

Artigo

**Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica:
tratamento medicamentoso dos pacientes não cirúrgicos**
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension:
medication treatment of non- surgical patients

Ricardo de Amorim Corrêa¹, Frederico Thadeu de Assis Figueiredo Campos², Eliane Viana Mancuzo³

Resumo

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma entidade clínica em que há um aumento da resistência vascular pulmonar que se deve à obstrução do leito vascular por trombos organizados e parcialmente recanalizados, cuja gravidade depende da extensão desta obstrução. Outro mecanismo envolve a disfunção endotelial com remodelamento arteriolar que ocorre no leito vascular pulmonar não obstruído, de forma análoga ao observado nos casos de hipertensão arterial pulmonar idiopática. O tratamento ideal consiste na remoção cirúrgica dos trombos através da tromboendarterectomia pulmonar. Entretanto, para uma proporção significativa desses pacientes, este procedimento não pode ser realizado em função ou da localização predominantemente periférica dos trombos, que se tornam inacessíveis à remoção cirúrgica, ou devido à presença de comorbidades significativas que aumentam significativamente o risco cirúrgico, ou ainda pela desproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado. Por outro lado, alguns pacientes apresentam hipertensão pulmonar persistente após a tromboendarterectomia. Nessas situações, deve-se avaliar a indicação de tratamento com drogas vasodilatadoras pulmonares.

Palavras-chave: embolia pulmonar; hipertensão pulmonar; tratamento medicamentoso.

Abstract

The chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a condition in which the increase of pulmonary vascular resistance is due to an obstruction of the vascular bed that may be partially recanalized by organized thrombus, whose severity depends on the extent of this blockage. Another mechanism involves endothelial dysfunction and arteriolar remodeling present in the pulmonary vascular bed not obstructed, in a similar fashion to that seen in idiopathic pulmonary arterial hypertension. The ideal treatment is the surgical removal of thrombus through the pulmonary thromboendarterectomy (PEA). However, a significant proportion of patients is considered inoperable due to the predominantly peripheral localization of thrombi - that become inaccessible to surgical removal - due to the presence of significant comorbidities - that significantly increase the risk of surgery - or by unevenness of pulmonary vascular resistance and degree of obstruction observed. Moreover, some patients have persistent pulmonary hypertension after PEA. In these situations, it is that lies the context of the indication of treatment with pulmonary vasodilators in CTEPH.

Keywords: pulmonary embolism; pulmonary hypertension; drug therapy.

1 - Pneumologista, Professor Associado, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG - coordenador do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

2 - Pneumologista, Coordenador do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte/MG. Coordenador do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte/MG

3 - Pneumologista, Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Membro do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar e do Laboratório de Função Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência: Ricardo de Amorim Corrêa.

Rua Abadessa Gertrudes Prado, 77/802 – CEP.: 30.380-790 Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel. 55 31 3293-3910.

E-mail: racorrea9@gmail.com

Introdução

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares mesmo após, pelo menos, três meses de anticoagulação efetiva associada a uma pressão arterial pulmonar média (PAPm) \geq 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) \leq 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiogramografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar¹.

Dados de registros internacionais revelam que a HPTEC é uma das causas mais frequentes de hipertensão pulmonar (HP), estimando-se que 0,1 a 8,8% dos pacientes com tromboembolia pulmonar (TEP) aguda podem desenvolver HPTEC².

O tratamento de escolha para a HPTEC é a tromboendarterectomia pulmonar (TEAP), única opção curativa disponível para a HPTEC. Entretanto, segundo um registro recentemente publicado, cerca de 63% dos casos são considerados operáveis e 36,6% inoperáveis. Outros 16,7% evoluem com HP residual após TEAP².

Desta forma, para os pacientes que se encontram nestes dois últimos extratos, ou seja, os considerados inoperáveis e aqueles com HP residual após a TEAP, tratamento com drogas específicas para HP podem ser úteis.

Evidências para o tratamento medicamentoso específico da HP em pacientes com HPTEC - Semelhanças fisiopatológicas entre HPTEC e outras formas de HP não cirúrgicas

A teoria fisiopatológica da HPTEC inicialmente aceita era a de que ela resultava de fenômenos tromboembólicos únicos ou múltiplos prévios como parte da síndrome da tromboembolia venosa. Entretanto, a presença de acometimento periférico na ausência de trombos centrais e de história de fenômeno embólico agudo prévio, levaram à hipótese de que a doença poderia decorrer também de uma arteriopatía primária não trombótica com remodelamento vascular associada à disfunção endotelial³. De fato, um remodelamento vascular periférico não dependente da presença de trombos já havia sido descrito por pesquisadores que obtiveram amostras autorizadas de biópsias pulmonares, realizadas durante a cirurgia de tromboendarterectomia de 15 pacientes e de 16 necrópsias de pacientes que faleceram após essa cirurgia. Os autores relataram padrões anátomo-patológicos de fibrose excêntrica da íntima, fibroelastose laminar concêntrica da camada íntima e lesões plexiformes presentes em áreas cujo fluxo arteriolar era normal ou estava parcialmente preservado, independente da presença de lesões trombóticas e de forma análoga ao encontrado nos casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP)⁴.

Observações clínicas posteriores que confirmam

essa hipótese foram os relatos de hipertensão pulmonar desproporcional ao grau de obstrução pulmonar presente em exames angiográficos, com piora progressiva da hipertensão na ausência de eventos tromboembólicos subsequentes e o fato de que a ligadura da artéria pulmonar ou pneumectomia não causarem hipertensão pulmonar no mesmo grau que se observa no caso de embolia pulmonar de maior monta⁵.

Essa hipótese assemelha-se ao mecanismo fisiopatológico principal encontrado na hipertensão arterial pulmonar e constitui uma das justificativas para o emprego do tratamento medicamentoso direcionado a esta disfunção. Argumenta-se que a piora hemodinâmica progressiva desses pacientes pode ser explicada pela presença de lesões da microvasculatura do leito pulmonar não ocluído, constituindo a premissa da possível indicação de um tratamento direcionado a este mecanismo no caso de pacientes com HPTEC considerados inoperáveis ou com persistência da doença após TEAP^{6,7}.

Epidemiologia dos casos não cirúrgicos

A possibilidade do diagnóstico de HPTEC deve ser sempre considerada na investigação de pacientes com HP, não apenas pela sua alta prevalência e mortalidade, mas principalmente pela possibilidade de cura através da cirurgia^{1,2,8}. Em um estudo prospectivo, envolvendo 223 pacientes com embolia pulmonar aguda, a incidência de HPTEC sintomática foi de 3,1% no primeiro ano e 3,8% após o segundo ano⁹. Segundo outros autores, a incidência da HPTEC após embolia pulmonar aguda é de 0,5-2%¹⁰. Entretanto, a HPTEC também pode ser encontrada mesmo sem que um episódio clínico de embolia pulmonar aguda ou trombose venosa profunda tenha se manifestado e possibilitado um diagnóstico (até 50% em diferentes séries)¹⁰. Este fato poderia, então, ser explicado por outros mecanismos, como a ocorrência de trombose *in situ* e de disfunção endotelial associados a um estado pró-trombótico inerente ao paciente. Fatores pró-trombóticos associados com maior risco de HPTEC são presença de títulos aumentados de fator VIII na circulação periférica, anticorpos da síndrome do anticorpo antifosfolípide (anticoagulante lúpico e anticardiolipina), história de esplenectomia, presença de derivações ventrículo-atriais, grupo sanguíneo não O, estados inflamatórios crônicos, reposição de hormônio tireoidiano e história de malignidade¹¹.

A sobrevida de pacientes não cirúrgicos, antes dos tratamentos específicos, era baixa. Lewczuk et al. relataram sobrevida em 3 anos de 12% naqueles pacientes com pressão média de artéria pulmonar (PAPm) $>$ 30 mmHg¹². Riedel et al. observaram sobrevida, em 5 anos, de 10% de pacientes com PAPm $>$ 50 mmHg¹³. Entretanto, de acordo com as últimas revisões, a sobrevida dos

pacientes com HPTEC tem melhorado nos últimos anos. Em um estudo com 35 pacientes com HPTEC distal, tratados com as terapias específicas, Suntharalingam et al. observaram uma sobrevida em um e 3 anos de 77% e 53%, respectivamente¹⁴. Recentemente, Condliffe et al. descreveram sobrevida de 83% e 76% em um e 3 anos, em 148 pacientes com HPTEC, com doença não operável tratados com terapia medicamentosa¹⁵.

Evidências científicas atuais do tratamento medicamentoso específico

Estudos abertos

Como mencionado, embora o tratamento de escolha da HPTEC seja a TEAP, um percentual significativo destes pacientes não se beneficia deste procedimento devido à distribuição distal da doença ou pela presença de arteriopatias não oclusivas, que são indistinguíveis da HAP¹. Há, ainda, pacientes que persistem com hipertensão pulmonar residual após a TEAP. Em função disso, o tratamento clínico com drogas vasodilatadoras pulmonares para esta condição tem sido avaliado e discutido intensamente últimos anos⁴.

As primeiras evidências neste sentido, vieram de alguns estudos abertos que utilizaram drogas como os análogos da prostaciclina, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5 e, mais recentemente, o estimulador da guanilato-ciclase solúvel (SGC) em pacientes com HPTEC inoperáveis e/ou com HP persistente após endarterectomia¹.

Em um estudo retrospectivo francês, envolvendo 23 pacientes com diagnóstico de HPTEC, utilizou-se o epoprostenol endovenoso. Após seguimento por 20 meses, observaram-se aumento significativo da capacidade de exercício, do índice cardíaco, da dispneia, da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pressão arterial pulmonar média (PAPm). Entretanto, ao final do estudo, somente nove pacientes ainda estavam utilizando a medicação, cinco foram transplantados e 13 faleceram. A sobrevida observada em dois anos foi de 59%¹⁶. Em outro estudo, envolvendo 28 pacientes com HPTEC inoperáveis, treprostínil subcutâneo resultou em melhora significativa na distância percorrida no TC6M, classe funcional, nível sérico do NT-proBNP, índice cardíaco e RVP¹⁷.

Hoeper et al. incluíram 19 pacientes com HPTEC não operáveis em um estudo aberto com bosentana. Após três meses, houve redução significativa na RVP ($-303 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$; $p=0,001$) e NT-proBNP (-716 pg.mL^{-1} ; $p = 0,027$) e aumento na distância percorrida no TC6M ($+73 \text{ m}$; $p = 0,009$). Não houve variação na classe funcional e no consumo máximo de oxigênio¹⁸. Um estudo, envolvendo 16 pacientes com HPTEC não operáveis que foram tratados por seis meses com bosentana, demonstrou melhora da classe funcional e um aumento na distância percorrida no TC6M (de $299 \pm 131 \text{ m}$ para 391 ± 110

metros após seis meses; $p = 0,01$)¹⁹.

Hughes et al. avaliaram a eficácia e a segurança da bosentana em um estudo aberto, multicêntrico, incluindo pacientes com HPTEC não cirúrgicos ($n = 39$) ou com HP persistente após endarterectomia ($n = 8$). Após quatro meses de tratamento observaram-se melhora significativa da distância percorrida no TC6M ($+49 \text{ m}$; $p < 0,01$) e melhora da classe funcional em 17% dos participantes. Após um ano, dois pacientes morreram e em dois houve piora da hipertensão pulmonar que levou ao uso associado de drogas análogas da prostaciclina. A melhora na capacidade de exercício foi mantida. Em 28 pacientes, em que medidas hemodinâmicas foram reavaliadas durante o seguimento, houve um significativo aumento no índice cardíaco ($+ 0,2 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$; $p = 0,004$)²⁰. Outros autores utilizaram a sildenafil em pacientes com HPTEC não cirúrgicos por seis meses ($n=12$). O tratamento foi bem tolerado e resultou em melhora significativa da capacidade de exercício e de variáveis hemodinâmicas²¹.

Estudos randomizados

O emprego das drogas aprovadas para o tratamento da HAP em pacientes com HPTEC baseia-se na patobiologia da doença, que envolve a presença de um componente arteriopatias pré-capilar, semelhante ao encontrado nas formas de HAP, na inoperabilidade de alguns pacientes, na observação de persistência ou recorrência de HP após a TEAP. A eficácia, a curto prazo, e a segurança do uso desses medicamentos, e seu potencial efeito no aumento da capacidade ao exercício e sobrevida, os níveis plasmáticos aumentados de endotelina 1, intimamente relacionados com os dados hemodinâmicos, e a gravidade clínica da doença, suportam esta potencial indicação.

Quatro estudos clínicos controlados e randomizados, incluíram pacientes com HPTEC e utilizaram drogas representantes das três vias terapêuticas clássicas para a HAP: da via da prostaciclina, o iloprost; da via do óxido nítrico, a sildenafil; antagonista do receptor da endotelina, a bosentana; e o riociguat, um estimulador da guanilato-ciclase solúvel (GMPs) de uso oral.

No primeiro estudo foi testado o iloprost em uma amostra mista de pacientes com HAP e HPTEC graves. Do total de 203 pacientes, 57 eram portadores de HPTEC e o restante de outras formas de HAP do grupo I. Dentre os pacientes do grupo com HPTEC, 33 receberam iloprost por via inalatória e 24 placebo. Os dados específicos sobre o grupo de HPTEC não foram fornecidos. Análise *post hoc* dos pacientes portadores de HPTEC demonstrou que pacientes que receberam iloprost tiveram melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida e nos escores de dispneia. Entretanto, não houve aumento na distância percorrida no TC6M, quando comparado ao placebo²².

Suntharalingam et al realizaram um pequeno estudo randomizado, controlado por placebo com sildenafil com 19 pacientes com HPTEC não cirúrgica ou HP persistente após TEAP. O objetivo primário (mudança no TC6M na 12ª. semana) pode não ter sido atingido em função do número pequeno de pacientes incluídos. Por outro lado, houve melhora estatisticamente significativa na classe funcional e na RVP ($-197 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$; $p < 0,05$) no grupo que recebeu sildenafil. Ao final do estudo, seguiu-se uma fase de um ano em que a sildenafil foi empregada, de forma aberta, com 17 pacientes, observando-se melhora da capacidade de exercício, de variáveis hemodinâmicas e de níveis séricos de NT-proBNP em relação aos valores basais²³. Juntos, esses estudos sugeriram que a sildenafil poderia ser benéfica na HPTEC, ressaltando-se a necessidade da realização de estudos com maior número de pacientes, multicêntricos e controlados por placebo para confirmação desses resultados, o que não foi, até o momento, realizado.

Posteriormente, em 2008, foi publicado o primeiro grande estudo clínico randomizado, placebo controlado, empregando bosentana em pacientes com HPTEC não operável e com hipertensão pulmonar após TEAP há mais de seis meses. O estudo incluiu 157 pacientes, sendo 77 no grupo da bosentana e 80 no grupo placebo. Embora tenha havido uma redução significativa de 24% da RVP após 16 semanas de tratamento ($-146 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$; $p < 0,0001$), um dos objetivos co-primários, não houve mudança na distância percorrida no TC6M ($+2,2 \text{ m}$; $p = 0,5449$). Entretanto, resultados significativos foram observados nos objetivos secundários: índice cardíaco ($+0,3 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$; $p = 0,0007$) e NT-proBNP (-622 pg mL^{-1} ; $p = 0,0034$)²⁴. Este estudo demonstrou um efeito positivo do tratamento com bosentana na hemodinâmica desta população de pacientes, mas sem melhora na capacidade de exercício medida pela distância percorrida no TC6M.

O estudo CHEST-1 foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, que investigou eficácia e segurança do riociguat em 261 pacientes com HPTEC não-operável. Os participantes foram avaliados por uma comissão de adjudicação independente quanto à sua condição de não candidato ao tratamento cirúrgico ou de portador de HP persistente, ou recorrente, após a TEAP. Ao final de 16 semanas foi observado um aumento de 46 metros no TC6M, que foi o objetivo primário do estudo ($p < 0,001$). Adicionalmente, a RVP, que foi o primeiro de uma série hierárquica de objetivos secundários, apresentou uma queda de $226 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ no grupo de riociguat e um aumento de $23 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ no grupo placebo ($p < 0,001$). Outros objetivos secundários alcançados foram melhora do nível de NT-proBNP ($p < 0,001$) e da classe funcional ($p = 0,003$). No entanto, não houve efeito significativo sobre o tempo até o evento de piora clínica. Na análise de subgrupo, os efeitos do

tratamento foram menos pronunciados em pacientes com HP persistente após TEAP. O perfil de segurança foi considerado satisfatório, apesar do aumento da incidência de hemoptise²⁵.

Estudos de extensão

Por se tratar de uma droga de uma nova classe terapêutica, estudos de extensão de longo prazo com riociguat tem sido realizados, tanto para a indicação de tratamento para HPTEC como para HAP, com o intuito de avaliar eficácia de longo prazo, eventos adversos e interação medicamentosa. Nesta linha, três diferentes estudos empregando o riociguat foram publicados, dois deles de extensão de longo prazo após estudos de fase III - um para HPTEC (CHEST 2)²⁶ e o outro para HAP (PATENT 2)²⁷. O terceiro estudo (PATENT PLUS) avaliou segurança e eficácia da combinação de riociguat com o inibidor de fosfodiesterase 5, sildenafil²⁸.

O estudo CHEST-2 foi um estudo multicêntrico, aberto, conduzido em 71 centros, com o objetivo primário de avaliar a segurança e tolerabilidade do tratamento com riociguat a longo prazo. Parâmetros de segurança incluíram eventos adversos (EAs) e variáveis laboratoriais. Dentre 243 pacientes que completaram o CHEST-1, 237 (98%) prosseguiram no CHEST-2. Setenta e três por cento dos pacientes tinham doença tromboembólica crônica inoperável e 27% tinham HP persistente/recorrente após TEAP. No início do estudo, todos os pacientes estavam recebendo riociguat em monoterapia. Dentre os pacientes tratados por 1 ano 145/157 (92%) continuavam recebendo monoterapia e 12 (8%) pacientes estavam recebendo medicação específica adicional para HP, sendo que oito (5%) estavam recebendo antagonistas dos receptores de endotelina (ARE) e quatro (3%) estavam recebendo prostanóides. Nenhum paciente necessitou tratamento adicional tanto com um ARE ou prostanóide em 1 ano. Os EAs mais comumente observados nesse estudo foram a hipotensão (6%) e síncope (7%). Eventos adversos sérios (EASs) foram relatados em 42% dos pacientes e EASs relacionados com a droga investigacional em 5%. Os EASs mais comuns relacionados com a droga foram síncope (2%) e hipotensão (1%), que foram resolvidas em todos os casos²⁶.

Com relação à segurança de riociguat, hemoptise/hemorragia pulmonar foi a classe de evento adverso mais encontrada. Foram notificados oito (3%) EAs e quatro (2%) EASs de hemoptise/hemorragia pulmonar. Dois dos EASs foram classificadas como graves, mas nenhum foi considerado pelos investigadores do estudo como relacionada à droga. Dentre os pacientes que experimentaram um EAS no CHEST-2, um tinha uma história de hemorragia pulmonar anterior ao estudo CHEST (exigindo embolização de artéria brônquica) e outro teve um episódio de hemoptise durante o CHEST-1. Um caso (0,4%) foi fatal

e, dentre os demais, não houve descontinuação da droga e todos os eventos foram resolvidos. Todos os pacientes com hemoptise/hemorragia pulmonar estavam recebendo anticoagulante. Varfarina foi interrompida em um paciente e o outro paciente foi submetido à embolização de artéria brônquica. A taxa de exposição ajustada de hemoptise/hemorragia pulmonar (EAs) foi de 2,9 por 100 doentes-ano no CHEST-2 (no estudo Chest – 1 a taxa foi de 7,8 por 100 doentes-ano). A taxa de exposição ajustada de hemoptise/hemorragia pulmonar (EASs) foi de 1,1 casos por 100 doentes-ano no CHEST-2 em comparação com 5,9 casos por 100 doentes-ano no grupo riociguat de CHEST-1.

Com relação à eficácia, a melhora na distância percorrida no TC6M foi sustentada ao final do estudo. Em conclusão, o tratamento a longo prazo com riociguat mostrou um perfil de risco-benefício favorável em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou HP persistente/recorrente após EAP. Os casos de hemoptise/hemorragia pulmonar observados no CHEST-2 ressaltam a necessidade de uma atenção especial quanto à ocorrência de hemoptise/hemorragia pulmonar. Embora seja necessária precaução ao interpretar estudos abertos de extensão de longo prazo, a melhora observada na capacidade de exercício (TC6M) e no grau de dispneia (CF) foram mantidos por até um ano de tratamento, com uma taxa de sobrevida de 97%²⁶.

Estes resultados suportam o uso de riociguat como um tratamento a longo prazo para os pacientes com doença tromboembólica crônica recorrente/inoperáveis ou persistente. Por este motivo, o riociguat foi a primeira droga aprovada, por agências internacionais, para o tratamento de pacientes com HPTEC nessas condições e encontra-se em avaliação para aprovação no Brasil.

Posição atual e indicações do tratamento medicamentoso segundo as diretrizes internacionais

Em vista do exposto, as evidências sugerem um papel para o emprego de drogas específicas para HP em casos selecionados de HPTEC, quais sejam aqueles considerados inoperáveis por uma equipe multidisciplinar experiente e em pacientes com hipertensão pulmonar persistente após a TEAP¹⁵⁻¹⁷. Entretanto, deve-se enfatizar que o procedimento cirúrgico é o tratamento de escolha para a doença. Tendo em vista o potencial de cura oferecido pela TEAP, as últimas recomendações mundiais para o diagnóstico e tratamento da HPTEC reconhecem que a decisão quanto à indicação cirúrgica constitui passo crítico e dependente da experiência da equipe. Desta forma, casos considerados a princípio inoperáveis devem ser reavaliados em outro centro de referência em HP, de maneira a garantir a melhor opção terapêutica para o caso. Uma vez que a cirurgia seja descartada, o tratamento medicamentoso pode ser empregado. Não há evidências de que o uso destes medicamentos traga algum benefício para pacientes com indicação cirúrgica de TEAP ou como tratamento durante o período de espera para transplante pulmonar ("ponte para o transplante pulmonar")¹³. Embora os outros medicamentos venham sendo utilizados há algum tempo, atualmente o riociguat é a única droga aprovada para o tratamento da HPTEC na Europa e América do Norte. Ao tempo desta publicação, o riociguat aguarda a aprovação pelos agentes regulatórios do Brasil.

Referências

1. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92–9.
2. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. The American Association for Thoracic Surgery; 2011 Mar;141(3):702–10.
3. Berger G, Azzam ZS, Hardak E, Tavor Y, Yigla M. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Can We Be Certain ? *IMAJ*. 2011;13(2):106–10.
4. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary Vascular Lesions Occurring in Patients With Chronic Major Vessel Thromboembolic Pulmonary Hypertension *. *Chest*. 1993;103:685–92.
5. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension ? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000;15:440–8.
6. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2010 Mar;19(115):59–63.
7. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Intern J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Dec;154 Suppl(October):S54–60.
8. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary Endarterectomy : Recent Changes in a Single Institution ' s Experience of More Than 2 , 700 Patients. *Ann Thorac Surg*. Elsevier Inc.; 2012;94(1):97–103.
9. Pengo V, Lensinq A, Prins M, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257–64.
10. Hooper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006 Apr 25;113(16):2011–20.
11. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle P, Schonauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haem*. 2005;93(3):512–6.
12. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wrabec K. Prognostic Factors in Medically Treated Patients With Chronic Pulmonary Embolism *. *Chest*. 2001;119:818–23.

13. Riedel M. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *CHEST J*. 1982 Feb 1;81(2):151.
14. Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD, Toshner MR, Sheares KK, Hughes RJ, et al. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2007;62(7):617–22.
15. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris P a, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1122–7.
16. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Haddad Si Ali R, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Hear Lung Transp*. 2007;26(4):357–62.
17. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haem*. 2007;5(3):483–9.
18. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers H, Welte T, et al. Bosentan therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2005;128(4):2363–7.
19. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Kleptko W, et al. Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Chest*. 2005;128(4):2599–603.
20. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2006 Jul;28(1):138–43.
21. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):922–7.
22. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322–9.
23. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008 Aug;134(2):229–36.
24. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani H a, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology Foundation*; 2008 Dec 16;52(25):2127–34.
25. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
26. Simonneau G, D'Armini AM, Hossein-Ardeschir G, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293–302.
27. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303–13.
28. Galiè N, Muller K, Scalise A-V, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314–22.