

Artigo original

Elevação da pressão média na artéria pulmonar avaliada pelo ecocardiograma com Doppler no hipertireoidismo: estudo preliminar.

Increase in mean pulmonary artery pressure evaluated by echodopplercardiography in hyperthyroidism: preliminary study

Maria Lucia Elias Pires¹, Vanessa Maia Rangel², Maria do Carmo Valente de Crasto³, Denise Duprat Neves³, Esther Cytrynbaum Young¹, Ricardo Marques Dias⁴, Sonia Regina da Silva Carvalho³.

RESUMO

Introdução: os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (HAP) associada ao hipertireoidismo não estão bem estabelecidos. Foram descritos relatos de casos sugerindo uma associação entre essas doenças e alguns pesquisadores verificaram que a HAP melhorava após tratamento do hipertireoidismo. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a associação entre HAP e hipertireoidismo. **Metodologia:** estudo transversal, com 20 pacientes hipertireoides, nos quais foi estimada a medida da pressão média na artéria pulmonar (PMAP) por meio da ecodopplercardiografia transtorácica. A prevalência de HAP (PAP >35mmHg) foi calculada e foram comparadas as médias da PMAP e dos níveis séricos de tiroxina livre (T4L), pelo teste T não-pareado, entre hipertireoides com doença de Graves (bócio difuso-BD) ou bócio nodular (BN). A inter-relação entre T4L e PMAP foi testada pelo coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** a prevalência de HAP foi de 50% (10 pacientes). As médias da PMAP e do T4L entre os subgrupos de hipertireoides foram semelhantes. Houve correlação positiva entre o T4L e PMAP ($r=0,6247$, IC95% 0,2517-0,8361, $p=0,0032$). **Conclusão:** o alto percentual encontrado de HAP no hipertireoidismo e a existência de correlação entre níveis de T4L e a PMAP sugerem que o hipertireoidismo possa ser uma causa de HAP e fazer parte do seu diagnóstico diferencial. A autoimunidade presente nos pacientes com BD não parece ter interferido no agravamento da HAP; contudo, deve-se levar em consideração o pequeno tamanho amostral. Estudos adicionais são necessários para melhor compreensão dessa associação.

Descritores: hipertireoidismo, hipertensão pulmonar, ecocardiografia.

ABSTRACT

Introduction: the mechanisms responsible for the development of pulmonary arterial hypertension (HAP) associated to the hyperthyroidism (HPT) are not well established. Some cases reports have been described suggesting an association between these conditions, and some researchers had verified the improvement of the HAP after the treatment for HPT. The main objective of this work was to evaluate the existence of HAP in HPT. **Methodology:** transversal study, with 20 patients with HPT, with mean pulmonary artery (PMAP) pressure measured by transthoracic echodopplercardiography. The prevalence of HAP (PMAP \geq 35mmHg) was calculated in the sample and averages of PMAP and serum free thyroxine (T4L) were compared between patients with Graves disease (diffuse goiter-BD) and nodular goiter (BN), through unpaired t test. The interrelation between T4L and PMAP was tested by Pearson correlation. The significance level was 5%. **Results:** prevalence of HAP was 50%. The averages of PMAP and the T4L between the sub-groups of patients with hyperthyroidism had been similar. There was positive correlation between T4L and PMAP ($r=0.6247$, IC95% 0.2517-0.8361, $p=0.0032$). **Conclusion:** the high percentage of HAP found between patients with HPT and the existence of correlation between levels of T4L and PMAP suggests that HPT might be a HAP cause and should be considered into differential diagnosis. The present autoimmunity in patients with BD doesn't seem to be related with the aggravation of the HAP; however, the amostral size must be led in consideration. More studies are necessary for better understanding of this association.

Keywords: hyperthyroidism; hypertension pulmonary; echocardiography.

1. Professor de Clínica Médica-Endocrinologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

2. Médica especialista em endocrinologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

3. Professor da disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

4. Professor Titular de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Não existe conflito de interesse ou fonte de fomento para este estudo.

Endereço para correspondência: Maria Lucia Elias Pires. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia - Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, CEP 20270-004, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 (21) 2569-7610 – ramal 304, e-mail: mlpires@unirio.br

Recebido em 21/02/2006 e aceito em 29/03/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

É reconhecido de longa data que o hipertireoidismo exerce efeitos importantes no coração e no sistema cardiovascular. Diversos estudos demonstram, claramente, que as manifestações cardiovasculares destacam-se como os sinais clínicos mais evidentes no hipertireoidismo, entre elas a taquicardia sinusal, arritmias atriais, aumento do débito cardíaco, pressão de pulso aumentada e, ocasionalmente, insuficiência cardíaca.¹ Nos últimos anos, pressões elevadas na artéria pulmonar têm sido observadas em pacientes hipertireoides.²

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ser definida como um conjunto de processos patológicos, com diferentes mecanismos fisiopatológicos, resultando em níveis de pressão na artéria pulmonar (PAP) desproporcionalmente elevados, para um dado nível de fluxo sanguíneo.^{3,4}

Alguns autores consideram que as PAP sistólica, diastólica e média, em pessoas saudáveis, variam de 18mmHg a 30mmHg, de 4mmHg a 12mmHg e de 12mmHg a 16mmHg, respectivamente.⁵ Contudo, algumas variações nesses valores são encontradas na literatura: há autores que consideram a PMAP normal, em repouso, de 15mmHg^{6,7} e outros, de até 20mmHg.^{5,8-10} De um modo geral, considera-se que a PMAP, em condições fisiológicas, mantém-se entre 14 a 18mmHg, em repouso, podendo atingir 20 a 25mmHg ao nível do mar.³ Atualmente, existe consenso em torno dos valores adotados para o diagnóstico de HAP, por medida hemodinâmica. Em relação à pressão média da artéria pulmonar, define-se como HAP níveis acima de 25mmHg, em repouso, ou de 30mmHg, durante o exercício.^{2-4,11,12}

A medida da PAP tem como padrão ouro a avaliação hemodinâmica por meio de cateterismo cardíaco; contudo, o advento da técnica de ecodopplercardiografia bidimensional transtorácica permitiu a quantificação não-invasiva dos níveis estimados de PAP, além da avaliação da estrutura e da função cardíaca, justificando seu uso na investigação e no acompanhamento de pacientes com HAP.^{3-5,13}

A associação entre hipertireoidismo e HAP foi, inicialmente, revelada em relatos de casos clínicos,¹⁴⁻²⁰ o que sugeriu a sua inclusão como fator de risco para a HAP.¹³ Mais recentemente, na Terceira Conferência Mundial sobre Hipertensão Pulmonar, realizada em 2003, em Veneza (Itália), as tireoidopatias foram classificadas como doenças associadas à HAP.⁴

Considerando a demanda significativa de pacientes com hipertireoidismo no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, e a detecção de casos de hipertensão arterial pulmonar diagnosticados pelo ecocardiograma com doppler transtorácico, resolvemos realizar esta investigação, com objetivo de verificar a frequência de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com hipertireoidismo

e estudar a inter-relação entre a medida não invasiva da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e os níveis de tiroxina livre (T4L).

METODOLOGIA

Foram selecionados de forma consecutiva, para um estudo transversal, pacientes com hipertireoidismo, atendidos no serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG-UNIRIO), durante o ano de 2004.

Critérios de inclusão: pacientes com T4L acima do limite superior da normalidade pelo método e TSH suprimido (hipertireoidismo primário), em tratamento com antitireoideanos ou não, e que concordassem, por escrito, em participar da pesquisa.

Critérios de exclusão: casos com doenças associadas que elevassem a pressão na artéria pulmonar tais como valvulopatias, colagenoses, vasculites, doenças neurovasculares, hipertensão portal, síndrome de imunodeficiência adquirida (aids), insuficiência cardíaca direita ou esquerda, comunicação interatrial ou tromboembolismo pulmonar, doença veno-oclusiva pulmonar (congenita ou adquirida), doença pulmonar obstrutiva crônica, *cor pulmonale*, doença hepática e anemia crônica. Também foram excluídos da avaliação aqueles em que a curva do fluxo na artéria pulmonar obtida foi insatisfatória; quando a frequência cardíaca encontrava-se menor que 60 ou maior que 100 batimentos por minuto e na presença de arritmia cardíaca.

O ecocardiograma bidimensional com doppler transtorácico foi realizado para medida da PMAP, sempre pelo mesmo examinador, por meio da análise da curva do fluxo da artéria pulmonar. O aparelho utilizado foi o ecocardiograma HP, transdutor de 2,5mHertz, e a medida feita com os indivíduos em repouso e em semidecúbito lateral esquerdo. A estimativa da PMAP foi obtida a partir do tempo de aceleração (TA), aplicando-se a fórmula de Mahan - $79 - (0,45 \times TA)$.²¹ Esta é calculada a partir do tempo de aceleração do fluxo sistólico direito, na ausência de estenose pulmonar, e depende do débito e da frequência cardíaca.

A HAP foi diagnosticada quando a PMAP estimada foi maior ou igual a 35mmHg, o que corresponde a um tempo de aceleração <100ms, tempo este que apresenta, segundo Dabestani et al, sensibilidade de 78% e especificidade de 100% para detectar HAP.²²

A avaliação tiroideana foi realizada por meio de exame clínico e da dosagem de T4L e do TSH pelo método de quimioluminescência (kit- Immunolite® Free T4, Kit- Immunolite® Third Generation TSH), com valores de referência para o T4L de 0,8 a 1,9ng/dL e para o TSH de 0,4 a 4,0uU/ml.

Na análise estatística foram calculadas as frequências para as variáveis nominais e para as contínuas, a média, o desvio-padrão e a amplitude. O teste t não pareado (paramétrico), bicaudal, comparou os níveis de

T4L e de PMAP nos dois subgrupos de hipertireoides: pacientes com doença de Graves (bócio difuso-BD) ou bócio nodular (BN). Na análise das variáveis possivelmente inter-relacionadas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (teste paramétrico). A significância estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$. Os dados foram analisados por meio do *software* GraphPad Instat®, versão 3.01, San Diego, CA, USA.

RESULTADOS

Foram selecionados para o estudo 26 pacientes, sendo seis excluídos por não obterem uma boa curva do fluxo na artéria pulmonar. Dentre os 20 estudados, 18 (90%) eram do sexo feminino, 11 brancos (55%), 4 negros (20%) e 5 pardos (25%), sendo 2 tabagistas. Com relação ao hipertireoidismo, 14 (70%) tinham bócio difuso (BD) e 6 (30%) bócio nodular (BN). A estatística descritiva das variáveis contínuas está apresentada na tabela 1.

Tabela 1 - Análise descritiva da amostra (20 casos)

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	42,35	12,95	19	64
Tempo de doença (meses)	32,55	16,83	12	72
Frequência Cardíaca (bpm)	85,6	11,82	60	100
T4 livre (ng/dL)	4,48	2,68	2	13,7
PMAP (mmHg)	36,05	9,41	20	56

Todas aceitam a distribuição normal.

Em 10 dos 20 indivíduos estudados, observamos valores de PMAP igual ou superior a 35mmHg, sendo que em sete (35%) os valores estimados foram superiores a 40mmHg. Quando constatados graus mais acentuados de HAP, estes foram corroborados com outros achados, tais como hipertrofia ventricular direita e aumento atrial direito.

A comparação entre os níveis de PMAP e de T4L nos subgrupos BD & BN estão apresentados na tabela 2. Pode-se observar que não existem diferenças significativas entre os dois subgrupos.

Tabela 2 - Comparação da pressão média na artéria pulmonar e do T4 livre nos subgrupos de hipertireoides (BD&BN)

	PMAP (mmHg)		T4 livre (ng/dL)	
	Média	DP	Média	DP
Bócio Nodular (N=6)	35	4,8	5,55	4,22
Bócio Difuso (N=14)	36,6	8,69	4,01	1,7
	$p = 0,7535$		$p = 0,2503$	

Para testar se os níveis de T4L interferiram no comportamento da PMAP foi aplicado o teste de coeficiente de correlação de Pearson que mostrou uma correlação positiva e significativa entre T4L e PMAP ($r=0,6247$, IC95% de 0,2517 a 0,8361, $p=0,0032$), demonstrando que a tireotoxicose contribui para o aumento da PMAP. A equação de regressão entre PMAP e T4L encontra-se na figura 1, sendo o coeficiente de determinação (r^2) calculado de 0,3902.

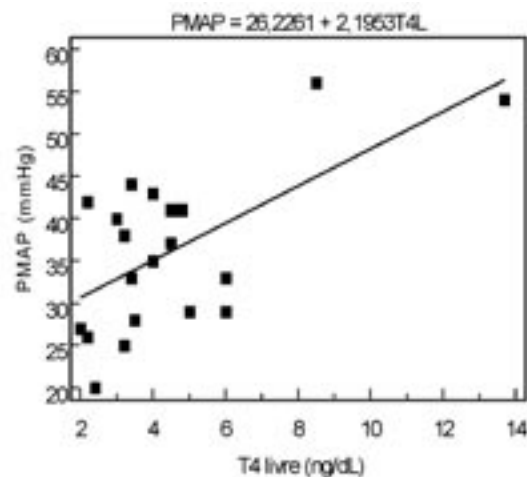


Figura 1 - Correlação entre pressão média na artéria pulmonar e o T4 livre.

DISCUSSÃO

A HAP (quando $PMAP > 25$ mmHg, em repouso, ou > 30 mmHg, durante exercício) está presente quando a pressão na artéria pulmonar aumenta a níveis inadequados em relação ao débito cardíaco. Uma vez presente, ela é auto perpetuante. A HAP acarreta anormalidades estruturais secundárias nos vasos pulmonares, incluindo hipertrofia da camada íntima endotelial, formação de trombos e conseqüentemente estreitamento do leito arterial pulmonar.¹² Neste sentido, o diagnóstico precoce poderá evitar maiores danos.

A hipertensão pulmonar secundária é classicamente descrita como sendo causada por cardiopatia de câmaras esquerdas, valvopatias à esquerda, cardiopatia congênita, pneumopatias e/ou hipoxemia, incluindo os distúrbios respiratórios do sono e tromboembolismo pulmonar crônico. É também referida como associada a doenças vasculares do colágeno, aids, hipertensão porto-pulmonar, drogas e toxinas, entre outras. Mais recentemente, na Terceira Conferência Mundial sobre Hipertensão Pulmonar, realizada em 2003, em Veneza (Itália), as tireoidopatias também foram classificadas como doenças associadas a HAP.⁴

O ecocardiograma com doppler é um método não invasivo, de baixo custo, amplamente disponível, reprodutível e que apresenta uma boa correlação com as medidas invasivas da PAP. Chan et al²³ compararam o cateterismo cardíaco com três métodos ecocardiográficos utilizados para predição da pressão arterial pulmonar (1- pressão sistólica da artéria pulmonar, por regurgitação tricúspide; 2- cálculo da pressão média da artéria pulmonar pelo tempo de aceleração do fluxo na artéria pulmonar; 3- tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo direito) e concluíram que existe uma boa correlação entre as medidas pelo cateterismo e as duas primeiras medidas ecocardiográficas. Referem que a estimativa da PMAP é satisfatória ($r=0,85$), quando esta é obtida com a frequência cardíaca na faixa de 60 a 100 batimentos por minuto. No entanto,

apesar da boa correlação destas duas estimativas da PAP, elas não se comportam de maneira previsível em relação à medida obtida por método invasivo e diferenças significativas podem ocorrer entre as medidas avaliadas por diferentes métodos.²⁴

Marvisi et al¹⁸ estudaram, por meio da ecodoppler cardiografia transtorácica, 34 pacientes hipertireoideos, com BD ou BN, divididos em dois grupos pareados: pacientes com hipertireoidismo recentemente diagnosticado, sem uso de antitireoideos (grupo 1: n=17) e aqueles com doença tratada e eutireoideos (grupo 2: n=17). Mediram a pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) e encontraram uma prevalência de 41% de HAP leve no grupo 1 (7 de 17) e nenhum caso de HAP no grupo 2 (tratados e eutireoideos), estabelecendo a relação entre hipertireoidismo descompensado e HAP.

Em nossa amostra também encontramos uma alta prevalência de HAP. Se a avaliássemos em correspondência à classificação de gravidade proposta por Galie et al¹¹, baseada em valores da PMAP aferida por meio invasivo, teríamos 20% de exames com valores estimados na faixa da normalidade, 40% (8/20) de formas leves (de 26 a 35mmHg), 40% de moderada (de 36 a 45mmHg) e 20% (2/20) de grave (>45mmHg).

Ao compararmos os dados obtidos com os de Marvisi et al¹⁸ observamos uma prevalência de HAP semelhante; entretanto, fomos capazes de reconhecer casos de HAP leve, o que pode ser explicado pelas diferentes medidas utilizadas (PMAP em nosso estudo e PSAP no outro). O refluxo tricúspede, que fornece uma confiável predição da PSAP, nem sempre é possível de ser detectado em todos os pacientes, especialmente com a forma leve, enquanto a medida estimada da PMAP é de fácil obtenção e tão confiável quanto a medida da pressão sistólica.²³ Ainda são poucos os estudos que avaliam o rendimento da ecocardiografia no diagnóstico da HAP na ausência de outras evidências clínicas da doença. Assim, o valor da medida da PAP (quer sistólica ou média) a ser considerado como indicativo da presença da doença, especialmente na fase inicial, ainda não está estabelecido.²⁴

A associação entre hipertireoidismo e HAP vem sendo descrita há algum tempo na literatura, em casos clínicos isolados,¹⁴⁻²⁰ e vários deles evidenciaram melhora da hemodinâmica intrapulmonar ou normalização da HAP com a correção da tireotoxicose, o que sugere fortemente uma relação causa e efeito entre hipertireoidismo e HAP;^{2,14,15,19,25-32} contudo, esta relação causal não está bem esclarecida.^{2,4}

Alguns mecanismos têm sido sugeridos na patogênese da HAP em pacientes com hipertireoidismo: 1) disfunção ou dano endotelial vascular pulmonar associado a autoimunidade; 2) aumento do débito cardíaco resultando em dano endotelial; 3) aumento do metabolismo de substâncias vasodilatadoras pulmonares intrínsecas; 4) estimulação do sistema nervoso simpá-

tico, causando vasoconstricção pulmonar, e aumento da resistência vascular pulmonar.^{2,19}

É descrita na literatura a associação entre HAP e doenças autoimunes, além do que a presença de anticorpos antitireoideos poderia ser um marcador de ativação imune generalizada e que, talvez, esta ativação fosse um fator de ligação entre as duas enfermidades.^{14,17,19,33}

Alguns estudos realizados em indivíduos com HAP primária encontraram uma alta prevalência de doença autoimune da tireóide (DAT). Ferris et al¹⁷ avaliaram 63 indivíduos com HAP, encontrando, em aproximadamente a metade dos pacientes estudados (n=31 - 49%), a presença concomitante de DAT. Warzynska et al,²⁰ em estudo semelhante, avaliaram 45 pacientes com HAP moderada ou grave e encontraram em 31% deles a presença de autoanticorpos tireoideos, prevalência aproximadamente 3 vezes maior que a estimada na população geral (13%). Piquilloud et al³⁰ e Virani et al¹⁹, em relatos de casos isolados, também associaram autoimunidade tireoideana e HAP. É sugerida uma susceptibilidade imunogenética comum às duas patologias; contudo, a natureza exata desta associação permanece especulativa.

Hipertireoidismo não-autoimune associado a HAP também é citado na literatura. Agraou¹⁴ e Mozo-Herrera²⁹ encontraram associação entre hipertireoidismo não-autoimune e HAP, demonstrando reversibilidade da HAP após tratamento com tireoidectomia total e normalização da função tireoideana.³¹ Este fato dá suporte à hipótese de uma etiologia não-autoimune para HAP.

Nossos resultados são concordantes com esses pesquisadores, no sentido de que não é necessária a presença de autoimunidade tireoideana para que ocorra HAP no hipertireoidismo, embora seja mais descrita a associação de HAP e DAT. A maioria dos nossos pacientes apresentava doença de Graves (70%); no entanto, quando comparamos as PMAP e os níveis de T4L entre os subgrupos (com autoimunidade presente e sem autoimunidade - BD & BN), os resultados foram semelhantes. A presença de autoimunidade tireoideana não parece influir, de forma significativa, nos níveis elevados de pressão na artéria pulmonar; contudo, devemos levar em consideração o pequeno tamanho da amostra.

Provavelmente, nos casos por nós estudados o desenvolvimento da HAP teve outros contribuintes, além do efeito direto do hormônio tireoideano no sistema vascular pulmonar, já que a correlação encontrada entre T4L e a PMAP ($r=0,6247$) foi média ($r>0,5$ e $<0,75$). Estudos com análise multivariada devem ser desenvolvidos para se verificar a importância de outros fatores envolvidos na gênese da hipertensão pulmonar em pacientes com hipertireoidismo.

Considerando-se que a HAP não se manifesta clinicamente até que a doença vascular pulmonar es-

teja avançada, o encontro de leves alterações na PAP refletirá um dano vascular difuso e extenso.¹³ Assim, é importante medir a PAP por método não invasivo, nos hipertireoideos, e monitorar seus níveis ao se tratar a doença de base. Por outro lado, casos de HAP considerados primários devem ser rastreados, sistematicamente, para avaliação de disfunção tireoideana oculta, pois a descoberta de uma tireoidopatia e, conseqüentemente, a instituição do seu tratamento, pode melhorar o prognóstico da HAP neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone - Targeting the Heart. *Endocrinology*. 2001;142(1):11-2.
- Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by (131I) treatment. *Chest* 1999;116(5):1483-5.
- Barreto SSM, Gazzana MB. Hipertensão Pulmonar: relato de 6 casos e atualização do tema. *J Pneumol* 2000;26(6):321-36.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar 2005. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005;31(supl.2):S1-8.
- Sbano JCN; Tsutsui JM; Terra-Filho M; Mathias Junior W. Papel da ecodopplercardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar. *J Bras Pneumol* 2004;30(1):78-86.
- Guyton AC, Hall JE. Circulação pulmonar; edema pulmonar; líquido pleural. In: *Tratado de Fisiologia Médica*. 10ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.417-23.
- Matsuda M, Sekiguchi T, Sugishita Y, Kuwako K, Lida K, Ito I. Reliability of non-invasive estimates of pulmonary hypertension by pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1986;56(2):158-64.
- Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, Henry WL. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59(6):662-8.
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, Mishima M, Uematsu M, Shimazu T, Hori M and Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983;68:302-9.
- Abreu J, Bernardes L, Soares R, Ramos JM, Quininha J, Salomao S. Non-invasive evaluation of systolic pressure of the pulmonary artery in patients with tricuspid regurgitation, using Doppler echocardiography] *Rev Port Cardiol* 1990;9(3):199-203.
- Galie N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A, Magnani B. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology *Chest*. 1998;114:184-94S.
- Gaine S. Pulmonary Hypertension *JAMA* 2000;284 (24):3160-8.
- McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126(suppl 1):14-34.
- Agraou B, Tricot O, Streckler A, Bresson R, Leroy F, Langlois P, Lauwerier B, Dujardim JJ. Hyperthyroidism associated with Pulmonary Hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89(6):765-8.
- Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R. Hyperthyroidism and Pulmonary Hypertension. *J Intern Med* 1997;242(2):185-8.
- Nakchbandi IA, Inzucchi SE, Wirth JA. Primary Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *Chest* 2000;118:1224-5.
- Ferris A, Jacobs T, Widlitz A, Barst RJ, Morse JH. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease *Chest* 2001;119 (6):1980-1.
- Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello R, Bortesi ML, Guariglia A. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med* 2002;96(4):215-20.
- Virani SS, Mendoza CE, Ferreira AC, Marchena E. Graves' Disease and Pulmonary Hypertension Report of 2 Cases. *Tex Heart Inst J*. 2003;30(4):314-5.
- Wawrzynska L, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Kober J, Florczyk M, Torbicki A. Autoimmune thyroid diseases in patients with primary pulmonary hypertension. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72(1-2):19-22.
- Ok JK, Seward JB, Tajik JA. Hipertensão Pulmonar. In: *Ecocardiografia: clínica Mayo*. Rio de Janeiro: Medsi; 1997. p177-84.
- Dabestani A, Mahan GJM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, Henry WL. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987, 59(6) 662-8.
- Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(3):549-54.
- Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Du Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239-43.
- Alcazar R, Rey M, de Sequera P, Alegre R, Rovira A, Caramelo C. [The reversibility of pulmonary hypertension associated with autoimmune hyperthyroidism]. *Rev Esp Cardiol* 1995;48(2):142-4.
- Arroggia AC, Dweik RA, Rafanan AL. Primary pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2000;118(4):1224-5.
- Nduwayo L, Pop C, Heim J. [Reversible pulmonary hypertension in Basedow's disease]. *Presse Med* 2000;29(40):2216-8.
- Okada M. Pulmonary hypertension associated with refractory hypothyroidism; a case report. *J Cardiol* 2001;37(5):277-83.
- Mozo Herrera G, Fernández González MJ, Salgado Blanco J; Jimeno Carrúez A. Hyperthyroidism, jaundice, and pulmonary hypertension *An Med Interna* 2001;18(5):262-4.
- Piquilloud L, Blanc MH, Suva F, Periat M. [Primary pulmonary hypertension arterial and Basedow disease] *Rev Med Suisse Romande* 2002;122(11):545-7.
- Moraza J, Esteban C, Aburto M, Altube L, Gorordo I, Capelastegui A. [Reference figures for pulmonary artery pressures after effective treatment of Graves' disease] *Arch Bronconeumol* 2003;39(1):45-7.
- Marvisi M, Ajolfi C, Civardi G, Delsignore R. [Thyroid dysfunction and pulmonary hypertension]. *Recenti Prog Med* 2004;95(9):443-6.
- Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension *Am J Med Sci* 1999;318(5):289-92.