tomography Pulmonary Angiography* (Angio-TC Pulmonar)

DSA – *Digital Subtraction Angiography* (Angiografia de Subtração Digital)

DCE-MRA – *Dynamic CE-MRA* (CE-MRA dinâmica)

DECT – *Dual Energy CT* (TC de dupla energia)

DLCO – *Diffusing Capacity for Carbon Monoxide* (Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono)

ECG – Eletrocardiograma

FDG – 18F-Fluorodesoxiglicose

HP – Hipertensão Pulmonar

IL – Interleucina

IP – *Interferon gamma-induced Protein* (Proteína induzida por interferência gama)

MMP – *Matrix Metalloproteinases* (Metaloproteinases de matriz)

mPAP – Pressão Arterial Pulmonar média

MRA – *Magnetic Resonance Angiography* (Angio-RM)

NT-pro-BNP – porção N-terminal do péptido natriurético tipo B

OCT – Tomografia de Coerência Óptica

O₂ – Oxigénio

P(A-a)O₂ – *Alveolar-arterial gradient of Oxygen* (gradiente Alvéolo-capilar de Oxigénio)

PAH – Pulmonary Arterial Hypertension (Hipertensão Arterial Pulmonar)

PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1 (inibidor do ativador do plasminogénio 1)

PAP – Pressão Arterial Pulmonar

PAPs – Pressão Arterial Pulmonar sistólica

PETCO₂ – *Partial Pressure of End Tidal Carbon Dioxide* (Pressão Parcial de CO₂ expirado)

PC-MR – *Phase-Contrast MR* (RM com contraste de fase)

PCPW – *Pulmonary Capillary Wedge Pressure* (Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar)

PCR – Proteína C Reativa

PE – *Pulmonary Embolism* (Embolia Pulmonar)

PECAM-1 – Molécula de Adesão Celular Endotelial Plaquetária

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

RM – Ressonância Magnética

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

SPECT – *Single Photon Emission CT* (TC por emissão de fóton único)

TC – Tomografia Computorizada

TEP – Tromboembolia Pulmonar

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

TVP – Trombose Venosa Profunda

VCI – Veia Cava Inferior

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

VE/VCO₂ slope – *minute ventilation/carbon dioxide production slope* (inclinação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono)

vWF – von Willebrand Factor (Fator de von Willebrand)

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (CTEPH) enquadra-se no grupo 4 da classificação clínica da hipertensão pulmonar (HP), de acordo com as guidelines de 2015 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)/ Sociedade Respiratória Europeia (ERS) (1). É uma complicação rara de um ou mais episódios de tromboembolia pulmonar (TEP) aguda, após o qual o material tromboembólico não é dissolvido apesar de pelo menos 3 meses de terapêutica anticoagulante adequada, provocando uma obstrução crónica das artérias pulmonares. Como resultado, ocorrem alterações patológicas nas artérias com aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pressão arterial pulmonar (PAP), que progressivamente levam a HP e, conseqüentemente, insuficiência cardíaca direita potencialmente fatal (2-5).

Embora não se conheça ao certo a etiologia subjacente a esta doença, conhecem-se atualmente uma série de fatores de risco para além de episódios de TEP relacionados com a mesma, tais como antecedentes pessoais de neoplasias, hipotireoidismo e esplenectomia (4). De facto, uma percentagem significativa de doentes (superior a 25%) não apresenta antecedentes pessoais documentados de TEP aguda (6), o que, aliado ao facto de não existirem sinais e sintomas precoces específicos desta patologia, dificulta a suspeita e o diagnóstico da mesma.

Sendo uma doença potencialmente curável por endarterectomia pulmonar, tem um prognóstico pouco favorável se não tratada (sobrevivência estimada de 30% aos 5 anos), com um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, afetando não só a sua condição física como também o seu bem estar psicológico e os relacionamentos interpessoais (7).

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi efetuada entre os meses de junho e dezembro de 2019, tendo sido utilizado para o efeito o PUBmed como motor de busca. A pesquisa foi restringida a artigos em inglês, publicados na última década. Adicionalmente, foram pesquisadas referências presentes em artigos, relevantes para o conteúdo do presente artigo de revisão.

As equações de pesquisa utilizadas foram as seguintes: (CTEPH OR “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”) AND epidemiology [Subheading]; (CTEPH OR “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”) AND etiology [Subheading]; (CTEPH OR “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”) AND “risk factors”[Mesh]; (CTEPH OR “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”) AND “signs and symptoms”[Mesh]; (CTEPH OR “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”) AND (“diagnostic imaging” [Subheading] OR “diagnosis” [Subheading]).

Os artigos foram selecionados tendo em conta os objetivos do artigo de revisão proposto, conforme a sua relevância e pertinência para a realização deste.

RESULTADOS

A. EPIDEMIOLOGIA

Devido à falta de dados relativos à incidência e prevalência desta patologia, torna-se difícil calcular com precisão estes dois parâmetros. Isto reflete-se na disparidade de valores encontrados entre diferentes estudos, observando-se valores que variam entre 0,1% e 9,1% (no caso da incidência), e entre 0,4% e 4,8% (referente à prevalência) (3, 5, 8-14), em doentes após um ou mais episódios de TEP aguda. Esta disparidade poderá ser explicada pela diversidade entre as populações estudadas nos diferentes estudos (determinada pelos fatores de inclusão e exclusão de cada um), a dimensão da amostra estudada e o método usado para a confirmação da patologia, nomeadamente se foi, ou não, feita por cateterismo cardíaco direito (CCD). Fernandes *et al.* (12) e Ende-Verhaar *et al.* (13) verificaram que o valor da incidência era mais elevado em estudos que não utilizaram CCD para estabelecer o diagnóstico de CTEPH (na ordem dos 4%), e que em estudos que efetuaram o diagnóstico de CTEPH usando exclusivamente métodos ecocardiográficos esses valores eram ainda superiores (9,1%).

Num estudo conduzido por Guérin *et al.* (9), verificou-se que, de entre os 146 doentes seguidos após um episódio de TEP durante cerca de 2 anos, foi estabelecido o diagnóstico de CTEPH por CCD em 7. Contudo, apenas 2 deste doentes apresentavam uma PAP sistólica (PAPs) < 50 mmHg no momento do diagnóstico de TEP, com os restantes 5 a apresentar PAPs variando entre 62 e 102 mmHg, o que não é compatível com um episódio inicial de TEP aguda, já que o ventrículo direito (VD) não adaptado não é capaz de suportar pressões tão elevadas, sugerindo que a CTEPH estava já estabelecida aquando o diagnóstico do episódio agudo de TEP (5).

Na população total, estima-se que a prevalência de CTEPH ande na ordem dos 38,4 por milhão de habitantes (10), com uma incidência anual de 1-30 casos por milhão de habitantes (8, 10, 11).

A idade de início desta patologia ronda os 63 anos (mediana), aparentando afetar sem diferença significativa ambos os géneros (6).

B. ETIOPATOGENIA

A CTEPH é uma complicação rara de um episódio agudo de TEP em que há um defeito no processo de resolução do trombo.

Em situações normais, após um episódio agudo de TEP subsequente a uma tromboembolia venosa, ocorre fibrinólise do trombo e é desencadeada uma resposta inflamatória com ativação de neutrófilos e monócitos que ativam a plasmina (envolvida na degradação da fibrina) e secretam metaloproteinases da matriz (MMPs), que estimulam o sistema de ativação do plasminogénio e iniciam o processo de degradação e remodelação dos componentes da matriz extracelular do trombo. A angiogénese vai ser estimulada durante o processo de organização do trombo, em resposta à oclusão das artérias pulmonares. Este processo está dependente de *vasa vasorum* que se originam das artérias brônquicas pertencentes à circulação sistémica. Quando o trombo oclui os vasos pulmonares, os colaterais das artérias brônquicas tornam-se permeáveis e as células endoteliais progenitoras são ativadas e, juntamente com os leucócitos previamente referidos, migram e infiltram o trombo responsável pela oclusão, dando início ao processo de recanalização do vaso obstruído e remodelação do trombo, com restituição do fluxo sanguíneo, e consequente normalização dos parâmetros hemodinâmicos (5, 8, 11, 15, 16).

Em doentes com CTEPH verifica-se uma alteração neste processo de resolução do trombo, que se torna fibrótico e provoca uma oclusão da artéria, resultando em HP (17). Não se sabe ao certo porque é que nestes doentes há uma falência deste processo, mas foram já propostas duas hipóteses explicativas: a primeira (e mais antiga), sugere que a trombose local *in situ* de pequenas artérias resultaria em arteriopatia distal, responsável pela HP. No entanto, esta teoria falha em explicar a oclusão vascular proximal que se observa frequentemente nestes doentes. A outra hipótese, e atualmente a mais aceite, é a teoria tromboembólica, que sugere que os êmbolos provenientes da circulação sistémica se alojam na vasculatura pulmonar e que há uma falha no seu processo de resolução (por defeitos da angiogénese e disfunção endotelial que atrasam o início do processo de fibrinólise), causando HP com subsequente arteriopatia microvascular distal (3, 11).

Ao longo do tempo ocorre proliferação e estabilização do trombo, que se torna fibrótico e organizado, e muito aderente à camada média das artérias elásticas pulmonares, substituindo progressivamente a camada íntima normal das artérias pulmonares proximais (segmentos principal, lobar e segmentar) (8, 11, 15). Adicionalmente, este trombo expressa excessivamente PAI-1 (plasminogen activator type 1), que inibe a atividade fibrinolítica das

células endoteliais normais adjacentes, tornando-se resistente à mesma (15, 16). Ocorre, deste modo, uma obstrução macrovascular, que pode ser total ou parcial (formação de bandas e teias que interferem com a circulação sanguínea), resultando no redirecionamento do fluxo sanguíneo para os vasos não ocluídos. Em consequência, aumenta a pressão intravascular nestes vasos não obstruídos, causando disfunção endotelial, remodelação vascular e um aumento progressivo da RVP, culminando em HP (2, 8).

Observam-se ainda alterações vasculares a nível da microvasculatura distal (doença de pequenos vasos), consequentes ao aumento da pressão pulmonar (e da desregulação do fluxo sanguíneo) ou de processos desencadeados pela presença da obstrução macrovascular, que promovem a libertação de fatores de crescimento, causando o espessamento de todas as camadas da parede destes vasos, com proliferação de células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos (8, 15). Simultaneamente, ocorre uma inibição da apoptose nas células musculares lisas dos vasos. Estas alterações, semelhantes às encontradas na hipertensão arterial pulmonar (PAH), conduzem a uma disfunção endotelial, remodelação vascular e trombose *in situ* (2, 15). Este mecanismo pode também explicar o aparecimento destas lesões microvasculares em leitos vasculares não afetados por tromboembolismo (11). Foi sugerido o envolvimento do sistema NO-sGC-cGMP (nitric oxide – soluble guanylate cyclase – cyclic guanosine monophosphate) na fisiopatologia da CTEPH (5), tendo-se verificado que nestes doentes há um aumento dos níveis plasmáticos de ADMA (dimetilarginina assimétrica), um inibidor da NO sintetase, o que resulta numa diminuição dos níveis de NO (envolvido na inibição da agregação plaquetar e no crescimento das células musculares lisas), com consequente diminuição da ativação de sGC e menor síntese de cGMP (sendo uma das suas funções o relaxamento do músculo liso). Adicionalmente, verifica-se um estado persistente de vasoconstrição, com níveis elevados de endotelina-1 (recentemente associada à proliferação de células musculares lisas no trombo) e de angiotensina-1 (envolvida na angiogénese e proliferação de células musculares lisas), e sobre-expressão dos recetores tipo B da endotelina (2, 5). Deve-se suspeitar de doença de pequenos vasos em doentes cuja obstrução mecânica por trombos fibróticos proximais não se correlacione com o aumento marcado da RVP (5).

Em geral, por uma questão anatómica, os lobos inferiores do pulmão são mais afetados pela oclusão que os lobos superiores, e o pulmão direito é mais afetado que o esquerdo, o que, considerando que são as regiões que recebem maior aporte sanguíneo, parece congruente que sejam as áreas mais afetadas (17).

Com a progressão da CTEPH e o aumento da RVP, verifica-se um aumento da pós-carga do VD com aumento de pressão sobre as paredes do mesmo, o que resulta inicialmente em hipertrofia, com o aumento do tamanho das células e da espessura da parede do VD. De

início, estas alterações resultam numa remodelação adaptativa de modo a vencer a resistência e preservar o volume de ejeção. No entanto, o VD não é capaz de suportar pressões tão elevadas durante longos períodos de tempo, e esta remodelação torna-se mal-adaptativa, com hipertrofia excêntrica, dilatação do VD, diminuição da força de contração, disfunção diastólica e fibrose miocárdica. A dilatação do VD aumenta a pressão sobre as suas paredes e, conseqüentemente, aumenta a necessidade de oxigénio mas diminui a perfusão, o que leva a um maior compromisso da contratilidade e a dilatação. A diminuição do volume de ejeção do VD associada à diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar e do volume que chega ao ventrículo esquerdo (VE) conduzem a um estado de hipotensão sistémica que agrava a perfusão coronária do VD. Com o decorrer do tempo, estas alterações vão culminar em falência do VD, que é a principal causa de morte em doentes com CTEPH (5).

C. CLASSIFICAÇÃO CIRÚRGICA DE PEÇAS DE ENDARTERECTOMIA PULMONAR

A classificação de Jamieson divide a CTEPH em 4 tipos: o tipo I, em que o trombo se aloja numa artéria pulmonar major (12% dos casos); o tipo II, no qual não se observa evidência de trombos em vasos major, mas verifica-se um espessamento da camada íntima e a presença de teias ao nível da bifurcação das artérias lobares (38% dos casos); o tipo III em que o trombo e a lesão vascular se encontram na vasculatura distal, localizando-se nos ramos segmentares e subsegmentares (39,4% do casos); e o tipo IV, em que não são encontradas evidências de material tromboembólico apesar de cirurgia exploradora e intumectomia (7,6% dos casos) (15, 18).

A classificação cirúrgica da UCSD (University of California, San Diego), apresenta discretas diferenças relativamente à classificação anterior, separando os níveis de doença segmentar e subsegmentar, e dividindo a CTEPH nos seguintes níveis: o nível 0, no qual não se encontram evidências de doença tromboembólica; o nível I, no qual o trombo se localiza a nível de uma das artérias pulmonares centrais, e que se pode dividir no nível IC, quando se verifica uma obstrução completa de um destes vasos, com uma ausência completa de perfusão de todo o pulmão em questão; o nível II, em que a obstrução tem início a nível lobar; o nível III é já referente a doença distal, e as alterações encontradas localizam-se a nível dos ramos segmentares; e o nível IV, no qual as evidências de doença se encontram a nível subsegmentar (Figura 1) (19, 20).

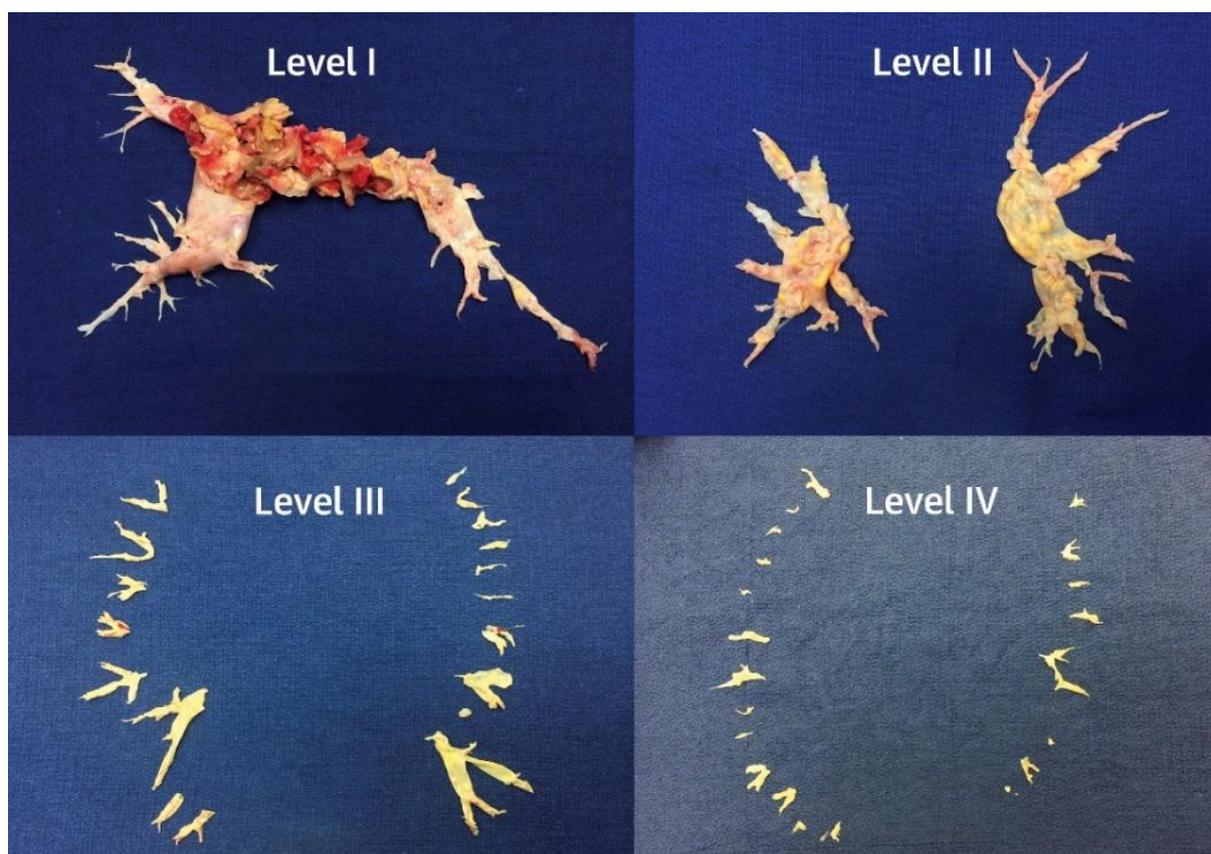


Figura 1 - Classificação cirúrgica de CTEPH dos níveis I a IV. Ressecção cirúrgica do nível proximal ao mais distal de doença em doentes com CTEPH. Os níveis de doença III e IV são de ressecabilidade tecnicamente mais exigente, mas resultam em melhoria hemodinâmica e clínica, embora a ressecção esteja associada a mais complicações. (Imagem de: J Am Coll Cardiol 2018;71:2468–86 (19))
CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica

D. FATORES DE RISCO

Apesar da CTEPH se encontrar frequentemente associada a um episódio prévio de TEP, apenas 75% destes doentes apresenta antecedentes documentados de TEP (6), o que nos leva a concluir que este não será o único fator predisponente a esta patologia. De facto, a maioria dos doentes fornece uma história de trombose venosa profunda (TVP) documentada (em 56,1%), ou relata um evento consistente com um episódio de tromboembolia venosa prévia (edema de extremidade inferior, hemoptise ou pleurisia) (6, 12). Descrevem também antecedentes de pneumonia atípica prolongada, hospitalizações associadas a complicações ou procedimentos cirúrgicos, a seguir aos quais não voltaram ao seu estado cardiopulmonar basal, o que pode fazer pensar num potencial episódio de TEP silencioso que tenha passado despercebido e não tenha sido diagnosticado (12).

Apesar de ser uma doença tromboembólica, alguns fatores de risco típicos de TVP não parecem aumentar o risco de CTEPH, tais como alguns distúrbios da coagulação e/ou da fibrinólise, particularmente deficiências das proteínas C e S, e da antitrombina, e mutações dos fatores V e II (2, 3, 5, 21). Fatores de risco para CTEPH incluem: fatores hematológicos e endócrinos, neoplasias, infeção/inflamação, corpos estranhos, fatores genéticos, TEP prévia e fatores associados à TEP, TVP prévia e idade, explicitados na Tabela 1 (2, 3, 8, 10-12, 15, 21).

Neoplasias

As neoplasias encontram-se associadas a um estado de hipercoagulação (pela ativação da cascata da coagulação e do sistema fibrinolítico, reações de fase aguda, inflamação e produção de citocinas), com risco aumentado de trombose. Este risco encontra-se associado não só ao tipo específico de neoplasia (em particular neoplasias do estômago, mama, rim e mixomas da aurícula direita), mas também ao tipo de tratamento anti-neoplásico escolhido, nomeadamente quimioterapia (e consequente neutropenia, com um atraso na resolução do trombo e um aumento da deposição de colagénio nos vasos), uso de corticoesteróides em altas doses e eritropoetina exógena. Em adição, estes doentes apresentam frequentemente cateteres venosos, o que contribui para o aumento do risco de CTEPH (5, 12, 17).

Fatores Hematológicos e Autoimunes	<ul style="list-style-type: none"> – Níveis de fator VIII ou do fator de von Willebrand elevados – Anticorpo anti-fosfolipídico/ anticoagulante lúpico – Antecedentes prévios ou recorrentes de TVP/TEP – Grupo sanguíneo não-O (A, B ou AB, associados a uma elevação dos níveis plasmáticos de fator VIII) – Disfunção plaquetar – Disfibrinogenemia (fibrinogénio Aα-Thr312Ala) – Alterações da angiogénese – Alterações na fibrinólise – Défice de PECAM-1 – Elevação dos níveis plasmáticos de TAFI
Fatores Endócrinos	<ul style="list-style-type: none"> – Hipotireoidismo e terapêutica de substituição tiroideia
Infeção/ Inflamação	<ul style="list-style-type: none"> – Elevação de marcadores inflamatórios – Esplenectomia – Osteomielite – Doença inflamatória intestinal – Lúpus Eritematoso Sistémico – Infeção por <i>Staphylococcus</i>
Corpos estranhos	<ul style="list-style-type: none"> – Material para encerramento de shunts ventrículo-auriculares – Pacemakers – Cateter venoso central permanente
Genéticos	<ul style="list-style-type: none"> – Grupo sanguíneo não-O – Mutações do gene do fibrinogénio-α
Fatores relacionados com a EP	<ul style="list-style-type: none"> – TEP maciça – TEP idiopática – Atraso diagnóstico > 2 semanas – PAPs > 50 mmHg – Grandes defeitos de perfusão – Hipertensão pulmonar persistente em ecocardiograma 6 meses após o diagnóstico de TEP – Defeitos residuais de perfusão após 6 meses de tratamento anticoagulante – Disfunção ventricular direita – Níveis de NT-pro-BNP elevados (marcador de disfunção VD aguda) – Aumento do rácio VD/VE
Neoplasias	

Tabela 1 - Fatores de Risco para CTEPH

NT-pro-BNP – porção N-terminal do péptido natriurético tipo B; PAPs – pressão arterial pulmonar sistólica; PECAM-1 – molécula de adesão celular endotelial plaquetária; TAFI – inibidor da fibrinólise ativada por trombina; TEP – tromboembolia pulmonar; TVP – trombose venosa profunda; VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo

Fatores Hematológicos e Autoimunes

As alterações da fibrinólise provocam um prolongamento do tempo de lise do trombo e elevação dos níveis de PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), que concorrem para o aumento do risco de trombose por resistência à fibrinólise (12, 16). Nestes doentes verificou-se uma maior prevalência de moléculas anormais de fibrinogénio no sangue, conduzindo a alterações na estrutura da fibrina, que se torna resistente à fibrinólise mediada por plasmina (2, 5, 12). Observou-se ainda uma elevação dos níveis plasmáticos de TAFI (Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) e um aumento da libertação desta substância por parte das plaquetas, conduzindo a uma maior inibição da fibrinólise (5).

A disfunção plaquetar encontra-se relacionada com uma diminuição da contagem de plaquetas, um aumento do volume médio plaquetar, um aumento da agregação plaquetar espontânea e uma diminuição desta agregação plaquetar em resposta a agonistas, contribuindo no seu conjunto para um estado pró-trombótico (5).

Níveis aumentados de fator 4 plaquetário, colagénio tipo I e interferon- γ -induced protein (IP)-10 (fatores angiostáticos) foram identificados em peças cirúrgicas de endarterectomia de doentes com CTEPH, associando-se a uma diminuição da angiogénese e/ou proliferação e migração, resultando num processo de recanalização anormal do trombo. Uma alteração no recetor flk-1 para o VEGF (vascular endothelial growth factor) foi identificada em tecido de endarterectomia de doentes com CTEPH, provocando uma inibição da angiogénese e atrasando a resolução do trombo (5).

Grupos sanguíneos tipo O apresentam níveis mais baixos de fator de von Willebrand (vWF) e de fator VIII, com um menor tempo de semi-vida do vWF, em comparação aos restantes grupos sanguíneos, motivo pelo qual estes últimos têm um risco de desenvolver CTEPH 2,09 vezes superior (12).

O PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) desempenha um papel importante na resolução de trombos, estando envolvida na transmigração de leucócitos e na resposta a estímulos inflamatórios. Observou-se um défice de PECAM-1 em doentes com CTEPH, que se correlaciona com um atraso na resolução do trombo (5).

Fatores Endócrinos

Embora se verifique que doentes com hipotireoidismo ou sob terapêutica de substituição tiroideia tenham um risco aumentado para CTEPH, não se sabe se o responsável é o próprio hipotireoidismo ou a terapêutica de substituição tiroideia (12).

Infeção/Inflamação

Alguns marcadores inflamatórios encontram-se elevados em doentes com CTEPH comparativamente com controlos, nomeadamente: PCR (proteína C reativa), TNF- α (fator de necrose tumoral α), IL (interleucina)-6, IL-8, IL-10, monocyte chemotatic protein-1, MMP-9, macrophage inflammatory protein-1 α e IP-10. Após endarterectomia, verifica-se uma redução significativa dos níveis de PCR e de TNF- α . (5, 12).

Algumas variantes da ADAMTS13 associadas a uma diminuição da sua atividade plasmática foram encontradas em doentes com TVP, traduzindo-se também num risco aumentado para CTEPH (5).

Nas células endoteliais das artérias pulmonares de doentes com CTEPH, em relação a controlos saudáveis, verificou-se uma alteração na expressão de mais de 1600 genes, com a sobre-expressão de genes como o da IL-8, polimorfismos no gene da ECA e polimorfismos de inserção no gene do fibrinogénio- α (5).

A infeção por *Staphylococcus* encontra-se associada a níveis aumentados de TGF (transforming growth factor) - β e de fatores de crescimento teciduais, atrasando a resolução do trombo (5, 12).

O mecanismo pelo qual a esplenectomia aumenta o risco de CTEPH não é conhecido, mas sabe-se que aumenta o risco de eventos tromboembólicos (12). Estudos em modelos animais sugerem que o aumento inicial do volume trombótico se possa dever a fenómenos de ativação plaquetar (5).

Corpos Estranhos

Em 6 de 7 peças de endarterectomia de doentes com CTEPH e com shunts ventrículo-auriculares para tratamento de hidrocefalia, observou-se a presença de DNA de *Staphylococcus* no material usado para o encerramento destes shunts (22).

E. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintoma cardinal da CTEPH é a dispneia de esforço, que geralmente se traduz numa intolerância progressiva ao exercício físico, acompanhada de astenia e depressão. Estes sintomas, sendo bastante inespecíficos, dificultam o diagnóstico desta patologia, e, na presença de certas comorbilidades (como DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica -, descondicionamento e obesidade), podem ser erradamente atribuídos a estas (2, 23). Em estadios mais avançados, os doentes podem apresentar dor torácica inespecífica, angina (por isquémia miocárdica devida a compressão da artéria coronária esquerda pela artéria pulmonar), tosse seca, rouquidão (por compressão do nervo laríngeo recorrente esquerdo pela artéria pulmonar), hemoptises (provavelmente pela distensão anormal da vasculatura pulmonar provocada pelas elevadas pressões intravasculares, com consequente rotura das artérias brônquicas), sibilos (por compressão significativa das vias aéreas pela artéria pulmonar), palpitações, síncope de esforço e ascite (1, 2, 8, 17, 23). Edemas periféricos, enfartamento precoce e desconforto na região epigástrica ou no hipocôndrio direito surgem como manifestações da progressiva falência cardíaca direita (*cor pulmonale*) (2, 17).

Ao exame objetivo as alterações observadas decorrem sobretudo da disfunção cardíaca direita. O VD é geralmente palpável abaixo do bordo esternal esquerdo (impulso paraesternal esquerdo), e à auscultação podem ser audíveis um reforço do componente pulmonar do segundo som (pela obstrução parcial das artérias pulmonares que causa turbulência do fluxo sanguíneo), um terceiro som com origem no VD, um sopro pansistólico de regurgitação tricúspide e um sopro diastólico de regurgitação pulmonar. Um galope da aurícula direita (AD), edemas periféricos, extremidades frias, hepatomegalia, aumento da pressão venosa jugular (com pulso jugular venoso com onda-A larga, e, mais tardiamente, com predominância da onda V), e ascite podem também ser achados ao exame físico, particularmente em fases mais avançadas. Um achado mais específico nestes doentes é um murmúrio causado pelo fluxo sanguíneo nos campos pulmonares posteriores, possivelmente pela distensão das artérias brônquicas (1, 2, 8, 17, 23).

Uma dilatação significativa da artéria pulmonar pode conduzir à sua disseção ou rotura, dando origem a manifestações de tamponamento cardíaco (taquicardia, pulso paradoxal e tríade de Beck – hipotensão, hipofonese dos sons cardíacos e ingurgitamento jugular) (1, 24).

Os sinais e sintomas supramencionados encontram-se evidenciados na Tabela 2.

Dada a inespecificidade das manifestações clínicas, geralmente verifica-se um atraso de diagnóstico mediano de 14 meses após o início dos primeiros sintomas (8, 21), em que 44% dos doentes foram avaliados por 4 ou mais médicos antes de terem sido corretamente diagnosticados com CTEPH (2).

Sintomas	Sinais
Dispneia de esforço	Edemas periféricos
Astenia	Ascite
Depressão	Impulso paraesternal esquerdo
Dor torácica inespecífica	Reforço do componente pulmonar do segundo som cardíaco
Angina	Terceiro som à auscultação cardíaca com origem no VD
Tosse seca	Sopro pansistólico de regurgitação tricúspide
Sibilos	Galope da AD
Palpitações	Hepatomegalia
Síncope de esforço	Aumento da pressão venosa jugular
Enfartamento precoce	Murmúrio nos campos pulmonares posteriores pelo fluxo sanguíneo
Desconforto epigástrico ou no hipocôndrio direito	Extremidades frias
Rouquidão	Tríade de Beck, taquicardia, pulso paradoxal
Hemoptises	

Tabela 2 - Manifestações clínicas de CTEPH

AD – aurícula direita; CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; VD – ventrículo direito

F. DIAGNÓSTICO

Perante a suspeita de HP, podem ser realizados numa fase inicial exames simples e pouco invasivos, que, embora não sejam dirigidos ao diagnóstico de CTEPH, são frequentemente realizados na abordagem inicial de um doente com dispneia, e podem evidenciar alterações compatíveis com HP. Nestes exames incluem-se: análises de sangue e imunologia, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, radiografia torácica, gasometria arterial, provas de função respiratória e ecografia abdominal (1). Posteriormente, conforme os resultados obtidos nestes exames e o grau de suspeita clínica de CTEPH, podem ser realizados exames mais específicos e dirigidos ao diagnóstico de CTEPH, como a cintigrafia de ventilação perfusão (cintigrafia de V/Q), a angio-TC pulmonar (CTPA) e o CCD (Tabela 3).

ECDs iniciais	ECDs adicionais
Análises de sangue, imunologia e ecografia abdominal	Cintigrafia pulmonar de V/Q
Gasometria arterial, provas de função respiratória e polissonografia	PET
Prova de esforço cárdio-respiratória	CTPA
Análise de gases	DECT
Radiografia torácica	RM
ECG	Angiografia
Ecocardiograma	CCD

Tabela 3 - Exames Complementares de diagnóstico (ECDs) iniciais (abordagem de um doente com dispneia) e adicionais (dirigidos ao diagnóstico de CTEPH)

CCD – cateterismo cardíaco direito; Cintigrafia pulmonar de V/Q – cintigrafia pulmonar de ventilação perfusão; CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; CTPA – angio-TC pulmonar; DECT – TC de dupla energia; ECDs – exames complementares de diagnóstico; ECG – eletrocardiograma; RM – ressonância magnética; PET – tomografia por emissão de positrões

Análises de sangue, imunologia e ecografia abdominal

As análises de sangue (avaliação hematológica e bioquímica, e testes de função tiroideia), imunologia (com o intuito de detetar doença do tecido conjuntivo, hepatite e vírus da imunodeficiência humana subjacentes) e ecografia abdominal não contribuem para o diagnóstico de HP, mas podem auxiliar na identificação da sua etiologia e evidenciar falência de órgão-alvo. Os valores de NT-proBNP podem encontrar-se elevados. Na suspeita de CTEPH deve ser feito o rastreio de trombofilias (anticorpo anti-fosfolipídico, anticorpo anti-cardiolipina e anticoagulante lúpico). No caso da ecografia abdominal, esta pode ser útil para avaliar a existência de hipertensão portal (1).

Gasometria arterial, provas de função respiratória e polissonografia

A gasometria arterial e as provas de função respiratória podem ser úteis para a identificação de doenças respiratórias, sendo importantes na exclusão de doenças primárias do pulmão que possam estar na génese de HP (1, 15). A maioria dos doentes encontra-se num estado de hipoxemia em ar ambiente, com valores de CO₂ (dióxido de carbono) discretamente diminuídos e compensados por uma redução do bicarbonato (17).

Em doentes com dispneia e provas de função respiratória que evidenciem volumes e fluxos normais, mas diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), deve ser levantada a suspeita de doença vascular pulmonar. Em doentes com cicatrizes pulmonares concomitantes pode ser detetado um padrão restritivo. Um aumento do espaço morto ventilatório é uma alteração que pode ser encontrada nestes doentes, e que se associa ao seu estado de hipoxia. Em particular na CTEPH, verifica-se que os sintomas de hiperventilação associados a ventilação ineficaz são ainda mais marcados (2, 4, 17, 25, 26).

Na polissonografia podem ser detetadas apneia do sono de carácter central e respiração de Cheyne-Stokes, que se podem apresentar como resultado desta patologia, devendo ser alvo de uma avaliação cuidadosa (2, 26).

Radiografia torácica

A radiografia torácica permite obter uma visão geral sobre os pulmões e a vasculatura pulmonar em geral, e, apesar do seu valor limitado em estádios iniciais, encontra-se frequentemente alterada aquando do diagnóstico, podendo exibir dilatação arterial pulmonar central (em particular da porção descendente da artéria pulmonar direita), escassez de vasos sanguíneos periféricos e aumento do índice cardiotorácico por dilatação das cavidades cardíacas direitas, com apagamento do espaço livre restroesternal na radiografia de perfil (Figura 2). Todas estas alterações são compatíveis com HP. Por outro lado, a radiografia torácica pode evidenciar a presença de outras doenças pulmonares, como fibrose ou enfisema, que podem ser responsáveis pela HP. Na CTEPH, podem também ser observados os sinais de Hampton (indicativo de enfarte prévio, que se manifesta por uma opacidade em forma de cunha, de base ao longo da superfície pleural) e de Westermark (áreas de hipoperfusão localizadas distalmente à artéria obstruída, que surgem hipertransparentes comparativamente ao parênquima pulmonar normal), espessamento pleural uni- ou bilateral, derrame pleural, e cicatrizes parenquimatosas (provavelmente consequentes de episódios prévios de tromboembolia aguda) (1, 2, 15, 23, 27-30).

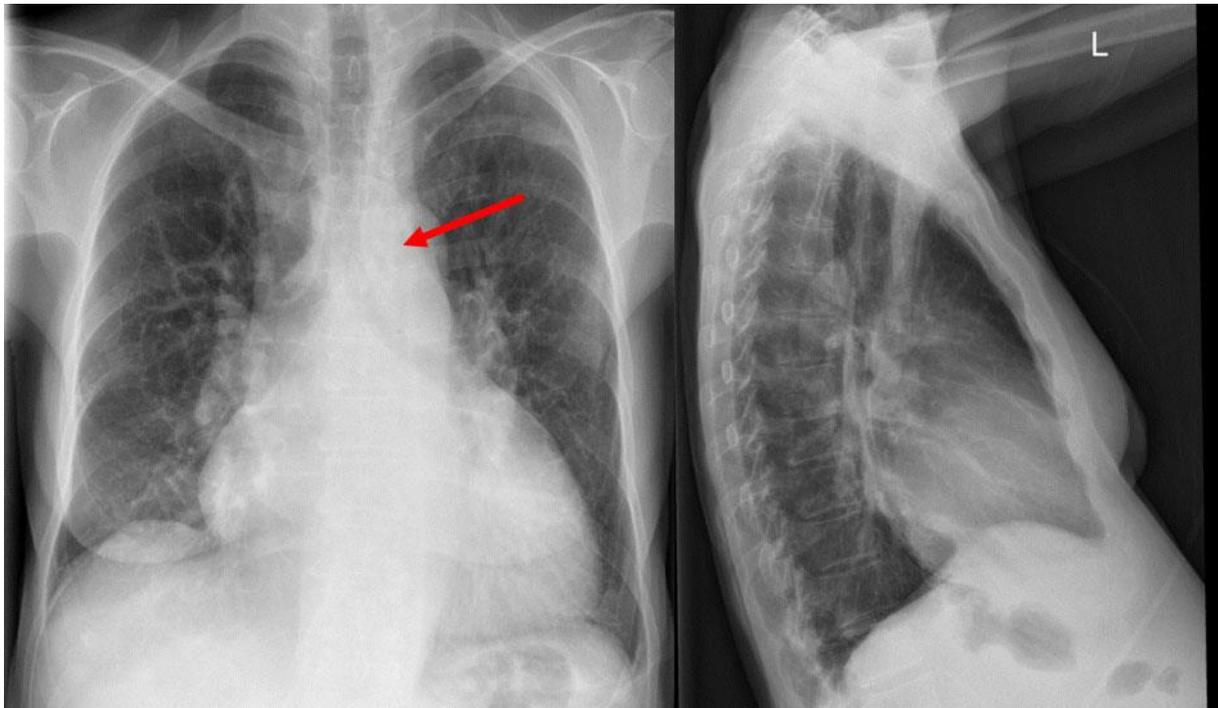


Figura 2 - Radiografia torácica. Seta – artéria pulmonar proeminente. (Imagem de: Swiss Med Wkly. 2018;148:w14702 (2))

Um estudo realizado por Satoh *et al* (31) concluiu que a presença de um de dois sinais radiográficos característicos de CTEPH (sendo o primeiro a presença de uma área avascular e o segundo um diâmetro da porção descendente da artéria pulmonar direita superior a 20mm associado a alterações pleuríticas) confere a este exame uma sensibilidade e especificidade de 78% e 92%, respetivamente, e um valor preditivo positivo e negativo de 82% e 97%, respetivamente, para o diagnóstico de CTEPH.

Prova de esforço cárdio-respiratória e Análise ventilatória de gases

A prova de esforço cárdio-respiratória pode ser útil na avaliação funcional e na classificação de doentes com doença vascular pulmonar. Tipicamente, verifica-se que a hiperventilação na CTEPH e na PAH é uma ventilação ineficaz, que se associa a uma elevação do gradiente alvéolo-capilar de oxigénio (O₂) e CO₂ (Figura 3) (2, 26).

Yandrapalli *et al.* (8) sugerem que este método complementar de diagnóstico pode ser relevante na identificação de CTEPH nos casos em que o ecocardiograma transtorácico não demonstrou evidências de HP (que pode ocorrer em até 10-31% dos casos) e em que se mantenha a suspeita diagnóstica. De facto, um estudo desenhado para avaliar a utilidade da prova de esforço cárdio-respiratória no diagnóstico de CTEPH (32) determinou uma sensibilidade e especificidade de 83,3% e 92,2%, respetivamente, recorrendo à análise de 4 parâmetros: P(A-a)O₂ (alveolar-arterial gradient of oxygen), P(c-ET)CO₂ (capillary to end-tidal carbon dioxide gradient), PETCO₂ (partial pressure of end tidal carbon dioxide) e VE/VCO₂ slope (minute ventilation/carbon dioxide production). À semelhança de Yandrapalli *et al.*, os autores defendem que este exame pode desempenhar um papel importante na deteção de CTEPH em doentes com suspeita de HP mas com ecocardiograma normal.

De igual modo, a análise ventilatória de gases pode também ser uma ferramenta diagnóstica útil no diagnóstico de HP e na distinção entre PAH e CTEPH. Akizuki *et al.* (33) avaliaram a variação dos resultados da análise ventilatória de gases entre a posição sentada e de supina, de modo a estabelecer se estas variações permitiam distinguir doentes com HP de doentes saudáveis, e doentes com CTEPH de doentes com PAH. A alteração postural da posição sentada para a posição de supina geralmente aumenta a discrepância de ventilação-perfusão devido a uma redistribuição da perfusão pulmonar, resultando num aumento da PETCO₂ e numa diminuição da VE/VCO₂. Os autores concluíram que a variação da PETCO₂ é um parâmetro útil na distinção entre doentes com PH e controlos saudáveis (apresentando-se significativamente diminuída no primeiro grupo - $\Delta\text{PETCO}_2 < 0$ mmHg), e que a variação

da VE/VCO_2 permite também a distinção entre CTEPH e PAH (maior variação em doentes com CTEPH, associado a uma maior ocorrência de shunts intrapulmonares nestes doentes - $\Delta VE/VCO_2 > 0.8$). Outro estudo concluiu que o valor da $PETCO_2$ em posição de supina e a $\Delta PETCO_2$ se correlacionam com a mPAP (pressão arterial pulmonar média), que pode ser utilizado como marcador de severidade da CTEPH, sugerindo que alterações moderadas da circulação pulmonar podem ser detetadas utilizando os parâmetros referidos deste exame não invasivo (34).

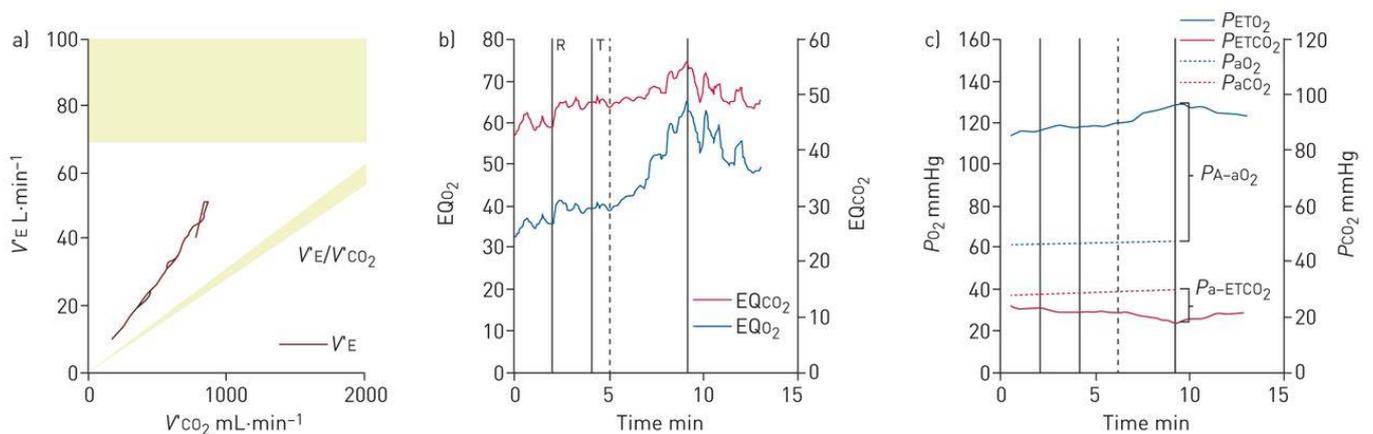


Figura 3 - Prova de esforço cárdio-respiratória de um doente com CTEPH, mostrando os campos 4, 6 e 9 do painel de Wasserman. a) aumento da inclinação do rácio VE/VCO_2 , correspondendo a hiperventilação (campo 4); b) aumento do EQO_2 e do $EQCO_2$, evidenciando ventilação ineficaz (campo 6); c) $PETCO_2$ baixo e em diminuição, e $P(A-a)O_2$ e $Pa-ETCO_2$ elevados (campo 9). (Imagem de: Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017; 26: 160108 [https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016]. (26))

CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; $EQCO_2$ – Equivalente ventilatório de dióxido de carbono; EQO_2 – Equivalente ventilatório de oxigénio; $P(A-a)O_2$ – gradiente alvéolo-capilar de oxigénio; $Pa-ETCO_2$ – diferença entre a pressão arterial e a pressão end tidal de dióxido de carbono; $PaCO_2$ – pressão arterial de dióxido de carbono; PaO_2 – pressão arterial de oxigénio; PCO_2 – pressão de dióxido de carbono; $PETCO_2$ – pressão parcial de dióxido de carbono expirado; $PETO_2$ – pressão parcial de oxigénio expirado; PO_2 – pressão de oxigénio; VE/VCO_2 – ventilação minuto/produção de dióxido de carbono

Electrocardiograma (ECG)

No ECG podem ser notórias alterações compatíveis com dilatação da AD ou hipertrofia do VD: em 50% dos doentes observa-se desvio direito do eixo e em 62% verifica-se uma inversão da onda T nas derivações pré-cordiais de V1-V4, podendo também ser observada

uma onda R dominante em V1 (R:S > 1 com R > 0,5 mV). Onda P-pulmonale (aumento da amplitude da onda P na derivação II), bloqueio de ramo direito (rSR' ou Rsr', com QRS de duração ≥ 120 ms) e uma onda S profunda em V5 podem também constituir achados neste exame, e são igualmente indicativos de sofrimento do coração direito. Numa fase mais avançada de doença, podem ser detetadas arritmias supraventriculares. Contudo, a normalidade deste exame não exclui o diagnóstico de HP, já que a sua sensibilidade e especificidade não são adequadas para tal (correspondendo estes parâmetros a 55% e 70%, respetivamente) (1, 2, 15, 17, 35-37).

Ende-Verhaar *et al.* (35) sugerem a aplicação de um algoritmo de rastreio não invasivo em doentes que sofreram um episódio de TEP, para permitir o diagnóstico precoce de CTEPH. Este algoritmo consiste num score baseado em dados eletrocardiográficos (pelo menos 3 achados específicos sugestivos de sobrecarga cardíaca direita) e no valor de NT-pro-BNP ajustado à idade e sexo. Este algoritmo apresenta uma sensibilidade de 91%, permitindo excluir a hipótese diagnóstica de CTEPH na ausência de alterações destes parâmetros.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é um exame não invasivo fundamental para avaliar as potenciais consequências da HP a nível cardíaco e fazer uma estimativa da PAP com doppler contínuo através da equação de Bernoulli modificada ($4 \times [\text{velocidade de regurgitação tricúspide}]^2 + \text{pressão venosa central}$), devendo ser efetuado com o doente em apneia. Alterações que podem ser observadas incluem: dilatação das câmaras cardíacas direitas, artéria pulmonar e VCI (veia cava inferior); hipertrofia, dilatação e diminuição da contratilidade do VD; aplanamento ou abaulamento do septo interventricular em direção ao VE, que consequentemente adquire uma forma de D (contudo, em geral mantém uma função sistólica preservada); septo com movimentos paradoxais; e regurgitação tricúspide (por dilatação do anel de inserção desta válvula decorrente da dilatação do VD). Através deste exame é ainda possível obter uma probabilidade ecográfica de HP (Tabela 4), com base na velocidade de regurgitação tricúspide em repouso e na presença de variáveis ecocardiográficas adicionais sugestivas de HP, auxiliando na decisão acerca da necessidade de prosseguir para CCD (1, 2, 8, 15, 17, 23, 27).

De acordo com a probabilidade ecocardiográfica obtida é estabelecido o plano de investigação adicional para abordagem diagnóstica. Quando a probabilidade ecocardiográfica é alta ou intermédia e associada a fatores de risco (tais como episódios prévios de TEP/TVP,

esplenectomia, antecedentes pessoais de neoplasias e níveis elevados de fator VIII ou de vWF), recomenda-se investigação adicional com CCD. Na probabilidade intermédia sem fatores de risco pode ser considerado diagnóstico alternativo com seguimento ecográfico, ou pode ser considerada investigação adicional. Se a probabilidade ecográfica for baixa mas associada a fatores de risco deve ser considerado seguimento ecográfico. Se não houver fatores de risco, deveremos considerar diagnósticos alternativos (Figura 4) (1).

Velocidade de Regurgitação Tricúspide (m/s)	Presença de outros sinais ecográficos sugestivos de HP (de pelo menos 2 categorias diferentes – A, B ou C)*	Probabilidade ecográfica de HP
≤2,8 ou não mensurável	Não	Baixa
≤2,8 ou não mensurável	Sim	Intermédia
2,9 – 3,4	Não	Intermédia
2,9 – 3,4	Sim	Alta
>3,4	Sim/Não	Alta

Tabela 4 - Probabilidade ecográfica de HP em doentes sintomáticos (Adaptado de 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension (1))

*Categoria A (ventrículos) – rácio do diâmetro basal do VD/VE > 1,0; aplanamento do septo interventricular (índice de excentricidade do VE > 1,1 em sístole e/ou em diástole).

Categoria B (artéria pulmonar) – tempo de aceleração doppler no trato de saída do VD < 105 m/s e /ou entalhe mesossistólico; velocidade de regurgitação pulmonar diastólica precoce > 2,2 m/s; diâmetro da AP > 25 mm.

Categoria C (VCI e AD) – diâmetro da VCI > 21 mm com colapso inspiratório diminuído (<50% com inalação ou <20% com inspiração silenciosa); área da AD (telessístole) > 18 cm².

AD – aurícula direita; AP – artéria pulmonar; HP – hipertensão pulmonar; VCI – veia cava inferior; VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo

Contudo, em fases iniciais de doença, estas alterações podem estar ausentes, pelo que em 10-31% dos casos pode não ser detetada evidência de HP (26). Dado que o exercício tende a aumentar o grau de HP, pode ser considerada a repetição deste exame com o doente em esforço quando se mantém a suspeita diagnóstica e o ecocardiograma em repouso evidencia apenas alterações subtis (17).

Devido à sua contratilidade e geometria complexa, pode ser difícil avaliar diretamente a função do VD. De forma a superar esta limitação, podem ser usados o TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) e o Tei index (myocardial performance index). O primeiro

encontra-se associado à fração de ejeção do VD, avaliando o encurtamento da distância entre o ápex e a base do VD durante a sístole. O segundo inclui os intervalos de tempo diastólico e sistólico medidos na onda de fluxo obtida por Doppler, e avalia a função global do miocárdio, correlacionando-se diretamente com a RVP, sendo que quanto maior o valor deste index mais deteriorada estará a função do VD (4, 23, 38, 39).

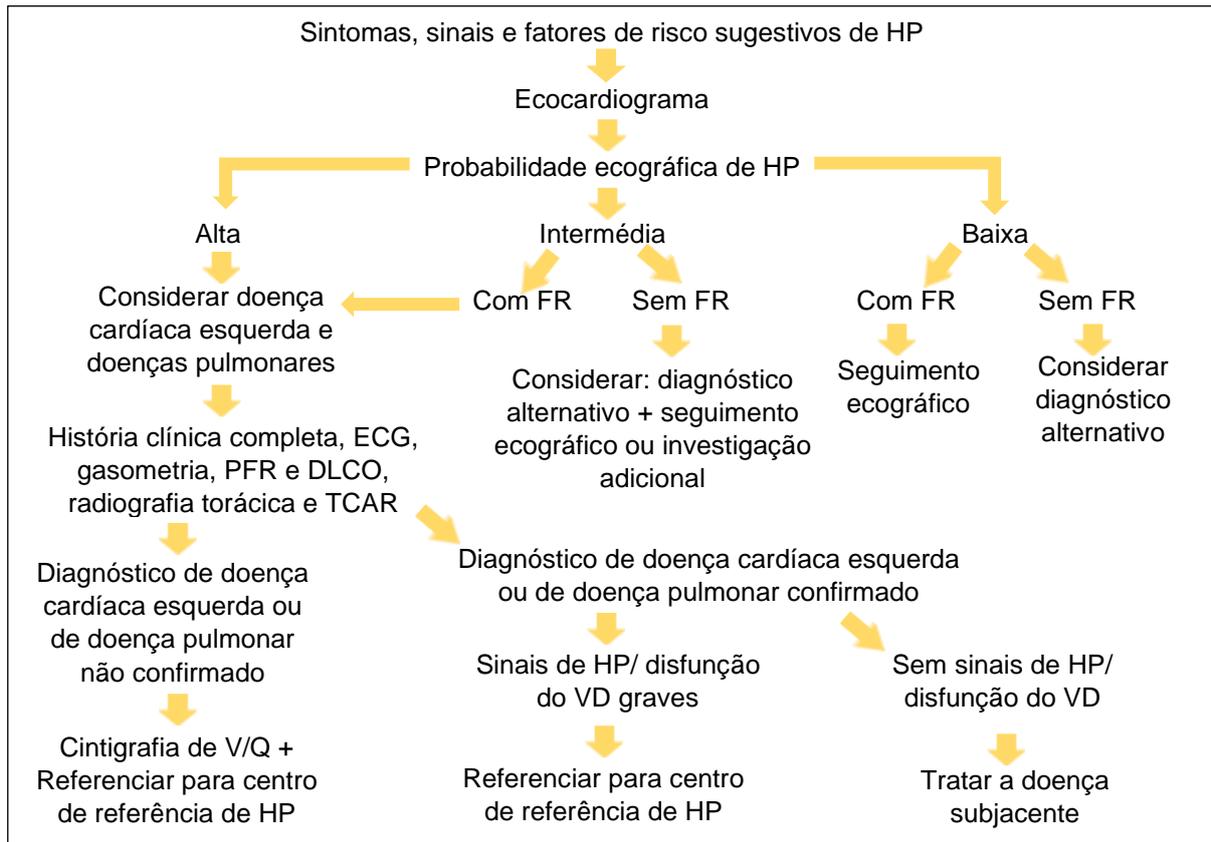


Figura 4 - Algoritmo diagnóstico de HP

Cintigrafia de V/Q – cintigrafia de ventilação/perfusão; DLCO – capacidade de difusão do monóxido de carbono; ECG – eletrocardiograma; FR – fatores de risco; HP – hipertensão pulmonar; PFR – provas de função respiratória; TCAR – TC de alta resolução; VD – ventrículo direito

Cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão (Cintigrafia pulmonar de V/Q)

A cintigrafia pulmonar de V/Q é útil na avaliação de doentes com HP, sendo o exame de eleição para distinguir CTEPH de outras causas de HP. Na CTEPH detetam-se múltiplos

defeitos de perfusão segmentares em forma de cunha, com um padrão de ventilação normal (Figura 5). De entre as vantagens deste exame destacam-se o facto de ser facilmente interpretável, usar doses de radiação relativamente baixas sem necessidade de usar agentes de contraste endovenoso, ser pouco dispendioso e ainda de um resultado normal permitir excluir o diagnóstico de CTEPH (valor preditivo negativo > 98%, sensibilidade de 96% e especificidade 90-95%). Limitações desta técnica incluem a natureza não diagnóstica de muitos exames, aliada ao facto de haver patologias cujas alterações detetadas neste exame são similares às que se encontram na CTEPH (como é o caso de doença pulmonar veno-oclusiva, tumores intrínsecos das artéria pulmonares, mediastinite fibrosante e anomalias congénitas da vasculatura pulmonar), e a incapacidade de detetar a localização anatómica da doença. Por outro lado, tendo em conta o processo de recanalização do trombo e considerando que as partículas radioativas podem passar através dos vasos parcialmente obstruídos, os defeitos de perfusão detetados podem subestimar a verdadeira extensão da obstrução vascular, ou podem inclusivamente não ser detetados (1, 2, 4, 8, 15, 23, 26-28).

A SPECT V/Q (single photon emission computed tomography V/Q) permite aumentar a sensibilidade e especificidade da cintigrafia pulmonar de V/Q, particularmente na presença de comorbilidades, melhorando também a precisão na localização e quantificação dos defeitos de perfusão, ao gerar imagens tridimensionais que permitem a deteção de defeitos de perfusão mesmo com camadas sobrepostas de pulmão normalmente perfundido, algo que em imagens planares está dependente da posição da câmara que capta a imagem e da localização anatómica da alteração (23, 26, 28).

A SPECT-CT V/Q consiste em realizar uma TC previamente à SPECT V/Q, permitindo aumentar a especificidade deste exame e localizar com maior precisão os defeitos de perfusão aos respetivos segmentos pulmonares. Contudo, uma desvantagem que se impõe é o facto de expor o doente a uma maior dose de radiação comparativamente aos dois exames anteriores (28).

Tomografia por emissão de positrões (PET)

A tomografia por emissão de positrões (PET) é particularmente útil na distinção entre CTEPH e outras patologias que a simulam, nomeadamente sarcoma da artéria pulmonar, cujo SUV máximo (specific uptake value) difere grandemente em relação ao da CTEPH, sendo 3 ou mais vezes superior ao da CTEPH (2, 26).

Um estudo realizado por Sakao *et al.* (40) verificou uma acumulação de glicose e ácidos gordos no VD de doentes com CTEPH, usando para tal FDG (18F-

Fluorodesoxiglicose) e BMIPP (123I- β -methyl-p-123I- Iodophenyl-Pentadecanoic Acid), respectivamente. Este estudo observou ainda que o aumento da acumulação de FDG no VD se correlaciona com a espessura da sua parede, refletindo um aumento da massa do VD associado a uma alteração do metabolismo do mesmo.

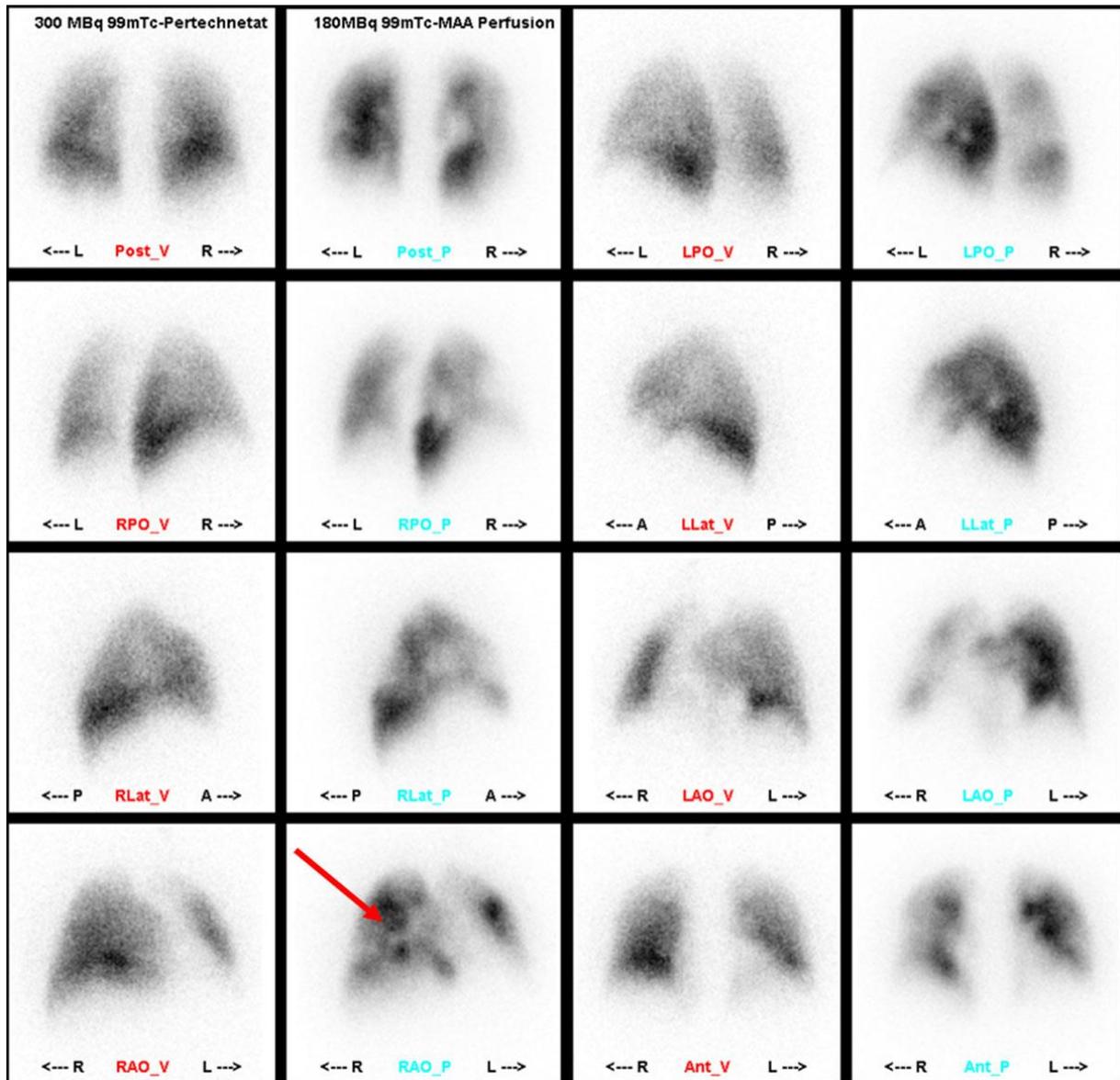


Figura 5 - Cintigrafia de V/Q. Nas imagens de perfusão observam-se defeitos de perfusão (seta), com um padrão de ventilação normal nas imagens de ventilação. (Imagem de: Swiss Med Wkly. 2018;148:w14702 (2))

Cintigrafia de V/Q – cintigrafia de ventilação/perfusão

Angio-TC pulmonar (CTPA)

A CTPA fornece informação acerca da vasculatura pulmonar e da dimensão das câmaras cardíacas e permite identificar CTEPH, localizando anatomicamente as alterações, embora não possa descartar esta patologia com segurança. Este exame permite obter uma resolução de imagem precisa (0,5 mm) com um curto tempo de apneia (3-5 segundos), sendo portanto facilmente realizada mesmo em doentes com dispneia. Uma reconstrução multiplanar tridimensional pode ser realizada de modo a permitir uma melhor visualização dos ramos das artérias pulmonares (1, 2, 8, 15, 21, 23, 26, 27).

A sensibilidade e especificidade dependem do número de detetores usados na aquisição da imagem e do nível em que se localiza a obstrução (lobar ou segmentar): com 64 detetores a sensibilidade e especificidade é de 97% e 95% a nível lobar e de 86% e 93% a nível segmentar, respetivamente; com 320 detetores, a sensibilidade e especificidade aumentam para 98% e 97% a nível lobar e 94% e 95% a nível segmentar, respetivamente. Embora tenha uma elevada sensibilidade e especificidade a estes níveis, a nível subsegmentar pode não detetar alterações sugestivas de CTEPH (8, 14, 15, 17, 23).

Para uma melhor avaliação da vasculatura pulmonar, a angio-TC com multidetetores dirigida por ECG (ECG-gated MD-CTA) parece ser o exame mais adequado, superando nestas circunstâncias a MRA (angio-Ressonância Magnética) e a DSA (Angiografia de Subtração Digital). Esta vertente imagiológica permite diminuir os artefactos causados pela pulsação, sem comprometer a capacidade dos doentes se manterem em apneia durante o período de aquisição da imagem, apresentando por isso uma melhor qualidade de imagem e maior sensibilidade e especificidade a nível lobar e segmentar (23, 26, 41).

Os achados característicos de CTEPH podem ser divididos em vasculares locais e sistémicos, e parenquimatosos (Figuras 6 e 7). Nos achados vasculares locais encontramos: obstrução completa (imagem em fundo de saco/ “pouch defect”, em que se visualiza um estreitamento abrupto do lúmen vascular com o contraste a formar uma imagem convexa na extremidade distal do vaso ocluído), defeitos parciais de preenchimento (maioritariamente excêntricos, manifestando-se através de bandas e teias intravasculares, que refletem um trombo parcialmente resolvido, e são mais frequentes nos vasos a nível lobar e segmentar), trombos organizados, estenose da parede vascular por material trombótico com áreas de dilatação pós-estenótica, espessamento irregular dos vasos e calcificações (2, 15, 23, 28).

Os achados vasculares sistémicos incluem: dilatação dos vasos pulmonares centrais (aumento do diâmetro da artéria pulmonar com conseqüente compressão da artéria coronária esquerda ou sangramento dos colaterais da artéria brônquica; rácio pulmonar/aórtico > 1.0),

tortuosidade dos vasos pulmonares (decorrente da elevação crónica da PAP), vasos a nível segmentar e subsegmentar com calibre diminuído em relação aos brônquios acompanhantes, remodelação e, mais tardiamente, disfunção do VD (com dilatação – rácio entre os diâmetros do VD e VE > 1 – e hipertrofia – espessura da parede livre > 4 mm), aplanamento ou abaulamento do septo interventricular em direção ao VE, encontrando-se este pouco preenchido, com cavidades cardíacas pouco volumosas e comprimido pelo VD dilatado; sinais de descompensação cardíaca (derrame pleural e pericárdico e aumento do calibre da VCI), dilatação das artérias brônquicas (sobretudo associada a doença proximal) e de vasos à periferia da região afetada (sobretudo artérias intercostais, frénicas, mamárias internas, pleurais e torácicas laterais) (2, 8, 15, 23, 27, 28, 42). Num estudo realizado por Grosse *et al.* (42) demonstrou-se uma correlação entre o radio pulmonar/aórtico e a mPAP, e concluiu-se que a presença de doença exclusivamente distal e um aumento do rácio entre os diâmetros do VD e do VE (diâmetro VD / diâmetro VE) se associam a um maior risco de complicações por insuficiência cardíaca direita. Num outro estudo, conclui-se que a visualização de refluxo do meio de contraste da AD para a VCI e veias hepáticas é indicativa de disfunção cardíaca direita, sendo um sinal com sensibilidade e especificidade de 90% e 100% para a deteção de regurgitação tricúspide, correlacionando-se o grau de refluxo com a mPAP (43). Para uma melhor visualização dos vasos colaterais dilatados, a angioTC helicoidal com multidetectors pode ser uma opção, por possibilitar a obtenção de imagens mais precisas, com a ressalva de que, contudo, requer a administração de contraste na circulação sistémica e pulmonar (23).

Por último, de entre os achados parenquimatosos encontramos a atenuação do parênquima pulmonar em padrão em mosaico, que se deve à perfusão heterogénea, correspondendo as áreas hipertransparentes a áreas hipoperfundidas (sendo que em alguns casos a retenção de ar nestas áreas por compromisso das pequenas vias aéreas pode também contribuir para a atenuação do parênquima) e as áreas mais hiperdensas a áreas hiperperfundidas, tanto pela redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar e como pelos vasos colaterais. Esta atenuação de parênquima pode manifestar-se sob a forma de 3 padrões distintos: o mais comum inclui defeitos de perfusão segmentares e subsegmentares (padrão 1); o menos frequente engloba o padrão de hiperatenuação peri-hilar, com defeitos de perfusão periféricos (padrão 2); e o terceiro (padrão 3) inclui atenuação heterogénea e desigual do parênquima pulmonar. O primeiro padrão encontra-se geralmente associado a doença de localização central, e os últimos dois padrões a doença de predomínio periférico. Outros achados parenquimatosos incluem enfartes pulmonares subpleurais (cicatrizes irregulares, lineares ou em forma de cunha com base localizada à pleura, mais frequentes nos lobos inferiores), cavitações (solitárias, mais frequentemente localizados às zonas médias e superiores do pulmão) e dilatação brônquica com bronquiectasias cilíndricas ipsilaterais (2, 8, 15, 17, 21, 23, 27, 28, 42).

Um estudo desenhado com o intuito de avaliar a possibilidade de distinguir a CTEPH das restantes causas de HP através dos achados imagiológicos secundários (sistêmicos e parenquimatosos) na TC concluiu que disparidades no calibre dos vasos sanguíneos segmentares, padrão em mosaico, dilatação das artérias brônquicas (sem espessamento da sua parede) são achados úteis na distinção entre CTEPH e outros tipos de HP, por ocorrerem com maior frequência nesta patologia (44).

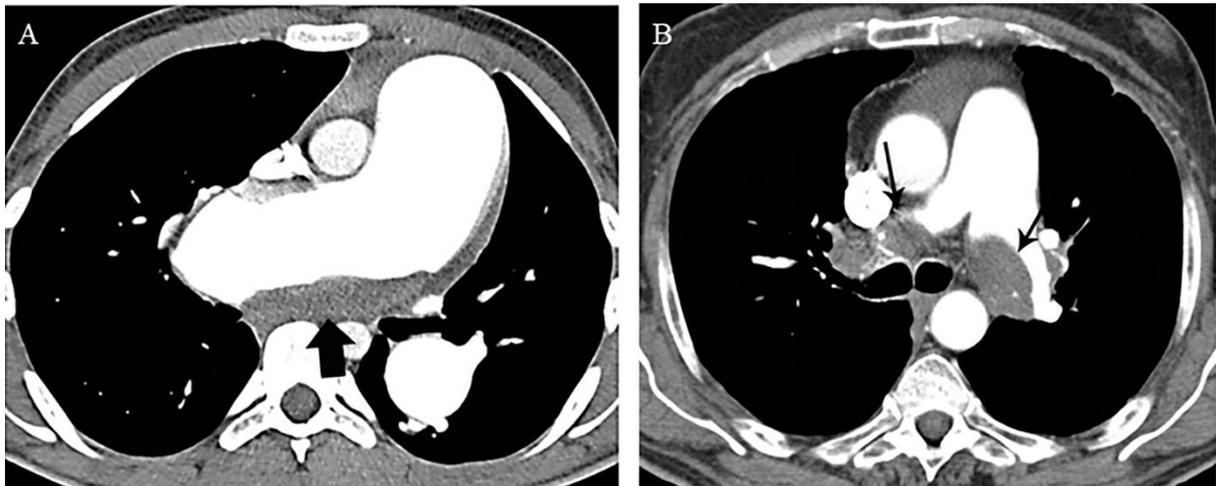


Figura 6 - Sinais vasculares de TEP crónica em doentes com CTEPH. (A) A CTPA com multidetetores mostra um trombo aderente à parede do tronco da artéria pulmonar e da artéria pulmonar direita (seta). (B) A CTPA com multidetetores mostra trombos aderentes à parede das artérias pulmonares direita e esquerda (setas). (Imagem de: Grosse A, Grosse C, Lang I (2018) Evaluation of the CT imaging findings in patients newly diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS ONE 13(7): e0201468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201468> (42))

CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; CTPA – angio-TC pulmonar; TEP – tromboembolia pulmonar



Figura 7 - Defeitos de perfusão em mosaico em doentes com CTEPH. (A) A TC mostra áreas segmentares e subsegmentares de hipo- e hiperatenuação (padrão 1). (B) A TC mostra áreas perihilares de atenuação e vascularização aumentadas, com defeitos de perfusão periféricos (padrão 2). (C) A TC mostra atenuação heterogénea do parênquima pulmonar (padrão 3). (Imagem de: Grosse A, Grosse C, Lang I (2018) Evaluation of the CT imaging findings in patients newly diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS ONE 13(7): e0201468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201468> (42))

CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; TC – tomografia computadorizada

TC de dupla energia (DECT)

A TC de dupla energia (DECT) permite a obtenção concomitante de imagens anatómicas e de dados funcionais acerca da perfusão pulmonar, através da aquisição simultânea de imagens a diferentes voltagens (80kV e 140kV), com medição da intensidade de captação do agente de contraste (iodo) pelo parênquima. Com o processamento dos dados recolhidos são geradas imagens que rapidamente permitem uma avaliação quantitativa da densidade regional de iodo, que reflete a perfusão pulmonar, correlacionando-se com a mPAP e RVP medidas por CCD (2, 21, 23, 26).

A DECT permite diferenciar um episódio tromboembólico agudo de CTEPH (maior captação de contraste em fases tardias), aferir a presença de colaterais das artérias brônquicas, e avaliar várias causas de hipoperfusão em mosaico, dirigindo o diagnóstico para um tipo específico de patologia vascular. No caso concreto da CTEPH, observam-se alterações semelhantes às encontradas na CTPA: defeitos de perfusão segmentares, bandas, teias, estenose vascular e oclusão (Figura 8). A deteção de defeitos de perfusão periférica pode ser indicativa de doença de pequenos vasos subjacente (23, 26, 28). Apresenta uma sensibilidade e especificidade de 96% e 76% para a deteção de CTEPH, respetivamente (45), e tem uma acuidade diagnóstica superior à angiografia na deteção de defeitos de perfusão segmentares. Contudo, uma desvantagem desta técnica são os artefactos *beam-hardening*,

que podem ser confundidos com defeitos de perfusão subsegmentares ou atípicos, e dar origem a falsos positivos (46).

Um estudo levado a cabo por Giordano *et al.* (47) com o objetivo de avaliar a possibilidade de distinguir PAH de CTEPH distal, concluiu que as alterações de perfusão detetadas por DECT permitem diferenciar estas duas entidades, tendo sido encontrados defeitos de perfusão em todos os doentes com CTEPH avaliados. Verificou-se ainda que os resultados deste exame foram concordantes com os resultados da cintigrafia de V/Q em todos os doentes com CTEPH.

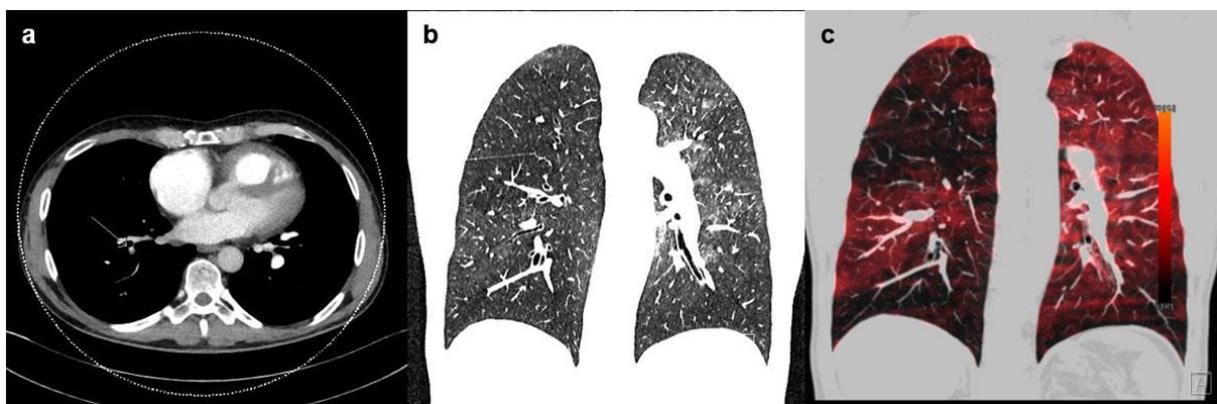


Figura 8 - DECT. (A) A CTPA mostra dilatação da AD e estreitamento das artérias pulmonares à direita por material tromboembólico. (B) A CTPA mostra defeitos de perfusão em padrão de mosaico. (C) A DECT mostra captação heterogênea de iodo pelo parênquima (defeitos de perfusão). (Imagem de: Swiss Med Wkly. 2018;148:w14702 (2))

AD – aurícula direita; CTPA – angioTC pulmonar; DECT – TC de dupla energia

Ressonância magnética (RM), Cine-RM, PC-MR, CE-MRA e DCE-MRA

A ressonância magnética (RM) cardíaca é o exame de eleição para avaliar a dimensão, morfologia e função do VD, podendo ser usada no diagnóstico de HP e na avaliação de doença pulmonar arterial obstrutiva, embora ainda não se encontre integrada no algoritmo diagnóstico da CTEPH. Apresenta uma sensibilidade e especificidade de 83,1% e 98,6% a nível lobar e de 87,7% e 98,1% a nível segmentar, respetivamente (1, 2, 27).

Com o desenvolvimento da angio-RM pulmonar, esta técnica apresenta atualmente uma alta resolução espacial com tempo de aquisição de imagem mais reduzido, requerendo um tempo de apneia inferior a 20 segundos. À semelhança da TC, permite detetar alterações

típicas de CTEPH, como defeitos de preenchimento irregulares e excêntricos das artérias pulmonares, dilatação proximal das mesmas e de artérias brônquicas, tortuosidade vascular, bandas e teias intraluminais, áreas estenóticas e oclusões (Figura 9). Contudo, apesar do aperfeiçoamento desta técnica, a TC continua a ter algumas vantagens, nomeadamente: apresenta maior resolução espacial e menor tempo de aquisição de imagem (e, conseqüentemente, menor tempo de apneia) e supera a RM na avaliação da vasculatura a nível subsegmentar, pelo que permanece o exame de eleição para a avaliação de anomalias morfológicas (23, 28).

A cine-RM permite avaliar a massa e função dos ventrículos direito e esquerdo, e calcular o rácio entre as mesmas (Ventricular Mass Index = massa VD / massa VE), que pode ser correlacionado com a mPAP em doentes com HP, podendo ser observada dilatação e hipertrofia do VD, com aumento da sua massa e redução da fração de ejeção, regurgitação tricúspide, e movimentos paradoxais do septo interventricular. Este exame permite também medir o ângulo do septo interventricular, que se encontra aumentado nestes doentes (por se encontrar desviado em direção ao VE). A medição deste último parâmetro pode ser afetada na presença concomitante de patologia cardíaca esquerda, pela elevação da pressão diastólica do VE (4, 23, 26, 27, 45).

A PC-MR (Phase-Contrast MR) apresenta uma elevada resolução temporal, permitindo a avaliação de parâmetros hemodinâmicos como o fluxo, velocidade e distensibilidade da artéria pulmonar. O valor do output cardíaco calculado através da PC-MR é bastante coincidente com o valor obtido através de CCD. O shunt broncopulmonar pode ser calculado a partir da medição da diferença entre os fluxos das circulações sistémica e pulmonar, e correlaciona-se diretamente com a dilatação das artérias brônquicas observadas na TC (23, 26, 45, 48).

A CE-MRA (Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography) permite a caracterização tecidual através do recurso a gadolínio, sendo possível observar, com imagens obtidas 10 a 15 minutos após a primeira passagem de gadolínio, realce tardio em áreas do VD e do septo interventricular, que expressam zonas com fibrose (após a captação de gadolínio este fica “encarcerado” nas células com fibrose, não havendo *wash out*), por exposição contínua a stress mecânico, em doentes com HP. A extensão destas áreas correlaciona-se com a função do VD (27, 28). Para a avaliação pulmonar, esta técnica apresenta uma menor sensibilidade para detetar trombos organizados e aderentes à parede endotelial, dado que apresenta uma menor capacidade de delinear com precisão os vasos sanguíneos. No entanto, apresenta uma acuidade semelhante à cintigrafia de V/Q para a distinção entre CTEPH e PAH, apresentando uma sensibilidade e especificidade de 83,1% e

98,6%, respetivamente, a nível lobar, e de 87,7% e 98,1% a nível segmentar, respetivamente (23).

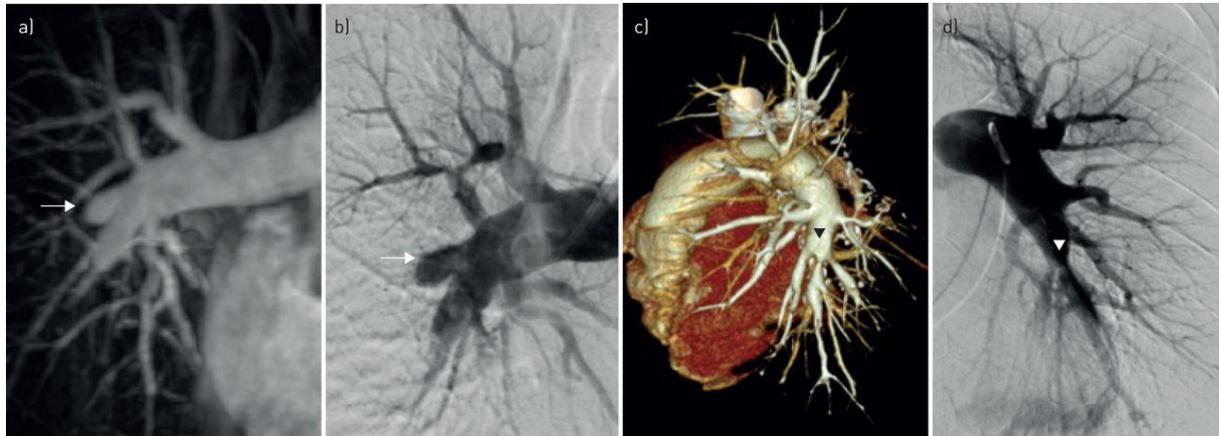


Figura 9 - AngioRM pulmonar, angiografia pulmonar e TC com reconstrução tridimensional. a) RM, b) angiografia pulmonar, c) TC e d) angiografia pulmonar, em dois doentes com CTEPH. Observa-se uma boa correlação entre os achados imagiológicos nestas 3 modalidades, como é o caso do defeito em fundo de saco na RM (setas) e da estenose proximal na artéria lobar inferior esquerda (cabeças de seta). (Imagem de: Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160108 [https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016]. (26)) CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; RM – ressonância magnética; TC – tomografia computadorizada.

A DCE (Dynamic Contrast Enhanced)-MRA consiste numa série de imagens rápidas sucessivas que acompanham a passagem de um bólus de contraste endovenoso através da vasculatura pulmonar, e permite obter imagens tridimensionais. Este exame tem a capacidade de identificar alterações fisiológicas, mesmo na ausência de alterações anatómicas. No caso da CTEPH, verifica-se um aumento do tempo no qual o meio de contraste transita na circulação pulmonar em relação a indivíduos saudáveis (alteração também evidenciada em doentes com PAH) e observa-se a presença de défices de perfusão focais ou segmentares (23). Um estudo que comparou a acuidade diagnóstica da DCE-MRA e da SPECT V/Q na deteção de CTEPH (49) concluiu que a primeira apresenta uma acuidade diagnóstica superior, com maior sensibilidade (100% vs 97%, respetivamente) e sem diferença relativamente à especificidade (81%). Os autores sugerem que este exame seja usado como teste de rastreio na CTEPH ao invés da SPECT V/Q, por apresentar elevada sensibilidade e não utilizar radiação ionizante (Figura 10).

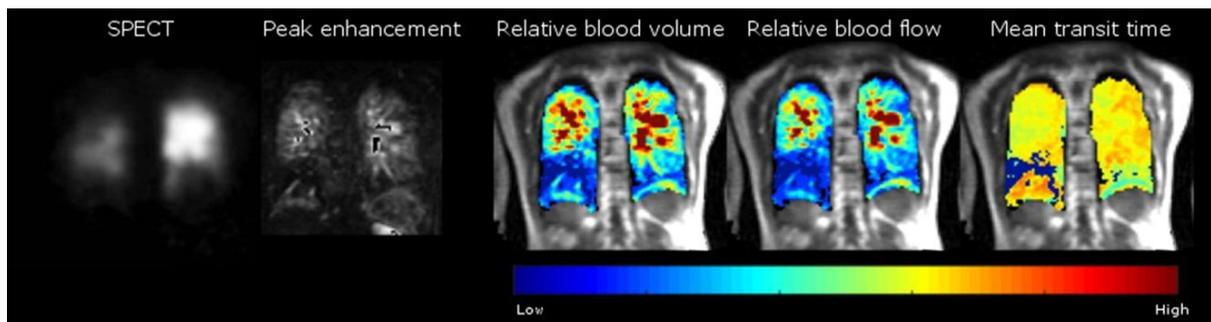


Figura 10 - SPECT e DCE-MRA. Imagens de um doente com CTEPH mostrando: SPECT, DCE-MRA com realce em fase de pico e mapas de perfusão semi-quantitativos obtidos por DCE-MRA (volume sanguíneo pulmonar, fluxo sanguíneo pulmonar e tempo médio de trânsito). (Imagem de: J. MAGN. RESON. IMAGING 2017;46:1693–1697. (49))

CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; DCE-MRA – dynamic contrast enhanced magnetic resonance angiography; SPECT – single photon emission computed tomography

Angiografia pulmonar seletiva e Angiografia de subtração digital (DSA)

A angiografia pulmonar seletiva estabelece o diagnóstico final de CTEPH, e é realizada simultaneamente ao CCD, devendo ser efetuada em pelo menos dois planos (ântero-posterior e lateral) de modo a facilitar a interpretação da vasculatura pulmonar, particularmente a nível lobar e segmentar. Permite visualizar a morfologia vascular e avaliar o preenchimento vascular desde um nível central até um nível capilar subpleural, e estabelecer a extensão e distribuição de CTEPH, determinando a elegibilidade do doente para endarterectomia pulmonar, o único tratamento com potencial curativo (1, 15, 21, 23, 26, 28).

A DSA consiste em adquirir uma imagem previamente à administração de contraste, com recurso a técnicas de fluoroscopia. Após a introdução de contraste, são captadas novas imagens e, digitalmente, subtrai-se a parte da imagem correspondente a osso e tecidos moles usando a imagem pré-contraste, de modo a obter apenas a imagem dos vasos com o meio de contraste, e permitir uma melhor visualização dos mesmos com menos interferências, sendo uma das vantagens da DSA. Outra vantagem em relação à anterior é o facto de usar menor quantidade de produto de contraste, e de este ser pouco osmolar e não iónico, o que reduz os efeitos secundários a nível hemodinâmico. Recentemente, pelas taxas de morbilidade e mortalidade relativamente altas que estão associadas a esta técnica (3,5-6% e 0,2-0,5%, respetivamente), e graças ao desenvolvimento de novas técnicas não invasivas (nomeadamente CTPA) igualmente eficazes na deteção de CTEPH, tem-se assistido à

progressiva preferência destes exames menos invasivos ao invés da DSA. A sensibilidade desta técnica de imagem varia entre 66%, 76% e 97%, ao nível lobar, segmentar e subsegmentar (sendo a este nível superior à CTPA, cuja sensibilidade é de 80%), respetivamente, tendo uma especificidade de 100%. Uma vantagem particular deste exame é que permite fazer a avaliação hemodinâmica da artéria pulmonar e a realização simultânea de CCD. A DSA com projeções ântero-posterior e lateral permite visualizar com precisão a vasculatura pulmonar e identificar a localização anatômica do trombo no período pré-operatório (2, 8, 17, 23, 26, 27).

Achados característicos de CTEPH nestes exames incluem defeitos em fundo de saco, organização e recanalização do material tromboembólico, com teias ou bandas, irregularidades da íntima (aspeto entrecortado ou em serra), e estenoses em anel, dilatação pós-estenótica, calcificações, estreitamento abrupto das artérias pulmonares e obstrução completa de artérias de maior calibre, que podem assemelhar-se a uma ausência congénita do vaso (Figuras 11 e 12). Estas alterações são habitualmente bilaterais. Uma escassa perfusão subpleural pode estar associada a doença de pequenos vasos (1, 2, 8, 15, 17, 21, 23, 28).



Figura 11 - DSA. Estreitamento abrupto dos segmentos da artéria pulmonar (defeito em fundo de saco) (seta), com estenoses e dilatação das artérias pulmonares. (Imagem de: Swiss Med Wkly. 2018;148:w14702 (2))

DSA – angiografia de subtração digital

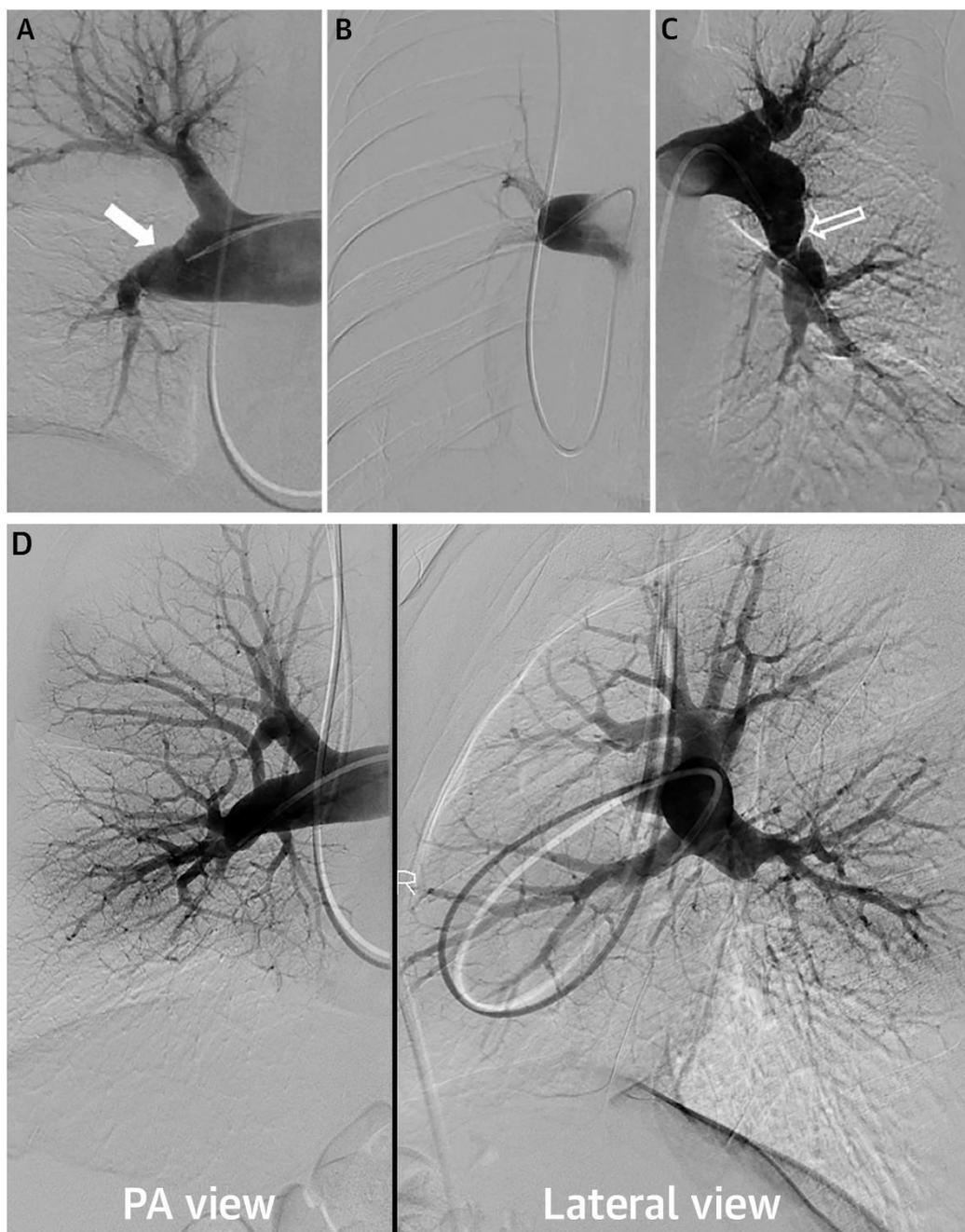


Figura 12 - Achados de CTEPH na angiografia pulmonar. (A) Estreitamento vascular abrupto com irregularidades da íntima da artéria interlobar direita (seta branca). (B) Fase arterial de contraste evidenciando uma irregularidade vascular em defeito em fundo de saco, consistente com um trombo recanalizado. (C) Defeito em teia e estreitamento vascular (seta sem preenchimento) na artéria pulmonar descendente esquerda. (D) Importância da angiografia com incidência lateral, em que se define claramente a oclusão da artéria pulmonar descendente direita, acima da emergência do segmento superior. (Imagem de: J Am Coll Cardiol 2018;71:2468–86 (19))

CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

Cateterismo cardíaco direito (CCD)

O CCD permite confirmar o diagnóstico de HP e CTEPH, e avaliar a gravidade do compromisso hemodinâmico, contribuindo para a decisão terapêutica. Para o diagnóstico, são efetuadas medições das pressões ao nível da AD, VD e artéria pulmonar, e é determinado o débito cardíaco e a saturação de oxigénio (na artéria pulmonar e na VCI). Valores de mPAP em repouso ≥ 25 mmHg, PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) ≤ 15 mmHg (importante para excluir HP pós-capilar) e um valor de RVP > 2 unidades Wood (determinado pela avaliação do débito cardíaco por termodiluição ou pela aplicação do método direto de Fick) definem a existência de uma HP pré-capilar, fazendo assim o diagnóstico de CTEPH em doentes com obstrução tromboembólica crónica ou trombos organizados. Estes parâmetros são também relevantes para o planeamento da intervenção cirúrgica e para determinar a probabilidade de se alcançar uma resolução completa (1, 2, 15, 17, 21, 27).

Em doentes sintomáticos com defeitos de perfusão pulmonar confirmados mas com mPAP normal no CCD efetuado em repouso, Kharat *et al.* (45) sugerem que seja repetida a avaliação dos parâmetros hemodinâmicos com o doente em esforço, de modo a permitir um diagnóstico precoce nestes doentes.

Embora seja um procedimento invasivo, quando é realizado num centro especializado apresenta baixas taxas de morbi-mortalidade (1,1% e 0,055%, respetivamente) (1).

Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) é um exame de imagem de alta resolução, bidimensional, que permite observar a microestrutura dos tecidos. Um estudo efetuado por Tatebe *et al.* (50) com o intuito de averiguar o potencial diagnóstico da OCT na CTEPH, mais especificamente no diagnóstico diferencial entre a sua forma distal e a PAH, encontrou diferenças significativas entre ambas: na PAH observou-se espessamento da camada média das artérias; enquanto que na CTEPH foi detetada oclusão destas artérias, com evidência de projeções semelhantes a abas no seu lúmen. Deste modo, concluiu-se que a OCT pode vir a desempenhar um papel na distinção entre estas duas entidades.

Algoritmo diagnóstico

De acordo com as recomendações das guidelines de 2015 da ESC/ERS para o diagnóstico e tratamento de HP (1), após a suspeita de HP deverá ser feito um ecocardiograma. De acordo com a probabilidade ecocardiográfica obtida, dever-se-à, ou não, avançar no algoritmo diagnóstico (figura 4). Caso a probabilidade ecográfica obtida seja baixa mas se mantenha a suspeita de CTEPH, as recomendações do consenso de Colónia de 2018 (21) sugerem que seja realizado um teste de esforço cardiopulmonar e que, caso seja encontrada evidência de CTEPH (tolerância reduzida ao exercício físico e sinais de alterações de perfusão pulmonar) se continue o algoritmo diagnóstico.

Prosseguindo neste algoritmo, devem ser descartadas doença cardíaca esquerda e doenças pulmonares que possam estar na gênese da HP (excluir os grupos 2 e 3 de HP), devendo proceder-se à elaboração de uma história clínica completa, contemplando os sintomas, sinais e fatores de risco do doente, e à realização de ECG, provas de função respiratória e DLCO, radiografia de tórax, TC de alta resolução e gasometria arterial. Confirmando-se o diagnóstico de uma destas entidades, dever-se-á proceder ao tratamento das mesmas, e eventualmente referenciar o doente para um centro especializado em HP. Caso não se confirme a presença de nenhuma destas patologias, o doente deverá ser submetido a uma cintigrafia de V/Q e referenciado para um centro especializado em HP (Figura 4). Caso se detetem defeitos de perfusão segmentares (pelo menos 1 defeito de perfusão segmentar ou 2 subsegmentares), deverá ser considerada a possibilidade de CTEPH, e o doente deverá realizar uma CTPA, CCD e, eventualmente, angiografia pulmonar (Figura 13) (1, 8, 21).

Gopalan *et al.* (23) sugere que, após a realização de CTPA, o passo seguinte dependa das alterações encontradas, sugerindo outras abordagens: caso se observe evidência de CTEPH de localização proximal, o doente deverá ser submetido a uma angioRM pulmonar para a confirmação das alterações encontradas, realizando de seguida uma RM cardíaca para caracterização da função cardíaca. Se for detetada na CTPA atenuação do parênquima pulmonar em padrão de mosaico ou se forem encontradas alterações sugestivas de HP mas não específicas de CTEPH, o doente deverá efetuar uma angiografia pulmonar na suspeita de doença a nível segmentar ou subsegmentar. Por último, caso as alterações de perfusão encontradas sugiram outros diagnósticos diferenciais (tais como sarcoma da artéria pulmonar, vasculite ou mediastinite fibrosante), o doente deverá realizar uma PET.

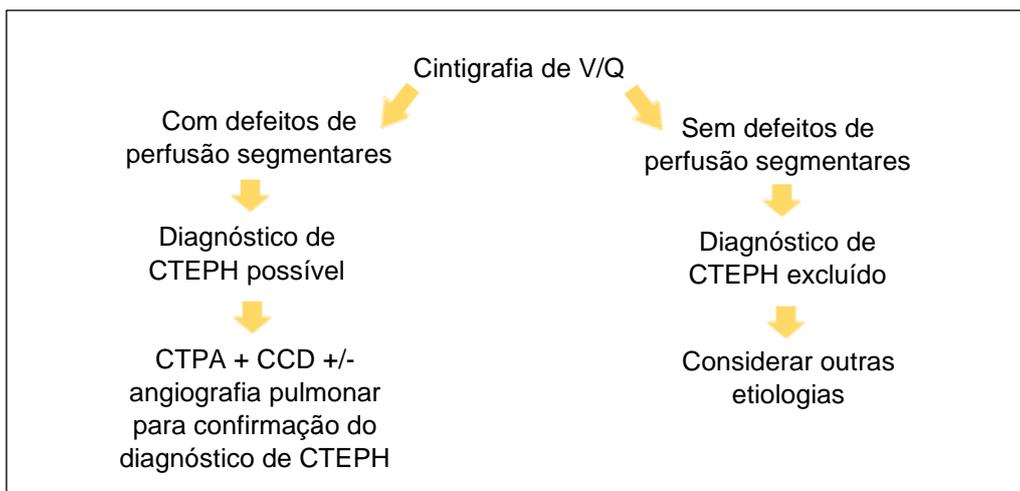


Figura 11 - Algoritmo diagnóstico de CTEPH

CCD – cateterismo cardíaco direito; cintigrafia de V/Q – cintigrafia de ventilação/perfusão; CTEPH – hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; CTPA – angio-TC pulmonar

CONCLUSÃO

A CTEPH é uma doença rara que resulta de um defeito no processo de degradação de um trombo após um episódio de TEP aguda. Os dados epidemiológicos relativos a esta doença são atualmente escassos e diferem significativamente entre estudos, calculando-se que a média ponderada da incidência desta patologia ronde os 4% em doentes após um episódio de TEP (3). De igual modo, até ao momento, a sua etiopatogenia não se encontra totalmente esclarecida, sendo necessários estudos adicionais nestas duas áreas.

Devido à inespecificidade das suas manifestações clínicas, o diagnóstico desta patologia revela-se desafiante, o que, aliado ao facto de alguns dos sinais e sintomas se apresentarem apenas numa fase mais tardia e avançada da doença, faz com que se verifique um atraso diagnóstico significativo por parte dos clínicos (8, 21).

Com a evolução tecnológica, têm surgido novas modalidades imagiológicas que podem vir a revolucionar a abordagem a doentes com HP ou CTEPH, nomeadamente: a prova de esforço cardio-respiratória (pode evidenciar alterações sugestivas de CTEPH em doentes em que o ecocardiograma não tenha demonstrado alterações significativas) (21); a SPECT V/Q e a SPECT-CT V/Q (que aumentam a sensibilidade da cintigrafia de V/Q, localizando com maior precisão os defeitos de perfusão); a DCE-MRA (que apresenta uma acuidade diagnóstica superior à SPECT V/Q, com a vantagem de não submeter o doente a radiação ionizante) (49); a DECT (que apresenta uma maior acuidade diagnóstica que a angiografia na deteção de defeitos segmentares, e a avaliação quantitativa da densidade regional de iodo tem uma boa correlação com a mPAP e a RVP medidas por CCD); a angio-RM pulmonar (que, apesar de ainda ser inferior à CTPA, tem sido alvo de melhoramentos constantes, e apresenta a vantagem de não utilizar radiação ionizante); e a PC-MR (que permite avaliar parâmetros hemodinâmicos, incluindo o valor do output cardíaco, que coincide com o valor medido por CCD). Embora ainda careçam de estudos adicionais, estas novas abordagens revelam-se promissoras e podem vir a mudar o panorama atual da marcha diagnóstica da HP e da CTEPH.

Por último, os clínicos devem estar alertas para a suspeita desta entidade rara, particularmente em doentes sintomáticos que apresentem fatores de risco para o seu desenvolvimento, de modo a possibilitar um diagnóstico precoce, importante para aumentar as hipóteses de proporcionar ao doente um tratamento curativo (endarterectomia pulmonar) e aumentar a sua sobrevida e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. 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. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):177.
2. Opitz I, Ulrich S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14702.
3. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
4. Memon HA, Lin CH, Guha A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016;12(4):199-204.
5. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
6. 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):1973-81.
7. Mathai SC, Ghofrani HA, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(2):526-37.
8. Yandrapalli S, Tariq S, Kumar J, Aronow WS, Malekan R, Frishman WH, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev*. 2018;26(2):62-72.
9. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):598-605.
10. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-6.

11. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2016;12(4):195-8.
12. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018;164:145-9.
13. 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).
14. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
15. Hartopo AB, Dinarti LK, Wahab AS. The Challenge in Diagnosis and Current Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):183-91.
16. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, et al. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol.* 2019;10:1348.
17. Jamieson S, Pretorius GV. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(2):136-42.
18. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014;130(6):508-18.
19. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, Poch D, Ang L, Behnamfar O, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2468-86.
20. Madani MM. Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pulmonary Thromboendarterectomy. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2016;12(4):213-8.
21. 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.
22. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenbock H, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):678-84.
23. Gopalan D, Blanchard D, Auger WR. Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S222-39.

24. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64.
25. Minatsuki S, Hatano M, Maki H, Takimoto E, Morita H, Komuro I. Analysis of Oxygenation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Using Dead Space Ratio and Intrapulmonary Shunt Ratio. *Int Heart J*. 2019;60(5):1137-41.
26. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
27. Johns CS, Wild JM, Rajaram S, Swift AJ, Kiely DG. Current and emerging imaging techniques in the diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(2):145-60.
28. Renapurkar RD, Shrikanthan S, Heresi GA, Lau CT, Gopalan D. Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Thorac Imaging*. 2017;32(2):71-88.
29. Hsu CW, Su HY. Palla's sign and Hampton's hump in pulmonary embolism. *Qjm*. 2017;110(1):49-50.
30. Kumaresh A, Kumar M, Dev B, Gorantla R, Sai PV, Thanasekaraan V. Back to Basics - 'Must Know' Classical Signs in Thoracic Radiology. *J Clin Imaging Sci*. 2015;5:43.
31. Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nakanishi N, Kunieda T. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. *Respir Med*. 2005;99(3):329-36.
32. Held M, Grun M, Holl R, Hubner 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):379-87.
33. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2019.
34. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Usefulness of ventilatory gas analysis for the non-invasive evaluation of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2019;296:149-54.
35. Ende-Verhaar YM, Ruigrok D, Bogaard HJ, Huisman MV, Meijboom LJ, Vonk Noordegraaf A, et al. Sensitivity of a Simple Noninvasive Screening Algorithm for Chronic

Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. *TH Open*. 2018;2(1):e89-e95.

36. Waligora M, Tyrka A, Podolec P, Kopec G. ECG Markers of Hemodynamic Improvement in Patients with Pulmonary Hypertension. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4606053.

37. Miura M, Ikeda S, Yoshida T, Yamagata Y, Nakata T, Koga S, et al. Deeper S Wave in Lead V5 and Broader Extent of T Wave Inversions in the Precordial Leads are Clinically Useful Electrocardiographic Parameters for Predicting Pulmonary Hypertension. *Int Heart J*. 2018;59(1):136-42.

38. Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J*. 2016;68(1):83-7.

39. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, Shekar PS, Kling S, Shernan SK, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(2):151-8.

40. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, et al. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2016;219:143-9.

41. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012;22(3):607-16.

42. Grosse A, Grosse C, Lang I. Evaluation of the CT imaging findings in patients newly diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201468.

43. Groves AM, Win T, Charman SC, Wisbey C, Pepke-Zaba J, Coulden RA. Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT. *Clin Radiol*. 2004;59(8):715-9.

44. Grosse A, Grosse C, Lang IM. Distinguishing Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension From Other Causes of Pulmonary Hypertension Using CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(6):1228-38.

45. Kharat A, Hachulla AL, Noble S, Lador F. Modern diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018;163:260-5.

46. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, Bullier E, Riviere A, Dromer C, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol.* 2014;24(1):42-51.
47. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellevre D, Lamblin N, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol.* 2017;27(4):1631-9.
48. Ley S, Kreitner KF, Morgenstern I, Thelen M, Kauczor HU. Bronchopulmonary shunts in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with helical CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(5):1209-15.
49. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, Hughes PJC, Capener DJ, Kiely DG, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(6):1693-7.
50. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyamichi S, Satoh K, et al. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2010;74(8):1742-4.