

Artigo

Investigação Hemodinâmica da Hipertensão Pulmonar Hemodynamic investigation of pulmonary hypertension

Márcio Macri Dias¹, Rogério Rufino², Esmeralci Ferreira³, Cláudia Henrique da Costa², Verônica Silva Vilela⁴

Resumo

O maior conhecimento da fisiopatologia, prognóstico e tratamento das doenças vasculares e hipertensão arterial pulmonar (HAP) nos últimos anos em associação com novos e promissores tratamentos, ter aumentado o número de pacientes para o laboratório de cateterismo cardíaco ou serviços de hemodinâmica. O manejo dos pacientes com HAP, a correta realização das técnicas de cateterismo cardíaco direito, a qual é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de HAP, e a correta interpretação dos dados conseguidos são instrumentos úteis para o seguimento clínico. Logo é fortemente aconselhado que estas técnicas por cardiologistas intervencionistas e em laboratórios de cateterismo cardíaco. Este artigo apresenta uma atualização sobre o assunto.

Palavras chaves: cateterismo cardíaco, hipertensão arterial pulmonar, hemodinâmica

Abstract

The great understanding of the pathophysiology, prognosis and treatment of vascular diseases and pulmonary artery hypertension (PAH) over the past years, in association with new promising treatments, increased the number of patients arriving at the cardiac catheterization laboratory (cath lab) or hemodynamic services. The management of such special group of patients as PAH, the correct accomplishment of the techniques of right heart catheterization, which remain the gold standard for diagnosing PAH, and accurate interpretation of collected data are useful tools to clinical follow up. Thereby, it is strongly advised that these techniques be acquired by all interventional cardiologists and in every cath lab. This article presents an update of this issue.

Keywords: cardiac catheterization, pulmonar arterial hypertension, hemodynamic

1. Médico Cardiologista Intervencionista dos Serviços de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e Mestrando em Ciências Médicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ; Médico Cardiologista Intervencionista do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras – INC

2. Professor Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

3. Professor Adjunto de Cardiologia e Coordenador do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

4. Médica do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

Endereço para correspondência: Avenida 28 de Setembro, 77 – 2º andar – Serviço de Pneumologia

Tel (fax): 21.2868-8248 – CEP: 20.551-030

Email: pneumo.uerj@gmail.com

Introdução

Nos últimos anos houve um rápido progresso no entendimento e diagnóstico da hipertensão pulmonar (HP), incluindo fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Como tanto as doenças cardíacas como pulmonares podem causar o aumento da pressão arterial pulmonar (PAP), o cateterismo cardíaco passa a ser ferramenta de grande importância diagnóstica¹.

As principais causas de HP são a insuficiência cardíaca esquerda e doença hipoxêmica crônicas. Por outro lado, a hipertensão pulmonar é a terceira causa de doença cardiovascular, atrás somente da doença arterial coronariana e hipertensão arterial sistêmica².

Hemodinamicamente, a hipertensão arterial pulmonar é definida como um aumento da pressão média de artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso diagnosticada pelo cateterismo cardíaco³. Caracteristicamente, o comportamento da pressão pulmonar durante o exercício é incerta, dependendo da idade, grau de condicionamento físico, índice de massa corpórea, entre outros⁴. Portanto, a definição de hipertensão pulmonar como a PAPm > 30 mmHg no exercício não apresenta suporte amplo na literatura⁵.

A hipertensão pulmonar pode ser encontrada em várias condições clínicas, classificadas em 6 grupos com diferentes achados patológicos, fisiopatológicos, prognósticos e terapêuticos. O subgrupo de HP conhecido como hipertensão arterial pulmonar (PAP, grupo 1) é uma condição clínica caracterizada pela presença de baixa pressão capilar pulmonar (pressão capilar encunhada ≤ 15 mmHg), na ausência de outras causas de HP pré-capilar (HP por doenças intersticiais, HP tromboembólica crônica ou doenças conectivas raras).

A HP é uma doença insidiosa e com alta morbimortalidade, que cursa com aumento progressivo da pressão arterial pulmonar, levando invariavelmente à insuficiência ventricular direita (IVD) e morte. De fato, a HP é uma doença da parede arterial, com obliteração e remodelamento, que afeta tanto os componentes fixos como pulsáteis da hemodinâmica pulmonar. O aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), a menor complacência vascular, a magnitude e sincronismo da onda de reflexão, consequente ao aumento da velocidade da onda de pulso, determinando sobrecarga hemodinâmica, hipertrofia, dilatação e falência do ventrículo direito (VD)⁶.

A manutenção do débito cardíaco, na vigência de sobrecarga de pressão depende de adaptação da função sistólica e das interações do VD-ventrículo esquerdo (VE). Finalmente, a exaustão dos mecanismos adaptativos, leva invariavelmente à IVD. Considerando que a IVD é um forte preditor de mortalidade⁷ e que esta é sincrônica com a própria evolução anatomo-funcional da doença vascular pulmonar, é claro que a avaliação da função do

VD, circulação pulmonar e suas interações, será de grande utilidade no manejo clínico e diagnóstico dos pacientes com HP⁸.

Parâmetros Hemodinâmicos Invasivos

O cateterismo cardíaco direito (CCD) continua sendo o padrão ouro no diagnóstico de HP, avaliando a gravidade da doença, determinação prognóstica e resposta terapêutica⁹⁻¹¹.

Nunca esquecendo a gravidade dos pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar, que podem apresentar classes funcionais extremamente baixas, e as medidas de segurança no laboratório de hemodinâmica, o procedimento diagnóstico é considerado seguro, com mortalidade de 0,055% e morbidade de 1.1% em centros de referência^{9,10}.

Considerando que a pressão intratorácica no fim da expiração é próxima à pressão atmosférica, é indicado que as medidas hemodinâmicas (VD, PAP, pressão capilar – Pcap, VE), sempre que possível, sejam realizadas no fim da expiração^{9,10}.

A realização do cateterismo cardíaco dos pacientes com HP deve ser realizada no laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, onde estão disponíveis todos os recursos para o manejo de eventuais intercorrências e medidas de suporte avançado à vida (Figura 1).



Figura 1. Laboratório de hemodinâmica do Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE

Protocolo de Cateterização Cardíaca Direita

É importante considerar cuidadosamente as indicações para cateterização cardíaca, assim como descobrir qualquer contraindicação. Classicamente, a única contraindicação absoluta a cateterização cardíaca é a recusa de um paciente mentalmente competente em consentir o

procedimento. Contudo, a experiência com pacientes com HP demonstra que são pacientes ansiosos pela realização do procedimento, por verem neste exame diagnóstico uma possibilidade de serem candidatos a novas terapias médicas e programas de dispensação de medicamentos que possam melhorar a sua qualidade de vida. O operador deve julgar criteriosamente a condição clínica de cada paciente em particular, visando evitar pacientes que nitidamente não suportarão o procedimento e, portanto, com maiores riscos de intercorrências^{9,10}.

Uma longa lista de contraindicações relativas deve ser mantida em mente, devendo ser tomadas medidas que aumentem a segurança do procedimento. Por exemplo, a instabilidade elétrica ventricular dificulta a cateterização esquerda e pode interferir na interpretação da ventriculografia. Portanto, a instabilidade ventricular deve ser suprimida medicamentosamente antes da realização do procedimento. A hipertensão aumenta a predisposição à isquemia e edema pulmonar e deve ser controlada antes e durante o procedimento. Outras condições que devem ser controladas antes da cateterização eletiva incluem estados febris, insuficiência ventricular esquerda descompensada, anemia, intoxicação digitalica e hipocalcemia. A alergia ao contraste iodado é uma contraindicação relativa, mas a pré-medicação adequada pode reduzir substancialmente o risco de reações adversas. Pacientes portadores de insuficiência renal ou anúricos, em tratamento conservador ou dialítico devem ser avaliados individualmente e, se necessário, o nefrologista deve ser consultado^{9,10}.

Em relação à anticoagulação, é importante distinguir a realizada com agentes orais da realizada com heparina e seus derivados. A heparina, utilizada rotineiramente no cateterismo cardíaco para prevenir a formação de trombos durante a manipulação dos cateteres, pode ser revertida rapidamente se necessário (caso ocorra perfuração do coração ou grandes vasos ou sangramento incontrolável no sítio de punção). Já a anticoagulação com cumarínicos, caso ocorram intercorrências, só pode ser revertida com o uso de plasma fresco, nem sempre rapidamente disponível no laboratório de hemodinâmica. Portanto, em pacientes cronicamente anticoagulados, recomenda-se a suspensão desses agentes previamente ao procedimento, com normalização do TAP (INR<2,0) e administração de heparina a pacientes com alto risco tromboembólico (próteses valvares mecânicas, tromboembolismo pulmonar crônico, etc)^{9,10}.

Uma boa história clínica é fundamental antes da entrada do paciente no laboratório de hemodinâmica.

Em função da grande diversidade de materiais disponíveis no mercado para a técnica de Seldinger (bainhas e válvulas unidirecionais), esta é a técnica dominante. Dessa forma, o procedimento pode ser realizado por diferentes sítios de punção: femoral, braquial, jugu-

lar e radial. Cada sítio de punção tem suas vantagens e desvantagens e deve ser escolhido de acordo com o objetivo do procedimento, condições clínicas e anatômicas do paciente. Os métodos não são excludentes, mas complementares⁹. Uma artéria pode ser puncionada em sítio radial, enquanto uma veia em sítio femoral durante o mesmo procedimento. Idealmente o intervencionista deve ser versado em todas as técnicas. No HUPE, salvo contraindicações, utilizamos a veia femoral para cateterização cardíaca direita e a artéria radial para cateterização esquerda. Assim, tornamos o procedimento totalmente ambulatorial, sendo o paciente liberado do hospital após poucas horas de observação.

O cateter de Swan-Ganz, em diversos estudos clínicos, é considerado o padrão para a realização do cateterismo cardíaco no estudo hemodinâmico de pacientes com HP, teoricamente por apresentar balonete distal passível de direcionamento pelo fluxo e obtenção da pressão de oclusão da artéria pulmonar⁹. A experiência na hemodinâmica do HUPE, entretanto, demonstra que nem sempre cateterizar a artéria pulmonar com o cateter de Swan-Ganz é tarefa simples. Os pacientes com hipertensão pulmonar apresentam artérias pulmonares com hipertrofia de suas camadas médias, vasos pouco complacentes, aumento de cavidades direitas e baixo fluxo sanguíneo. Portanto, nem sempre este cateter pode ser direcionado pelo fluxo, e em muitos casos deixa de ser o cateter de ideal. Nesses casos, há a necessidade de manobras ativas e específicas com cateteres pré-moldados de lúmen único (cateteres de Cournand, MP, JR, entre outros) e guias específicas para a seletivação da circulação pulmonar (guias hidrofílicas e guias de troca)¹⁰.

Como a estratificação inicial com ecocardiografia frequentemente sobrestima a PAPm, a etapa inicial do procedimento hemodinâmico envolve a determinação da real da HP⁹. O cateter escolhido é posicionado no tronco da artéria pulmonar, onde é realizada a medida direta de pressões. Em seguida, é feita a medida da pressão capilar pulmonar com a insuflação do balonete do cateter de Swan-Ganz (pressão de oclusão – POAP) ou através da cateterização direta seletiva com os cateteres de lúmen único (Pcap), preferencialmente na zona fisiológica 3, onde a pressão capilar excede a pressão alveolar¹⁰. Assim, pelo princípio dos vasos comunicantes, estima-se a pressão atrial esquerda. O valor normal da Pcap ou pressão diastólica final do VE é menor que 8 mmHg e não superior a 15 mmHg^{11,12}.

Série de estudos hemodinâmicos conduzidos em pacientes com HP, avaliando a acurácia da Pcap em distinguir a hipertensão arterial pulmonar primária (HAP) da HP associada à disfunção ventricular esquerda, considerando a pressão diastólica final do VE (padrão ouro da pré-carga do VE), foi analisada¹². Aproximadamente metade dos pacientes classificados como portadores de HAP, basean-

do-se na Pcap < 15 mmHg, na verdade apresentavam HP associada a disfunção de VE considerando a pressão diastólica final de VE < 15 mmHg. Portanto, em pacientes com perfil clínico compatível com disfunção de VE (> 65 anos, obesos, com síndrome plurimetabólica, doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus, aumento atrial esquerdo, hipertrofia de VE), a medida direta da pressão diastólica final do VE é recomendada, para confirmar o diagnóstico de HAP idiopática se a Pcap < 15 mmHg¹².

Entre os parâmetros utilizados para avaliação hemodinâmica, o débito cardíaco (DC) e o índice cardíaco (IC) são tipicamente realizados por termodiluição ou pelo método de Fick. Os valores normais são de 4-8 l/min para o DC e 2,6-4,2 l/min para o IC. O IC \leq 2 l/min apresentou valor prognóstico em pacientes com HAP. Da mesma forma, o volume sistólico indexado (VSI) também deve ser calculado, para avaliar o impacto da frequência cardíaca sobre o DC/IC. Um VSI aumentado, com o mesmo IC, sugere melhor *performance* do VD^{10,12}.

A aferição do débito cardíaco tanto pela termodiluição como pelo método de Fick são teoricamente equivalentes. Entretanto, no cenário clínico, não existem técnicas infalíveis para aferição do DC. O método de termodiluição pode ser afetado por arritmias, defeitos cardíacos congênitos, regurgitação tricúspide (subestima o DC) ou baixo débito cardíaco (sobrestima o DC)¹³.

Pelas razões anteriormente expostas quanto a manipulação dos cateteres, no HUPE utilizamos o método de Fick, utilizando a diferença arteriovenosa ($\Delta a - vO_2$) e o consumo de oxigênio (VO_2) por normogramas (3,5 ml/Kg ou 125 ml/m²). O cálculo da diferença arteriovenosa requer a determinação simultânea do O_2 arterial e venoso misto e, a partir destes valores, com demais medidas pressóricas e oximétricas, são calculados os parâmetros hemodinâmicos por tabelas de cálculos informatizadas. Ainda seguindo o protocolo, durante o procedimento é realizada uma corrida oximétrica, onde são colhidas oximetrias seletivas em todas as câmaras cardíacas, visando diagnosticar saltos oximétricos sugestivos de *shunts* arteriovenosos não conhecidos e que possam contribuir para a HP (CIA, CIV, fístulas)².

Teste de Vasoreatividade Pulmonar

O teste de vasoreatividade é indicado para detectar pacientes que podem ser tratados com altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio ou inibidores da endotelina. A resposta positiva ao teste de vasoreatividade é definida como uma redução da PAPm \geq 10 mmHg, com valor absoluto menor que 40 mmHg, com melhora ou manutenção do débito cardíaco¹⁴. O teste de vasoreatividade deve ser usado somente em centros referenciados usando óxido nítrico (via inalatória), epoprostenol (via venosa de administração), adenosina (via venosa de administração)

ou iloprost (via inalatório). No HUPE, em função da menor meia-vida, maior segurança e menor custo, utilizamos o óxido nítrico^{9,10}.

Novos protocolos vêm demonstrando que os portadores de HP por esclerose sistêmica são pobres respondedores ao teste de vasoreatividade pulmonar, assim este foi retirado do estudo hemodinâmico destes pacientes no HUPE. Os pacientes portadores de HP por outras patologias continuam sendo submetidos ao teste^{9,10}.

Em pacientes com fatores de risco para disfunção diastólica do VE, o teste de vasoreatividade pode levar ao aumento da pressão diastólica final do VE e da Pcap, resultando em edema agudo de pulmão. Um aumento dramático da onda v da Pcap durante teste de vasoreatividade alerta para tal possibilidade¹⁴.

Alguns pacientes com doença vascular inicial não são sintomáticos em repouso, mas têm sintomas em exercício. Esta observação levanta a possibilidade para o teste de exercício ou o teste de sobrecarga de volume durante a realização do cateterismo cardíaco direito. O protocolo de sobrecarga de volume não é padronizado, mas sugere-se um volume de 500-1000 ml, com avaliação a cada 250 ml. A prova de sobrecarga é interrompida quando a Pcap é > 18 mmHg ou surgem sintomas. Um aumento da Pcap > 15 mmHg em resposta ao exercício ou sobrecarga de volume sugere a presença de hipertensão venosa e IVE, condição com manejo completamente diferente da HP^{14,15}.

O cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP) é essencial no manejo de pacientes com HP. Entretanto, esta última também sofre influência da complacência (Cp) arterial, que está intimamente relacionada com a mortalidade. Uma aproximação da Cp é a razão do volume sistólico pela pressão de pulso¹⁶. Outras variáveis de mau prognóstico utilizadas na HP são: pressão atrial direita > 12 mmHg, IC \leq 2 l/m²/min, saturação venosa mista < 63% e, no cateterismo em repouso, a impossibilidade de aumentar o DC e reduzir a RVP. A Cp < 0,81 ml/mmHg prediz uma sobrevida < 40% em 4 anos e uma Cp > 2 ml/mmHg prediz sobrevida de 100%¹⁷. A presença de angina e sintomas sincopais em resposta ao exercício também são fatores de pobre prognóstico.

Protocolo para Teste de Vasoreatividade Pulmonar

O protocolo desta forma de cateterismo cardíaco direito envolve a atenção a todos os cuidados e pré-requisitos citados anteriormente para a realização geral dos cateterismos de câmaras cardíacas. O paciente é submetido ao cateterismo de câmaras direitas, com aferição das pressões cavitárias, saturação (buscado *shunts* cardíacos eventuais)¹⁸, aferição do débito cardíaco e resistências pulmonar e sistêmica. Quando passível de utilização, o cateter de Swan-Ganz (Figura 2) é avançado por uma

veia profunda (idealmente femoral ou jugular), seguindo o fluxo retrógrado e guiado por fluoroscopia. Progride até ser encunhado em artéria pulmonar, onde a pressão de oclusão fornece a pressão capilar pulmonar (Pcap)¹⁹. Para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática, a Pcap deve ser menor ou igual a 15mmHg, portando excluindo patologias lado esquerdo do coração que cursam com hipertensão pulmonar (Quadro 1). Como citado anteriormente, idealmente, em pacientes selecionados, deve ser realizada a avaliação da pressão diastólica final do VE (PD2VE).

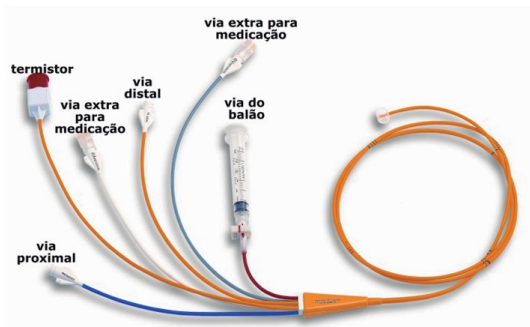


Figura 2. Cateter de Swan-Ganz

Quadro 1. Classificação hemodinâmica da hipertensão pulmonar

Classificação	Pressão Pulmonar Média (mmHg)	Índice de resistência (dyns.cm-5/m2)
Normal	<25	< 320
Leve Aumento	25-45	320 – 400
Moderado Aumento	46-65	400 – 640
Acentuado Aumento	>65	> 640

Após a primeira aferição de pressões e corrida oximétrica, o paciente é submetido à inalação de óxido nítrico por máscara na concentração de 10 a 20ppm durante 5 a 10 minutos. O óxido nítrico é o agente de escolha por ser um vasodilatador pulmonar de curta duração, ter baixo custo e ser seletivo para circulação pulmonar, evitando hipotensão arterial refratária durante o exame.

Os pacientes considerados respondedores agudos, com teste de reatividade pulmonar positivo ao óxido nítrico, são os que apresentam queda da pressão arterial média pulmonar maior ou igual a 10mmHg, mantendo o valor absoluto menor que 40mmHg, débito cardíaco inalterado ou aumentado e queda da resistência vascular pulmonar¹⁹. Esses são os que melhor respondem ao tratamento clínico medicamentoso¹⁹.

Após o procedimento diagnóstico, o paciente é retirado do laboratório de hemodinâmica, levado a leito específico para recuperação e quebra do jejum, com os cuidados citados anteriormente neste capítulo. Caso o paciente esteja estável clinicamente e tenham sido utilizados sítios de punção exclusivamente venosos, o procedimento pode ser administrado a nível ambulatorial e o paciente receber alta hospitalar.

Os pacientes que apresentem a pressão arterial

média entre 21 a 25 mmHg devem ser acompanhados mais estreitamente, especialmente, em grupos de risco, como nas doenças do tecido conjuntivo e nos casos de familiares com HP idiopática e HP hereditária²⁰.

CONCLUSÃO

Apesar do avanço dos métodos não invasivos, principalmente a ecocardiografia, o cateterismo cardíaco direito ainda é ferramenta de extrema importância no diagnóstico, manejo clínico e prognóstico dos pacientes com HP e deve ser realizado sempre que o paciente apresente condições clínicas adequadas.

Os pacientes com HP apresentam peculiaridades tanto fisiopatológicas como psicológicas específicas que dificultam a realização de procedimentos invasivos. Portanto, a investigação hemodinâmica deve sempre ser realizada em centros terciários e com larga experiência neste tipo de paciente.

Referências

1. Cournand AF, et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. J Clin Invest 1945;24:106.
2. Richards, DW. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions. Fed Proc 1945;4:215.
3. Cournand A. Cardiac catheterization. Development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial application in man. Acta Med Scand Suppl 1975;579:1-32.
4. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S55-S66
5. Hellem H, Haynes FW, Dexter L. Pulmonary capillary pressure in man. J Appl Physiol 1949;2:24.
6. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. Circulation 2009; 120: 992-1007
7. Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol 2010; 63: 583-596
8. Naeije R, Huez S. Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. Eur Heart J 2007; 9 Suppl:H5-H
9. Cendón AA. Hemodynamic study: indications for right- and left-sided catheterization in the diagnosis and follow-up of pulmonary hypertension. Arch Bronconeumol. 2011;47(7):12-4.
10. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte HH, et al. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011.

- General and special techniques in cardiac catheterization. *Int J Cardiol.* 2011 Dec;154 Suppl 1:S13-9.
11. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;131(6):1917-28
12. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009; 136: 37-43
13. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfield JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 535-541
14. Soto FJ, Kleczka JF. Cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary hypertension: pressure tracings, waveforms, and more. *Adv Pulm Hypertension* 2008; 7: 386-393
15. Stead EA Jr, Warren JV, Brannon ES. Cardiac output in congestive heart failure: Analysis of reasons for lack of close correlation between symptoms of heart failure and resting cardiac output. *Am Heart J* 1948;35:529.
16. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 799-803
17. Tanabe N, Okada O, Abe Y, Masuda M, Nakajima N, Kuriyama T. The influence of fractional pulse pressure on the outcome of pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir J* 2001;17: 653-659
18. Burchell HB. Cardiac catheterization in diagnosis of various cardiac malformations and diseases. *Proc Mayo Clin* 1948;23:481.
19. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-1331.
20. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.