

Hipertensão arterial pulmonar e doenças da tireoide*

Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease

Denise Rossato Silva, Marcelo Basso Gazzana, Ângela Beatriz John,
Débora Rodrigues Siqueira, Ana Luiza Silva Maia, Sérgio Saldanha Menna Barreto

Resumo

Estudos recentes têm sugerido uma associação entre hipertensão arterial pulmonar (HAP) e tireoidopatias (hipotireoidismo e hipertireoidismo). Esta associação tem um bom prognóstico, porque o aumento na pressão da artéria pulmonar geralmente é leve e reversível com o tratamento da tireoidopatia. O mecanismo exato envolvido na patogênese desta associação não está estabelecido, e a influência direta dos hormônios da tireoide e a autoimunidade são consideradas como hipóteses. Devido à alta prevalência de doenças da tireoide em pacientes com HAP, testes de função tireoidiana devem ser considerados na investigação de todo paciente com HAP. Neste artigo de revisão, descrevemos a prevalência de HAP em pacientes com doenças da tireoide e a prevalência de tireoidopatias em pacientes com HAP, assim como destacamos os principais efeitos das doenças da tireoide no sistema respiratório. A seguir, relatamos os efeitos do tratamento destas patologias.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Doença de Graves; Hipertireoidismo; Hipotireoidismo; Hormônios tireóideos; Ecocardiografia.

Abstract

Recent studies have suggested an association between pulmonary arterial hypertension (PAH) and thyroid diseases (hypothyroidism and hyperthyroidism). This combination has a good prognosis, because the increase in the pulmonary artery pressure is usually slight and reverses after the treatment of the thyroid disease. Although the exact mechanism involved in the pathogenesis of this combination has not yet been established, it has been hypothesized that thyroid hormones and autoimmunity have a direct influence. Due to the high prevalence of thyroid disease in patients with PAH, thyroid function tests should be considered in the investigation of every patient with PAH. In this review, we describe the prevalence of PAH in patients with thyroid diseases and the prevalence of thyroid disease in patients with PAH, as well as addressing the principal effects that thyroid diseases have on the respiratory system. In addition, we report the treatment effects in patients with these diseases.

Keywords: Hypertension, pulmonary; Graves disease; Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Thyroid hormones; Echocardiography.

Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial pulmonar e aumento progressivo na resistência vascular pulmonar, levando à insuficiência ventricular direita e morte prematura.⁽¹⁾ A hipertensão pulmonar era classicamente dividida em primária (idiopática) e secundária. Entretanto, há condições dentro da categoria de HAP secundária que se assemelham a HAP primária, tanto nas características histopatológicas como também na resposta ao tratamento.

A Organização Mundial de Saúde tem oferecido periódicas classificações de HAP, sendo a atual fruto de uma reunião de consenso realizada em Veneza em 2003 (Quadro 1).⁽¹⁻³⁾ Uma nova classificação está prevista para este ano.

A pressão média da artéria pulmonar (PMAP), em condições fisiológicas e ao nível do mar, é ≤ 20 mmHg, e a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) é ≤ 30 mmHg. A HAP (grupo 1 da Classificação de Veneza; Quadro 1) é definida baseando-se em critérios hemodinâmicos:

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Sérgio Saldanha Menna Barreto. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 2101-8241. E-mail: smenna@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/6/2008. Aprovado, após revisão, em 29/9/2008.

PMAP > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg ao exercício, com pressão capilar pulmonar ou pressão do átrio esquerdo < 15 mmHg e resistência vascular pulmonar > 3 mmHg • L⁻¹ • s⁻¹ ou 240 dina • s⁻¹ • cm⁻⁵.^(2,3)

As principais alterações vasculares na HAP são vasoconstrição, remodelamento e trombose in situ. Ocorrem disfunção endotelial, que leva a um prejuízo na produção de vasodiladores, como NO e prostaciclina, e aumento na expressão de vasoconstritores e mitogênicos, como endotelina-1.⁽¹⁾

A HAP idiopática é mais comum em mulheres do que em homens (razão 1,7:1), e a média de idade ao diagnóstico é de 36 anos. O diagnóstico de muitos casos de HAP é tardio, já que os sintomas são inespecíficos e se confundem com os de outras doenças mais frequentes. A dispneia é o sintoma inicial em 90% dos pacientes. Sintomas menos comuns incluem fadiga, dor torácica, síncope, edema periférico e palpitações.⁽⁴⁾

A HAP está associada a diversas doenças, tais como hipertensão portal, hemoglobinopatias, doenças do colágeno, infecção pelo HIV, entre outras. Estudos recentes têm sugerido uma associação entre HAP e tireoidopatias (hipotireoidismo e hipertireoidismo).⁽⁶⁻²³⁾ A partir da Terceira Conferência Mundial sobre Hipertensão Pulmonar, realizada em 2003, as doenças da tireoide foram classificadas como doenças associadas à HAP.⁽²⁾ Entretanto, a natureza dessa associação não está bem estabelecida, apesar de alguns mecanismos patogênicos terem sido propostos (Quadro 2).

Neste artigo de revisão, descrevemos a prevalência de HAP em doenças da tireoide, a prevalência de tireoidopatias em pacientes com HAP e destacamos os principais efeitos das doenças da tireoide no sistema respiratório. A seguir, relatamos os efeitos do tratamento destas patologias.

Quadro 1 – Classificação clínica de hipertensão pulmonar (Veneza, 2003).^(1,2)

Grupo 1. Hipertensão arterial pulmonar
Idiopática (primária)
Familiar
Associada com: doença colágeno-vascular, <i>shunts</i> congênitos sistêmico-pulmonares, hipertensão portal, infecção pelo HIV, drogas e toxinas (anorexígenos, L-triptofano, metanfetamina, cocaína); outras: doenças da tireoide, doença de depósito de glicogênio, doença de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, distúrbios mieloproliferativos, esplenectomia.
Associada a significativo envolvimento capilar ou venoso
Doença pulmonar veno-oclusiva
Hemangiomas capilares pulmonares
Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Grupo 2. Hipertensão venosa pulmonar
Cardiopatias ventriculares ou atriais esquerdas
Cardiopatias valvulares esquerdas
Grupo 3. Hipertensão pulmonar associada à hipoxemia
DPOC
Doença intersticial pulmonar
Distúrbios respiratórios do sono
Distúrbios de hipoventilação alveolar
Exposição crônica a grandes altitudes
Anormalidades do desenvolvimento
Grupo 4. Hipertensão pulmonar devido à doença tromboembólica crônica, doença embólica ou ambas
Obstrução tromboembólica de artérias pulmonares proximais
Obstrução tromboembólica de artérias pulmonares distais
Embolia pulmonar (tumor, parasitas, corpo estranho)
Grupo 5. Miscelânea
Sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, compressão de vasos pulmonares (adenopatias, tumor, mediastinite fibrosante).

Quadro 2 – Possíveis mecanismos patogênicos envolvidos na associação entre hipertensão arterial pulmonar e doenças da tireoide.

Hipertireoidismo
Fenômeno autoimune associado a dano ou disfunção endotelial
Aumento do débito cardíaco resultando em dano endotelial
Aumento do metabolismo de substâncias vasodilatadoras intrínsecas pulmonares (prostaciclina, NO)
Diminuição do metabolismo de vasoconstritores (serotonina, endotelina-1 e tromboxano)
Estimulação do sistema nervoso simpático, causando vasoconstrição pulmonar
Hipotireoidismo
Fenômeno autoimune associado a dano ou disfunção endotelial
Reatividade vascular causada pela diminuição dos níveis de hormônio da tireoide (papel estabilizador vascular do hormônio da tireoide)
Inflamação

Prevalência de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com tireoidopatias

Em um estudo que avaliou pacientes com hipertireoidismo recentemente diagnosticado, encontrou-se uma prevalência de 35% de HAP.⁽⁹⁾ Em outro estudo, com 114 pacientes com hipertireoidismo (47 com doença de Graves e 67 com bócio multinodular), foi encontrada uma prevalência de 43% de HAP.⁽¹⁰⁾ Nesses dois estudos, a HAP era diagnosticada quando a PSAP estimada por ecocardiograma era > 30 mmHg.

Em outros estudos, o diagnóstico de HAP foi considerado quando a PSAP era maior que 35 mmHg, estimada por ecocardiograma. Em uma série de 39 pacientes consecutivos com diagnóstico recente de hipertireoidismo, foi demonstrada uma prevalência de 41% de HAP.⁽¹¹⁾ Em outro estudo,⁽¹²⁾ com 23 pacientes com hipertireoidismo (doença de Graves ou bócio multinodular tóxico), os autores encontraram uma prevalência de 65% de HAP. A prevalência de HAP em um estudo transversal⁽¹³⁾ que investigou 20 pacientes com hipertireoidismo (em tratamento com antitireoidianos ou não) foi de 50%. Em um estudo prospectivo que descreveu os achados ecocardiográficos de 75 pacientes consecutivos com hipertireoidismo, a prevalência de HAP foi de 47%.⁽¹⁴⁾ As principais características desses estudos estão descritas na Tabela 1.

Em revisão da literatura, não encontramos estudos que tenham avaliado a prevalência de HAP em pacientes com hipotireoidismo, sendo esta associação descrita apenas em relatos de casos.

Prevalência de tireoidopatias em pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Em um estudo prospectivo,⁽¹⁵⁾ 63 pacientes consecutivos com HAP (PMAP > 25 mmHg em repouso, por cateterismo cardíaco direito) foram avaliados quanto à presença de doença autoimune da tireoide (DAIT): tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e pacientes eutireóides com anticorpos antitireóides. Foi encontrada uma prevalência de 49% de DAIT nos pacientes com HAP.

Em um estudo retrospectivo,⁽⁷⁾ encontrou-se uma prevalência de 22,5% de hipotireoidismo em 41 pacientes com HAP (PMAP > 25 mmHg em repouso, por cateterismo cardíaco direito). Em outro estudo, avaliaram-se retrospectivamente 356 pacientes com HAP e 698 controles sem HAP pareados por sexo. Dos pacientes com HAP, 85 (24%) tinham tireoidopatia, assim como 107 (15%) dos controles. A maior parte dos pacientes tinha doença tireoidiana leve, predominantemente hipotireoidismo.⁽¹⁶⁾ As principais características desses estudos estão descritas na Tabela 1.

Efeitos do hipertireoidismo e do hipotireoidismo no sistema respiratório

Os distúrbios cardíacos da tireotoxicose podem afetar os pulmões de duas maneiras: insuficiência cardíaca de alto débito ou dilatação da artéria pulmonar, possivelmente acompanhada por HAP. Elevações de grau leve da pressão da artéria pulmonar em repouso são comuns na

Tabela 1 – Principais características dos estudos que avaliaram a prevalência de hipertensão arterial pulmonar em tireoidopatias e a prevalência de doenças da tireoide em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Autor principal	Ano	Pacientes, n	Definição de HAP (ecocardiograma)	Prevalência de HAP
Marvisi M ⁽⁹⁾	2002	17	PSAP > 30 mmHg	35%
Mercé J ⁽¹¹⁾	2005	39	PSAP > 35 mmHg	41%
Marvisi M ⁽¹⁰⁾	2006	114	PSAP > 30 mmHg	43%
Armigliato M ⁽¹²⁾	2006	23	PSAP > 35 mmHg	65%
Pires MLE ⁽¹³⁾	2006	20	PSAP > 35 mmHg	50%
Siu CW ⁽¹⁴⁾	2007	75	PSAP > 35 mmHg	47%
Autor principal	Ano	Pacientes, n	Definição de HAP (cateterismo)	Prevalência de tireoidopatia
Cumock AL ⁽⁷⁾	1999	41	PMAP > 25 mmHg	22,5% hipotireoidismo
Chu JW ⁽¹⁵⁾	2002	63	PMAP > 25 mmHg	49% DAIT
Li JH ⁽¹⁶⁾	2007	356	PMAP > 25 mmHg ^a	24% hipotireoidismo

HAP: hipertensão arterial pulmonar; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; e DAIT: doença autoimune da tireoide. ^aNeste estudo, 65% dos pacientes realizaram cateterismo cardíaco direito. Nos demais, a PMAP foi estimada por ecocardiograma.

tireotóxicose, e a pressão frequentemente se eleva significativamente durante o exercício. No entanto, o potencial para HAP grave atribuível somente à tireotóxicose não está claro.⁽⁵⁾ Os casos descritos são relacionados principalmente com hipertireoidismo de etiologia autoimune (doença de Graves).

Os possíveis mecanismos patogênicos sugeridos para a associação entre HAP e doença de Graves são os seguintes: fenômeno autoimune associado com dano ou disfunção endotelial; aumento do débito cardíaco, resultando em dano endotelial; e aumento do metabolismo de substâncias vasodilatadoras intrínsecas pulmonares.⁽⁶⁾

Por outro lado, o hipotireoidismo é associado com distúrbios respiratórios como hipoventilação e hipóxia, que podem piorar a HAP coexistente. A disfunção da tireoide tem sido ligada à reatividade vascular, um fenômeno que pode preceder a HAP. O fenômeno de Raynaud, que é visto em pacientes com HAP idiopática, também ocorre no hipotireoidismo e pode melhorar com a suplementação de hormônio da tireoide.⁽⁷⁾ Sabe-se também que existe uma associação de HAP e de hipotireoidismo com diversas doenças autoimunes, o que levanta a hipótese de um mecanismo fisiopatológico autoimune em comum.⁽⁸⁾

Mutações no *bone morphogenetic protein receptor, type 2* (BMPR2, receptor tipo 2 da proteína morfogenética do osso) têm sido relacionadas em pacientes com HAP idiopática. Em um estudo realizado para determinar a frequência dessas mutações, todos os 5 pacientes

que apresentaram mutações BMPR2, curiosamente, tinham doença da tireoide. Destes, 4 tinham tireoidite, e 1 apresentava hiperplasia folicular. Estudos adicionais são necessários para confirmar a associação entre doença da tireoide e mutações no BMPR2, assim como para determinar os possíveis mecanismos associados.⁽²³⁾

Efeito do tratamento da tireoidopatia sobre a hipertensão arterial pulmonar

Em 1997, um estudo⁽¹⁷⁾ descreveu 4 casos de hipertireoidismo e HAP concomitante. Destes, 3 tinham doença de Graves, e 1 apresentava bócio multinodular tóxico. A PSAP média pré-tratamento foi de 40 ± 11 mmHg. Os pacientes foram tratados com iodo radioativo e/ou tiamidas. Após o tratamento, o ecocardiograma foi repetido (com intervalos que variaram de 1 a 6 meses), e ocorreu uma diminuição da PSAP, em todos os pacientes, para uma média de 25 ± 6 mmHg. Apesar de ter sido sugerida uma relação patogênica autoimune entre HAP e doenças da tireoide, em um dos casos relatados, o paciente não tinha anticorpos antitireoidianos elevados. Assim, outro possível mecanismo aventado seria a influência direta dos hormônios da tireoide na vasculatura pulmonar. Diversos outros relatos de casos sugeriram a associação de HAP e doença de Graves, sempre com diminuição e muitas vezes normalização dos níveis de PSAP (medida por ecocardiograma e/ou cateterismo cardíaco direito) com o tratamento da tireoidopatia.^(6,18-22)

Um estudo observacional⁽⁹⁾ avaliou 34 pacientes com hipertireoidismo; 20 dos quais tinham diagnóstico de doença de Graves, e 14 tinham bócio nodular. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com diagnóstico recente de hipertireoidismo, sem tratamento (grupo 1; 17 pacientes) e aqueles eutireóides em tratamento com metimazol (grupo 2; 17 pacientes). Além disso, havia um grupo controle (grupo 3; 17 pacientes), com indivíduos hígidos. A HAP leve estava presente em 35% dos pacientes do grupo 1 (média da PSAP de $28,88 \pm 6,41$ mmHg) e em nenhum paciente dos outros dois grupos. Também foi encontrada uma forte correlação negativa ($r = -0,82$) entre os níveis de *thyroid-stimulating hormone* (TSH, hormônio estimulante da tireoide) e a PSAP e correlação positiva ($r = 0,85$) entre o valor de tiroxina e a PSAP nos pacientes com hipertireoidismo sem tratamento.

Os mesmos autores, em outro estudo,⁽¹⁰⁾ avaliaram o papel do metimazol na regulação da resistência vascular pulmonar nos pacientes com hipertireoidismo e HAP. Foram estudados 114 pacientes. Estes foram divididos em dois grupos: aqueles tratados com metimazol (grupo 1A) e aqueles tratados com tireoidectomia parcial (grupo 1B), com seguimento durante 120 dias. O grupo 1A apresentou uma queda da PSAP de $34,3 \pm 3,2$ mmHg para $29,2 \pm 3,3$ mmHg após 15 dias de tratamento e o grupo 1B, de $34,3 \pm 3,0$ mmHg para $34,1 \pm 2,9$ mmHg ($p < 0,001$), evidenciando que pacientes tratados com metimazol apresentaram uma queda mais rápida nos níveis de PSAP. Estudos prévios já demonstraram que essa droga pode regular a produção de *N(G)-nitro-L-arginine methyl ester* (L-NAME), um análogo de arginina, produzindo uma inibição aguda da síntese de NO, além de apresentar propriedades vasoativas relacionadas à vasculatura pulmonar e sistêmica.

A elevação dos níveis de ácido úrico sérico já foi demonstrada em pacientes com hipertireoidismo, assim como naqueles com HAP.⁽²⁴⁾ Neste último caso, pensa-se que o aumento desses níveis deve-se ao tecido pulmonar isquêmico e/ou à isquemia do ventrículo direito. Já no caso dos pacientes hipertireóides, isso ocorre devido ao aumento da produção do ácido úrico, que supera a sua depuração. Em um estudo,⁽²⁴⁾ relatou-se que os níveis de PSAP e de ácido úrico foram significativamente maiores nos pacientes

com hipertireoidismo (PSAP > 30 mmHg em 44%) do que nos controles, diminuindo também significativamente após o tratamento. Entretanto, não se obteve correlação entre os valores de PSAP e de ácido úrico.

Possíveis efeitos do tratamento da hipertensão arterial pulmonar sobre a tireoide

Na HAP, ocorre o aumento da liberação do vasoconstritor tromboxano A₂ e diminuição da liberação de prostaciclina (prostaglandina I₂; PGI₂).⁽²⁵⁾ Infusões intravenosas contínuas de prostaciclina (epoprostenol) e o análogo da prostaciclina (iloprost) inalatório são usados no tratamento da HAP.⁽²⁾ Provas de função da tireoide foram solicitadas em um estudo com 78 crianças e 134 adultos com HAP.⁽²⁶⁾ Dos 134 adultos, 26 tinham doença da tireoide (hipertireoidismo e hipotireoidismo), e 20 desses pacientes estavam em tratamento com PGI₂. Desses, 11 pacientes desenvolveram disfunção da tireoide após o início do tratamento com PGI₂. Em 36% dos casos, houve o desenvolvimento de tireotoxicose, levantando a possibilidade de que o tratamento com PGI₂ possa ser um gatilho para o desenvolvimento de tireotoxicose. Estudos mais antigos já haviam demonstrado uma diminuição dos receptores de PGI₂ e uma diminuição da produção de AMPc na tireoide de pacientes com doença de Graves, o que pode indicar um importante papel da PGI₂ na modulação da função tireoidiana.^(27,28) Os níveis de 6-ceto-PGF₁, um metabólito da PGI₂, estão elevados na doença de Graves, correlacionando-se com os valores de triiodotironina e tiroxina e diminuindo após o tratamento com drogas antitireoidianas.⁽²⁹⁾ Além disso, um estudo demonstrou que a PGI₂ estimula a secreção de TSH.⁽³⁰⁾

A NO sintase, enzima responsável pela formação de NO, é uma potente substância vasodilatadora derivada do endotélio. A HAP está associada com a diminuição desta enzima.⁽³¹⁾ A administração de L-arginina, substrato da NO sintase, aumenta a produção de NO e tem sido usada no tratamento da HAP. O NO também pode ter um papel nas alterações vasculares observadas nas disfunções da tireoide.⁽³²⁾ A NO sintase está presente nas células foliculares e endoteliais da tireoide humana. A produção de

NO está diminuída em pacientes com hipertireoidismo.⁽³³⁾

O sildenafil, um inibidor da 5-fosfodiesterase, desenvolvido inicialmente para o tratamento da disfunção erétil, tem sido usado no tratamento da HAP devido às suas propriedades vasodilatadoras.⁽²⁾ Um estudo recente em ratos mostrou que o hipotireoidismo ou a tireoidectomia causavam depleção do fator de relaxamento derivado do endotélio e que as ações do sildenafil na função erétil só são possíveis na presença de níveis adequados de hormônios da tireoide.⁽³⁴⁾

A endotelina-1 é um potente peptídeo vasoconstritor derivado do endotélio, com importantes propriedades mitogênicas. A HAP está associada com o aumento da expressão de endotelina-1 nas células vasculares endoteliais.⁽³⁵⁾ O bosentan, um antagonista do receptor da endotelina-1, é usado no tratamento da HAP.⁽²⁾ Um estudo em ratos mostrou que o estado eutireóideo é necessário para a manutenção de concentrações fisiológicas de endotelina-1 no pulmão. Entretanto, nesse estudo, tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo foram associados com a redução nos níveis plasmáticos de endotelina-1.⁽³⁶⁾

Conclusão

Os dados disponíveis na literatura médica até o momento indicam a presença de uma associação frequente entre HAP e doenças da tireoide. Uma porcentagem significativa dos pacientes com HAP (entre 35% e 65%, de acordo com os estudos disponíveis) têm disfunção da tireoide coexistente. O aumento na PSAP geralmente é reversível com o tratamento da tireoidopatia. O mecanismo exato envolvido na patogênese desta associação não está estabelecido, sendo necessários estudos adicionais. A avaliação da função da tireoide deve ser considerada na investigação de todo paciente com HAP.

Referências

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1655-65.
- Rubin LJ; American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):4S-6S.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 2):S1-S31.
- Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2003;361(9368):1533-44.
- Ingbar DH. The pulmonary system in thyrotoxicosis. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 340-350.
- Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by (131)I treatment. *Chest*. 1999;116(5):1483-5.
- 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.
- Badesch DB, Wynne KM, Bonvallet S, Voelkel NF, Ridgway C, Groves BM. Hypothyroidism and primary pulmonary hypertension: an autoimmune pathogenetic link? *Ann Intern Med*. 1993;119(1):44-6.
- Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello R, Bortesi ML, Guariglia A. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2002;96(4):215-20.
- Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*. 2006;17(4):267-271.
- Mercé J, Ferrás S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simón I, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med*. 2005;118(2):126-31.
- Armigliato M, Paolini R, Aggio S, Zamboni S, Galasso MP, Zonzin P, et al. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology*. 2006;57(5):600-6.
- Pires ML, Rangel VM, Crasto MC, Neves DD, Young EC, Dias RM, et al. Elevação da pressão média na artéria pulmonar avaliada pelo ecocardiograma com Doppler no hipertireoidismo: estudo preliminar. *Pulmão RJ*. 2006;15(1):24-28.
- Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AW, Lau CP, Tse HF. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1736-42.
- Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;122(5):1668-73.
- Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007;132(3):793-7.
- Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med*. 1997;242(2):185-8.
- Virani SS, Mendoza CE, Ferreira AC, de Marchena E. Graves' disease and pulmonary hypertension: report of 2 cases. *Tex Heart Inst J*. 2003;30(4):314-5.
- Moraza J, Esteban C, Aburto M, Altube L, Gorordo I, Capelastegui A. Reference figures for pulmonary artery pressures after effective treatment of Graves' disease [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(1):45-7.
- Ma RC, Cheng AY, So WY, Hui DS, Tong PC, Chow CC. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. *Am J Med*. 2005;118(8):927-8.
- Soroush-Yari A, Burstein S, Hoo GW, Santiago SM. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. *Respiration*. 2005;72(1):90-4.

22. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev*. 2004;12(6):299-305.
23. Roberts KE, Barst RJ, McElroy JJ, Widlitz A, Chada K, Knowles JA, et al. Bone morphogenetic protein receptor 2 mutations in adults and children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: association with thyroid disease. *Chest*. 2005;128(6 Suppl):S618.
24. Yazar A, Döven O, Atis S, Gen R, Pata C, Yazar EE, et al. Systolic pulmonary artery pressure and serum uric acid levels in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Res*. 2003;34(1):35-40.
25. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension [abstract]. *N Engl J Med*. 1992;327(2):70-5.
26. Ferris AM, Morse JH, Jacobs T, Rosenzweig EB, Aranoff GS, Barst RJ. Thyroid disease and pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients treated with prostacyclin [abstract]. *Circulation*. 2000;102(18 Suppl II):426.
27. Virgolini I, Hermann M, Sinzinger H. Decrease of the prostaglandin I₂ binding capacity in thyroids from patients with Graves' disease [abstract]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1989;37(2):121-8.
28. Virgolini I, Weiss K, Hermann M, Sinzinger H, Höfer R. Loss of high-affinity prostacyclin binding sites in patients with Basedow's disease [Article in German] [abstract]. *Nuklearmedizin*. 1989;28(1):17-20.
29. Kazama Y, Kanemaru Y, Noguchi T, Onaya T. Circulating prostacyclin and thromboxane in patients with Graves' disease [abstract]. *Prostaglandins Leukot Med*. 1987;26(1):75-84.
30. Hedge GA, Wright KC, Judd A. Factors modulating the secretion of thyrotropin and other hormones of the thyroid axis. *Environ Health Perspect*. 1981;38:57-63.
31. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(4):214-21.
32. Ortega J, Vila JM, Mauricio MD, Segarra G, Medina P, Martínez-León JB, et al. Nitric oxide mediates abnormal responsiveness of thyroid arteries in methimazole-treated patients. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):551-6.
33. Torondel B, Vila JM, Segarra G, Lluch P, Medina P, Martínez-León J, et al. Endothelium-dependent responses in human isolated thyroid arteries from donors. *Endocrinol*. 2004;181(3):379-84.
34. Amadi K, Sabo MA, Sagay AS. Thyroid hormone: the modulator of erectile function in the rabbit [abstract]. *Niger J Physiol Sci*. 2006;21(1-2):83-9.
35. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1732-9.
36. Lam HC, Wang JP, Lee JK, Ho LT, Han TM, Lu CC, et al. Tissue contents of endothelin vary according to thyroid hormone status in rat [abstract]. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(Suppl 8):S299-S302.

Sobre os autores

Denise Rossato Silva

Médica Pneumologista. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Marcelo Basso Gazzana

Médico Assistente. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Ângela Beatriz John

Médica Assistente. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Débora Rodrigues Siqueira

Médica Endocrinologista. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Ana Luíza Silva Maia

Professora Associada. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Sérgio Saldanha Menna Barreto

Professor Titular. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.