

Artigo

Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Thromboendarterectomy on Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira¹, Mário Terra Filho¹, Orival de Freitas Filho¹, Fábio Biscegli Jatene¹

Resumo

Após a tromboembolia pulmonar, cerca de 1% a 3% dos pacientes desenvolvem embolismo crônico, seguido de elevação da pressão da artéria pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar. O aumento contínuo da pressão vascular leva ao remodelamento das pequenas artérias.

Em pacientes selecionados, a tromboendarterectomia pulmonar é o procedimento de escolha para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica, com redução significativa da pressão pulmonar e melhora hemodinâmica.

A morbimortalidade dessa cirurgia vem diminuindo progressivamente, especialmente nos centros com maior número de procedimentos. A melhora da qualidade de vida é evidente e grande parte dos pacientes retorna às suas atividades habituais.

Descritores: Hipertensão pulmonar. Embolia pulmonar. Artéria pulmonar/cirurgia.

Abstract

After pulmonary embolism, 1% to 3% of these patients develop a chronic embolism, with elevated pulmonary artery pressure and increased pulmonary vascular resistance. The continuous elevated pressure leads to the remodeling of the small arteries.

In selected patients, pulmonary thromboendarterectomy is the procedure of choice for the treatment of thromboembolic pulmonary hypertension, with significant reduction in pulmonary pressure and hemodynamic improvement.

The morbidity and mortality of this surgery has been decreasing steadily, especially in centers with larger numbers of procedures. The improvement in quality of life is evident and most patients return to their usual activities.

Keywords: Hypertension, pulmonary. Pulmonary embolism. Pulmonary artery/surgery.

1 - Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil
Endereço para correspondência: Fábio Biscegli Jatene. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 – 5º andar, bloco 2, sala 5 – Cerqueira Cesar - CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2661-5318.
E-mail: fabiojatene@incor.usp.br

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) secundária a tromboembolismo crônico (HPTC) é uma condição clínica causada por único ou vários episódios de tromboembolismo pulmonar, com consequente obstrução ou obliteração do leito vascular. Com a evolução, o trombo se transforma em um tecido organizado, aderido à parede da artéria, com redução do leito do vaso e aumento da resistência vascular pulmonar, levando a HP e progressiva falência do ventrículo direito (*cor pulmonale*)¹. O desenvolvimento de alterações microvasculares, causando arteriopatia pulmonar hipertensiva, é importante fator de progressão da doença⁽¹⁾. De acordo com estudos em autópsia, a incidência de HPTC é de 0,5% a 1%, após um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo⁽²⁾. Entretanto, dados epidemiológicos prospectivos demonstram incidência de HPTC sintomática de 1%, no sexto mês, 3,1%, no primeiro ano, e 3,8%, no final do segundo ano, após episódio agudo de tromboembolismo pulmonar⁽³⁾.

A HPTC corresponde ao grupo 4 da Classificação Internacional de Hipertensão Pulmonar (Dana Point, 2008). Sua real incidência é subestimada pela falta de diagnóstico em muitos casos. Os sintomas são inespecíficos e a doença possui apresentação variável. Além disso, um estudo demonstrou ausência de sintomas prévios de tromboembolismo pulmonar agudo em 63% dos pacientes com HPTC⁽²⁾.

Fisiopatologia

Define-se, como HP, a pressão arterial pulmonar média (PAPm) superior a 25 mmHg, no repouso, ou 30 mmHg, durante exercício, obtida por medida direta, por cateterismo cardíaco direito⁽⁴⁾. A taxa de mortalidade é próxima a 30%, em cinco anos, para PAPm superior a 30 mmHg, aumentando para 70%, em cinco anos, para PAPm superior a 40 mmHg e para 90%, quando a PAPm é superior a 50 mmHg^(1,4).

A razão pela qual alguns pacientes após episódio de tromboembolismo pulmonar apresentam resolução incompleta do trombo, com organização do mesmo, ainda não está determinada. A identificação de defeito na atividade fibrinolítica é rara, sendo mais comum a presença de anticorpo antifosfolípide e anticorpo anticardiolipina positivos em 10% a 20% dos pacientes com tromboembolismo crônico⁽⁵⁾. Outras alterações hematológicas que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de HPTC são: presença de Fator V de Leiden, deficiência de proteína S ou C, presença de protrombina mutante, deficiência de antitrombina III e níveis elevados de homocisteína sérica (hiperhomocisteinemia).

O estudo de Wartski et al.⁽⁶⁾ demonstrou que, em 157 pacientes que sobreviveram a um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo, após uso de trombolítico endovenoso, 104 (66%) apresentavam defeito residu-

al de perfusão, após três meses do evento, e destes 13 (8,2%) pacientes mantinham obstrução vascular superior a 50% na cintilografia de perfusão pulmonar.

Considerando-se o grande número de pacientes que mantêm algum grau de obstrução vascular após episódio tromboembólico, não é claro porque apenas uma pequena proporção desses indivíduos desenvolve HP e quais os fatores que determinam a progressão de sua doença. Embora o grau de obstrução vascular tenha papel central, outros fatores parecem colaborar com o desenvolvimento da HP: o efeito vasoconstritor circulante (elevação dos níveis séricos de endotelina, diminuição da atividade da fosfodiesterase com diminuição da produção de óxido nítrico), eventos imunomediados, predisposição genética e desenvolvimento de arteriopatia pulmonar hipertensiva distal⁽⁷⁾. A teoria clássica para o desenvolvimento da HPTC, conhecida como hipótese embólica^(8,9), implica que essa condição se inicia após único ou recorrentes episódios de embolia pulmonar, provenientes de locais de trombose venosa. A falência na resolução desses êmbolos leva à obstrução segmentar do fluxo arterial pulmonar, com aumento da tensão na parede dos vasos das áreas não ocluídas, causando HP progressiva, secundária ao remodelamento das pequenas artérias e arteríolas pulmonares.

Entre o evento tromboembólico e o início dos sintomas de HP podem se passar meses a anos, período chamado de fase de "lua de mel", no qual o paciente permanece, quase sempre, assintomático. O diagnóstico de HP tromboembólica, geralmente, é feito quando os níveis pressóricos já estão elevados, com resistência vascular pulmonar (RVP) superior a 600 dynas.s.cm⁻⁵⁽²⁾. A fisiopatologia da progressão da HP, neste período, permanece inexplicada. Acredita-se que, em alguns pacientes, a piora dos sintomas e da hemodinâmica esteja relacionada com eventos embólicos recorrentes ou à formação de trombose *in situ* nos grandes ramos da artéria pulmonar. Essa hipótese é suportada pelo estudo de Moser & Bloor⁽⁷⁾, que utilizou biópsia pulmonar realizada durante tromboendarterectomia, revelando alterações na microvasculatura similares àquelas encontradas em pacientes com HP idiopática, nos leitos vasculares distais, em áreas com e sem obstrução vascular central.

Outras evidências de remodelamento vascular distal, em pacientes com HPTC incluem: pouca relação entre o grau de obstrução vascular central e o grau de HP, progressão do nível de HP sem evidência de tromboembolismo recorrente, manutenção de áreas de maior resistência vascular e HP persistente, em até 10% dos casos, após a retirada cirúrgica dos trombos (tromboendarterectomia)⁽¹⁰⁾.

Cerca de 75% dos óbitos, até o terceiro mês de pós-operatório, e 50%, após esse período, estão relacionados com HP persistente, fazendo desta a principal cau-

sa de mortalidade pós-tromboendarterectomia^(4,11).

Em seu estudo, Peacock et al.⁽⁸⁾ mostraram que ocorre boa evolução clínica pós-operatória em pacientes com obstrução vascular central, proporcional ao acometimento hemodinâmico, sendo o inverso indicativo de pior evolução após a cirurgia, corroborando o que já havia sido demonstrado no trabalho de Darteville et al.⁽¹⁰⁾

No intuito de quantificar o grau de obstrução central e periférica, por meio da técnica de oclusão da artéria pulmonar, durante estudo hemodinâmico pré-operatório, Kim et al.⁽¹²⁾ propuseram um método de dividir a RVP em um componente correspondente a grandes artérias (padrão *upstream*) e um de pequenas artérias (padrão *downstream*). Uma relação de *upstream* inferior a 60% corresponde a um aumento de 15% nas complicações pós-operatórias, incluindo maior risco de morte e de persistência da HP.

Em pacientes com HPTC, a morfologia dos vasos não obstruídos, submetidos ao elevado regime pressórico, é semelhante à dos indivíduos com HP idiopática, sugerindo um mecanismo fisiopatológico comum⁽¹³⁾.

Diagnóstico

O principal sintoma da HPTC é a dispneia, graduada em classes funcionais, I a IV, de acordo com a *New York Heart Association* – modificada para HP. Dor precordial aos esforços, tontura e pré-síncope podem ocorrer, relacionadas com a redução do débito cardíaco de alguns pacientes.

Sinais de cor *pulmonale*, tais como edema de membros inferiores, hepatoesplenomegalia, ascite e estase jugular, podem estar presentes, refletindo a falência do ventrículo direito.

A angiotomografia de tórax é o exame mais utilizado no diagnóstico de tromboembolia pulmonar crônica, identificada pela presença de falhas de enchimento excêntricas, aumento do calibre do tronco pulmonar e seus ramos e por perfusão em mosaico no parênquima pulmonar. Apresenta boa resolução até ramos subsegmentares.

A cintilografia de inalação/perfusão pulmonar, apesar de baixa resolução anatômica, pode ajudar no diagnóstico diferencial de HPTC.

A ecocardiografia com doppler é o principal exame para o diagnóstico da presença de HP. Apesar de ser um método dependente do operador, não é invasivo, sem riscos para o paciente e de fácil realização (Figura 1).

A arteriografia pulmonar digital, com cortes panorâmico e seletivos, é o padrão-ouro para diagnóstico de doenças embólicas e possibilita a detalhada avaliação anatômica pré-operatória (Figura 2).

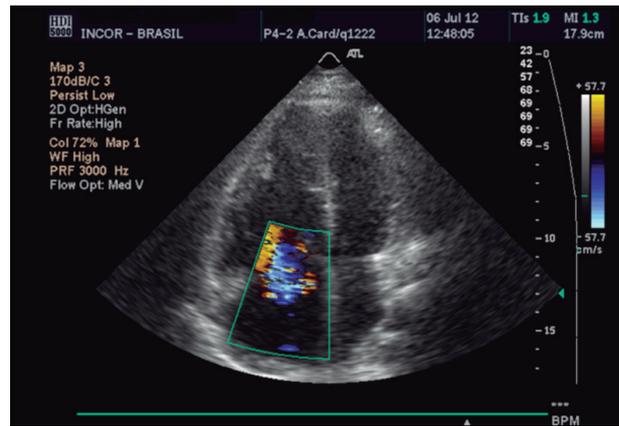


Figura 1. Ecocardiograma com Doppler, demonstrando aumento de câmaras cardíacas direitas, com destaque para insuficiência tricúspide secundária à hipertensão pulmonar.

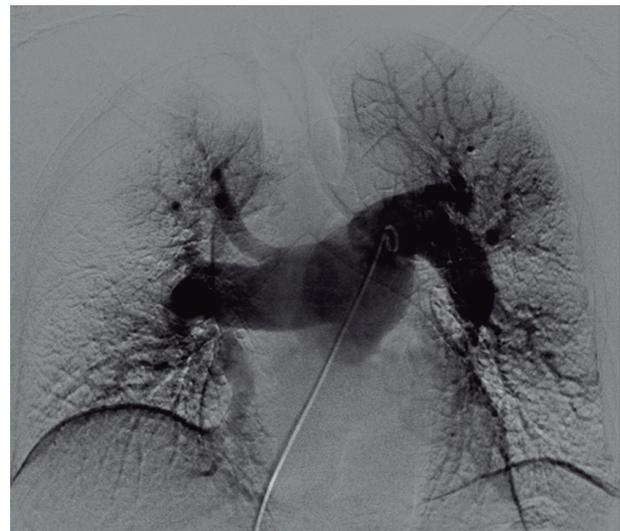


Figura 2. Arteriografia pulmonar digital demonstrando falha de perfusão de praticamente todo pulmão direito e do lobo inferior esquerdo.

Teste de Reatividade Vascular

O teste de reatividade vascular pulmonar, com uso de óxido nítrico inalado, já é bem estabelecido e utilizado, em indivíduos com HP idiopática, como método de identificação de pacientes potencialmente responsivos ao uso de bloqueadores de canal de cálcio⁽¹⁴⁾.

A avaliação da responsividade ao teste, em pacientes com HP idiopática, possui implicações terapêuticas e também prognósticas. O critério vigente considera positivo o teste em que a PAPm se reduz a níveis menores do que 40 mmHg, com redução superior a 10 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco⁽¹⁴⁾.

Em indivíduos com HP idiopática, já foi demonstrado que aqueles respondedores ao teste apresentam menor comprometimento hemodinâmico basal, quando comparados aos não-respondedores, sendo um indicio de que, nesses pacientes, é prevalente o fenômeno da vasoconstrição (reversível com vasodilatadores), em relação aos fenômenos de remodelamento. Assim, o teste hemodinâmico pode ser considerado, na prática clínica, como ferramenta para avaliação do processo de remodelamento, mesmo que de forma indireta⁽¹⁴⁾.

O cateterismo cardíaco direito é realizado por meio

de punção da veia jugular anterior direita, sob visualização por fluoroscopia, utilizando cateter de três lumens, com balão.

As pressões da artéria pulmonar mensuradas são: sistólica (PAPS), diastólica (PAPD) e média (PAPM), pressão de capilar pulmonar (PCP), medida do débito cardíaco (DC), por termodiluição, e cálculo da RVP, pela fórmula:

$$RVP = (PMAP - PCP)/DC$$

[com valores calculados em W (woods), multiplicados por oitenta, para valores em dynas.s.cm⁻⁵].

Em seguida, os pacientes inalam 40 ppm de óxido nítrico, em fluxo de oxigênio a 5 l/min, por dez minutos. Então, é realizada nova medida dos parâmetros hemodinâmicos citados acima.

Tratamento

O tratamento da HPCT é eminentemente cirúrgico. O tratamento clínico fica reservado para os casos em que há contraindicação à cirurgia ou quando os pacientes desenvolvem HP no pós-operatório.

Tratamento Cirúrgico

Para pacientes selecionados, a tromboendarterectomia pulmonar é a terapêutica de escolha, oferecendo redução da HP, aumentando a tolerância ao exercício e com melhora significativa da qualidade de vida⁽¹⁾. Não há limite de idade para esse procedimento. A maioria dos pacientes, quando indicados ao procedimento cirúrgico, apresenta RVP superior a 300 dynas.s.cm⁻⁵. Em vários centros de referência para essa cirurgia, a RVP encontrada, na média dos pacientes, encontra-se entre 700 e 1.100 dynas.s.cm⁻⁵⁽¹⁾.

Os principais critérios de indicação para tromboendarterectomia são:

- Paciente em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*;
- Tromboembolismo crônico considerado operável, pela presença de obstrução vascular predominantemente central;
- RVP igual ou superior a 300 dynas.s.cm⁻⁵ (ou 3,75 W);
- Previsão de diminuição da pressão pulmonar média, após a cirurgia, de pelo menos 50% do valor basal.

Em indivíduos, com RVP inferior a 300 dynas.s.cm⁻⁵, mas com obstrução de ramo arterial principal (com consequente exclusão pulmonar) ou com importante piora da HP ao exercício, a tromboendarterectomia pode ser indicada⁽⁴⁾.

Os principais critérios de contraindicação para tromboendarterectomia são:

- Predominância de obstrução vascular pulmonar periférica;
- RVP inferior a 300 dynas.s.cm⁻⁵ (ou 3,75W);

- Depuração plasmática de creatinina inferior a 60 ml/min, com BNP reduzido ou normal;
- Presença de neoplasia;
- Presença de insuficiência cardíaca congestiva moderada ou grave, por comprometimento ventricular esquerdo;
- Presença de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva importante.

O procedimento cirúrgico da tromboendarterectomia pulmonar consiste em esternotomia mediana, seguida por pericardiotomia longitudinal, instituição de circulação extracorpórea, sob hipotermia profunda a 15°C, com poucos períodos de parada circulatória total, não superiores a 20 minutos de duração. Durante os períodos de parada circulatória, realiza-se a retirada do trombo, no plano da endartéria, juntamente com a íntima e parte da camada média do vaso obstruído. Entre os períodos de parada circulatória, o paciente é reperfundido, por cerca de 10 minutos. Após o término do procedimento, o paciente é reaquecido a 36,5°C. Tanto o resfriamento como o reaquecimento são realizados de maneira lenta e gradual, ao redor de 60 minutos cada.

Essa operação constitui-se em uma tromboendarterectomia, onde parte da camada interna da artéria é ressecada em conjunto com o trombo organizado, sendo necessária experiência cirúrgica para identificação do correto plano de dissecação^(15,16)(Figura 3).



Figura 3. Trombo removido dos ramos das artérias pulmonares direita e esquerda durante tromboendarterectomia pulmonar bilateral. Observa-se trombo organizado, com ramificações para vasos de menor calibre, com aspecto assemelhando-se a molde do lúmen arterial.

Embora haja rápida melhora dos valores hemodinâmicos e da oxigenação, a evolução clínica, na fase pós-operatória de tromboendarterectomia, é relativamente complexa. Além da ocorrência de complicações comuns a outras cirurgias cardiotorácicas semelhantes, esses pacientes podem apresentar no decorrer da evolução outras duas complicações, com importante repercussão na troca

gasosa pulmonar: desvio de fluxo arterial e edema de reperfusão pulmonar^(15,16).

O desvio de fluxo arterial pulmonar consiste na redistribuição do fluxo sanguíneo, de segmentos arteriais previamente bem perfundidos, para áreas desobstruídas pela cirurgia. A principal hipótese é que haja desenvolvimento temporário na diferença de resistência vascular entre estes segmentos^(15,16).

Já o edema de reperfusão pulmonar consiste em aumento da permeabilidade vascular, semelhante à síndrome da angústia respiratória do adulto, limitado aos segmentos desobstruídos. Inicia-se, em até 72 horas após a cirurgia, e pode causar desde edema pulmonar moderado, com hipoxemia, até hemorragia alveolar. Quando associado ao desvio de fluxo arterial pulmonar, o edema de reperfusão causa significativa alteração na troca gasosa, uma vez que a alteração de permeabilidade vascular tende a ocorrer nas áreas com maior fluxo^(15,16).

Nos pacientes, submetidos a tromboendarterectomia, o período perioperatório, constituído pelas primeiras semanas até poucos meses, é a fase mais crítica, com maior morbi-mortalidade. Vários fatores influenciam a evolução desta fase: experiência da equipe clínica e cirúrgica, presença de comorbidades, sexo feminino e gravidade da HP do paciente, determinada pela RVP (pior se $> 1.100 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$)⁽⁴⁾ e pelo nível sérico de BNP. No trabalho de Jamieson et al.⁽⁴⁾, a avaliação de 500 pacientes consecutivos, submetidos a PTE, revelou mortalidade perioperatória de 16%, antes de 1990, 7%, no período entre 1990 e 1999, e 4% entre 1999 e 2002.

Após o terceiro mês pós-operatório, o paciente já apresenta melhora significativa do quadro clínico, com estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos, principalmente pela melhora da relação ventilação/perfusão e diminuição da pós-carga ventricular direita. Esta melhora hemodinâmica pode prosseguir até o final do primeiro ano pós-operatório⁽¹⁵⁾.

Nos pacientes que ultrapassam o período perioperatório, a mortalidade pós-tromboendarterectomia é baixa. O estudo de Condilffe et al.⁽¹⁷⁾ demonstrou mortalidade de 1% e 6%, respectivamente, em seguimento de um e três anos pós-tromboendarterectomia.

Embora a mortalidade pós-operatória, nos grandes centros, esteja na faixa de 4 a 7%^(4,10), valores de até 24% têm sido relatados, especialmente naqueles pacientes com RVP superior a $1.100 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ ⁽¹⁰⁾. A principal causa de mortalidade, no pós-operatório recente, é o edema de reperfusão e, no pós-operatório tardio, a HP residual. Entretanto, na maior parte dos pacientes operados, as pressões de artéria pulmonar e a RVP reduzem dramaticamente, com valores superiores a 70%, em média, atingindo RVP entre 200 e 350 dynas.s.cm^{-5} ⁽⁴⁾. A sobrevida em cinco anos, após tromboendarterectomia pulmonar, é de 75 a 80%⁽⁴⁾.

Tratamento Clínico

Alguns pacientes não são candidatos ao procedimento cirúrgico, por envolvimento predominante de pequenas artérias periféricas, situação que compromete o bom resultado da cirurgia^(4,10). Além disso, existem indivíduos que permanecem com valor elevado de PAPm, após a cirurgia. Nesses casos, observa-se vasculopatia secundária nas artérias periféricas, com características histológicas semelhantes às encontradas em pacientes com HP idiopática⁽⁶⁾. Nesses pacientes, medicações comumente utilizadas para HP idiopática, como citrato de sildenafil, epopostrenol, antagonistas do receptor de endotelina e riociguat podem melhorar a hemodinâmica e a tolerância ao exercício⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

No estudo de Hughes et al.⁽²¹⁾, um total de 47 pacientes, com HPTC inoperável, recebeu, por um ano, bosentana, um antagonista oral da endotelina, utilizado no tratamento da HP idiopática. Destes pacientes, oito possuíam HP residual, pós-tromboendarterectomia, enquanto 39 possuíam lesões vasculares periféricas. Após um ano, houve aumento da distância percorrida, no teste de caminhada de seis minutos, bem como melhora sustentada da classe funcional, do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar. A sobrevida deste grupo, em um ano, foi de 96%.

No estudo multicêntrico BENEFIT⁽²⁰⁾, participaram 157 pacientes, sendo que 77 receberam bosentana, durante um ano, enquanto os demais receberam placebo. Nos pacientes que utilizaram o antagonista da endotelina, houve diminuição significativa da RVP e melhora do índice cardíaco. Não houve aumento significativo na distância percorrida no teste de caminhada. Já no estudo de Seyfarth et al.⁽²²⁾, doze pacientes, com tromboembolismo pulmonar crônico inoperável, receberam bosentana por dois anos, com melhora sustentada da classe funcional, da função ventricular direita, acessada pela ecocardiografia, e aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Conclusão

A tromboendarterectomia é a principal opção terapêutica, para pacientes com HPTC, elegíveis para essa cirurgia. Após o procedimento, ocorre melhora significativa dos valores hemodinâmicos, da capacidade funcional e da sobrevida⁽²³⁾. O tratamento clínico fica reservado para pacientes com contraindicação cirúrgica ou para aqueles com HP pós-operatória significativa.

Referências

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:564-7.
2. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
4. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457-64.
5. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:568-70.
6. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med.* 2000;41:1043-8.
7. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993;103:685-92.
8. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:608-14.
9. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113(16):2011-20.
10. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23:637-48.
11. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:571-6.
12. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109:18-22.
13. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest.* 2006;130:841-6.
14. Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol.* 2005;43:143-7.
15. Rubens FD, Bourke M, Hynes M, Nicholson D, Kotrec M, Boodhwani M, et al. Surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: inclusive experiences from a national referral center. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1075-81.
16. Fedullo PF, Auger WR, Dembitsky WP. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:172-8.
17. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1122-7.
18. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128: 2363-7.
19. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:711-8.
20. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34.
21. 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.* 2006; 28:138-43.
22. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2007;74:287-92.
23. Freed DH, Thomson BM, Tsui SS, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:525-30.