

# Hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita secundária ao hipertireoidismo. Relato de caso\*

## *Pulmonary hypertension and right heart failure associated with hyperthyroidism. Case report*

Denise Prado Momesso<sup>1,2</sup>, Bianca Ayres Puppim<sup>1,2</sup>, Wagner Martignoni de Figueiredo<sup>1</sup>, Roberto Baptista de Figueiredo<sup>1</sup>, Marcus Vinicius Leitão de Souza<sup>2</sup>

\*Recebido do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Clínica Médica "C", 7ª Enfermaria. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O hipertireoidismo é considerado uma causa rara de hipertensão arterial pulmonar isolada. Evidências recentes, entretanto, sugerem ser esta associação frequente, porém subdiagnosticada. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de hipertensão arterial pulmonar (HP) isolada, com falência ventricular direita, secundária ao hipertireoidismo, reversível após o restabelecimento do estado eutireoideo.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 60 anos, previamente hígida, apresentando dispneia aos esforços, emagrecimento, palpitações, ascite e congestão periférica de início há um ano. As avaliações clínicas e os exames complementares evidenciaram HP (pressão arterial sistólica pulmonar = 60-65 mmHg), falência ventricular direita com hipertensão porta supra-hepática e fibrilação atrial. Foram afastadas inicialmente as principais causas secundárias de HP, incluindo cardiopatias esquerdas, pneumopatias, eventos tromboembólicos, colagenoses, drogas, toxinas e doenças infecciosas. Hipertireoidismo foi diagnosticado e iniciado tratamento com propiltiouracil. Após restabelecimento do eutireoidismo, houve importante melhora clínica, com redução gradual e significativa da pressão arterial pulmonar e resolução da congestão periférica. Após um ano de acompanhamento, foi realizado um novo ecocardiograma com a paciente em eutireoidismo que demonstrou recuperação da função cardíaca direita e pressão arterial pulmonar = 37 mmHg, tendo ocorrido reversão do quadro de HP.

**CONCLUSÃO:** A descrição deste caso e a revisão da literatura visam salientar que a associação entre HP e hipertireoidismo é frequente e potencialmente reversível. Dessa forma, a avaliação da função tireoideana deveria ser incluída rotineiramente na investigação inicial dos casos de hipertensão pulmonar.

**Descritores:** Hipertensão pulmonar, Hipertireoidismo, Insuficiência cardíaca direita.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Hyperthyroidism is considered a rare cause of isolated pulmonary arterial hypertension. However, recent data suggests that it may be a frequent finding in thyrotoxicosis, normally under diagnosed. The aim of this study was to describe a case of pulmonary hypertension and right heart failure secondary to hyperthyroidism, reversible after euthyroidism achievement.

**CASE REPORT:** A 60 years-old female patient presented with exertion dyspnea, weight lost, palpitations, ascites and peripheral edema for one year. Clinical evaluation demonstrated atrial fibrillation and pulmonary hypertension (pulmonary arterial pressure of 60-65 mmHg), with right heart failure and supra-hepatic portal hypertension. Initial work up for the common secondary causes of pulmonary hypertension was negative, including causes of left heart disease, pulmonary disorders, thromboembolic events, collagen vascular disease, drugs, toxins and infectious diseases. Hyperthyroidism was diagnosed and propylthiouracil was initiated. After euthyroid state was achieved, there was a significant progressive reduction of pulmonary arterial pressure and clinical resolution peripheral edema. After one year of follow-up, an echocardiography was performed with the patient in euthyroidism and demonstrated resolution of right heart failure and pulmonary arterial pressure of 37 mmHg, with resolution of pulmonary hypertension.

**CONCLUSION:** This case report and literature review gave further evidence that the association of pulmonary hypertension and hyperthyroidism is frequent and potentially reversible. Thus, thyroid function should be routinely evaluated in the initial investigation of all pulmonary hypertension cases.

**Keywords:** Hyperthyroidism, Pulmonary hypertension, Right heart failure.

1. Médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
2. Médico do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE). Serviço de Endocrinologia. Rio de Janeiro, Brasil

Apresentado em 27 de janeiro de 2010  
Aceito para publicação em 31 de maio de 2010

Endereço para correspondência:  
Dra. Denise Prado Momesso  
Rua Eduardo Guinle, 20/904 - Botafogo  
22260-090 Rio de Janeiro, RJ.  
E-mail: dmomesso@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial pulmonar (HP) é uma condição grave, caracterizada por pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 35 mmHg, quando estimada por ecocardiograma transtorácico (40 mmHg para alguns). Sua principal consequência hemodinâmica é a sobrecarga ventricular direita, com possível evolução gradual para disfunção cardíaca direita. O quadro clínico, bastante variável, está relacionado com o estágio da doença e compreende desde sintomas inespecíficos até a presença de sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia relacionada aos esforços é o sintoma mais frequente e precoce<sup>1-5</sup>.

A HP é, geralmente, secundária a doenças cardíacas esquerdas, pneumopatias ou eventos tromboembólicos, podendo, também, ocorrer como forma primária (idiopática ou familiar) devido a alterações intrínsecas na vasculatura pulmonar. Em 2003, foi proposta a Classificação de Veneza, que teve como base as principais causas de HP, e que visava facilitar seu diagnóstico fisiopatológico (Quadro 1)<sup>1,4</sup>. Na prática clínica, o algoritmo diagnóstico inicial envolve a investigação das principais causas secundárias, sempre considerando a classificação de Veneza. Sendo negativa esta pesquisa etiológica pode-se considerar diagnóstico de HP primária, ou proceder à investigação de causas secundárias mais raras. HP primária apresenta um prognóstico sombrio e o seu tratamento continua sendo um grande desafio clínico<sup>1-5</sup>. Dessa forma, sempre devem ser afastadas possíveis causas reversíveis de HP.

Quadro 1 – Classificação clínica de hipertensão pulmonar (Veneza 2003)

Grupo 1 – Hipertensão arterial pulmonar
Idiopática
Familiar
Associada a condições clínicas:
• Principais: colagenoses, hipertensão porta, vírus da imunodeficiência humana, drogas e toxinas
• Outras: inclui doenças da tireoide
Associado com envolvimento venoso ou capilar: doença pulmonar veno-oclusiva; hemangiomas capilares
Hipertensão pulmonar persistente do neonato
Grupo 2 – Hipertensão pulmonar associada à cardiopatia esquerda
Disfunção atrial ou ventricular esquerda
Valvopatias esquerdas
Cardiopatias congênitas
Grupo 3 – Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares e/ou hipoxemia
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doenças intersticiais
Distúrbios obstrutivos do sono
Desordens com hipoventilação alveolar
Exposição crônica a altas altitudes
Grupo 4 – Hipertensão pulmonar secundária a eventos tromboembólicos
Tromboembolismo arterial pulmonar crônico
Embolia pulmonar não trombótica (tumor, parasitas, corpo estranho)
Grupo 5 – Miscelânea
Sarcoidose; compressão vascular pulmonar por adenopatias; mediatinites fibrosantes; tumor; entre outros processos.

Recentemente, alguns casos de HP, considerados inicialmente como primários ou idiopáticos, foram identificados como secundários à hiperfunção da tireoide. O hipertireoidismo é classificado como causa rara de HP isolada, não associada à cardiopatia esquerda. Entretanto, a associação entre hipertireoidismo e hipertensão pulmonar isolada vem sendo reconhecida com mais frequência<sup>6</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso hipertensão pulmonar e falência ventricular direita secundária ao hipertireoidismo, reversível após o restabelecimento do eutireoidismo.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 60 anos, 62 kg, índice de massa corpórea (IMC) de 26,3 kg/m<sup>2</sup>, admitida com quadro clínico, iniciado havia um ano, de dispneia progressiva aos esforços, fadiga, emagrecimento, palpitações, ascite e edema nos membros inferiores, sem ortopneia, dispneia paroxística noturna ou outras queixas cardiovasculares ou respiratórias. Previamente hígida, não relatava uso de álcool, tabaco ou medicamento algum, nem apresentava história familiar de cardiopatias ou tireopatias.

Apresentava-se afebril, com tremor fino nas extremidades superiores, pulso irregular (72 bpm), pressão arterial de 130 x 70 mmHg. Tireoide palpável, tópica, móvel à deglutição, aumentada duas vezes, irregular e firme. Não foram identificadas alterações oftalmológicas. Foram observados hiperfoneses do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca e sinais de falência ventricular direita, com turgência jugular patológica; sopro de insuficiência tricúspide e ventrículo direito palpável. A ausculta respiratória era limpa, sem sinais de congestão pulmonar. Havia ascite, hepatomegalia e edema dos membros inferiores, bilateral e simétrico.

Avaliação laboratorial (Tabela 1) evidenciava função renal, leucograma, eletrólitos e transaminases normais; aumentos discretos da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transferase; hipoalbuminemia; anemia normocrômica normocítica sugestiva de doença crônica; plaquetopenia; velocidade de hemossedimentação aumentada. Hipertireoidismo foi diagnosticado com T4 livre = 3,9 ng/dL (VR 0,8 - 1,8 ng/dL); TSH < 0,1 mUI/mL (VR 0,45- 4,2 mUI/L) e anti-TPO = 600 UI/mL (VR até 34 UI/mL). Paracetese diagnóstica revelou gradiente de albumina sérico-líquido ascítico de 1,3, sugestivo de hipertensão porta. Eletrocardiograma mostrava fibrilação atrial (FA).

Ecocardiograma transtorácico sugeria hipertensão arterial sistólica pulmonar, com PSAP estimada em 60-65 mmHg, acompanhada de aumento das cavidades direitas, disfunção moderada do ventrículo direito e importante regurgitação tricúspide, cavidades esquerdas de dimensões normais, com função de ventrículo esquerdo preservado e fração de ejeção fisiológica (64%). Ultrassonografia (US) abdominal evidenciou hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, veias hepáticas dilatadas e sistema porta de calibre aumentado (13,6 mm). A US da tireoide demonstrou glândula aumentada, heterogênea, com pequenas formações nodulares esparsas.

Foram definidos, como diagnósticos, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, hipertensão porta supra-hepática, hipertireoidismo e fibrilação atrial (FA). Investigação diagnóstica inicial (Tabela 3) afastou as principais causas secundárias de HP,

Tabela 1 – Exames laboratoriais na admissão

Glicemia: 87 mg/dL	TGO: 19 U/l	Hemoglobina: 8,7 g/dL
Creatinina: 0,9 mg/dL	TGP: 6 U/l	Hematócrito: 24,3 %
Ureia: 51 mg/dL	FA: 302 U/l	VGM: 84 fl
Potássio: 4,5 mEq/L	Gama-GT: 88 U/l	HCM: 28,2 pg
Sódio: 138 mEq/L	BT: 1,46 mg/dL	Leucócitos: 5600 /µL
Magnésio: 2,3 mEq/L	BD: 0,63 mg/dL	Plaquetas: 125.000 /mm <sup>3</sup>
Cloro: 107 mEq/L	TAP: 75%	Ferritina: 166 ng/mL
Proteínas: 6,6 g/dL	INR: 1,1	TIBIC: 289 µg/dL
Albumina: 3,0 g/dL	VHS: 92 mm/h	Ferro: 70 µg/dL

TGO = transaminase oxalacética (VR: até 32 U/l); TGP = transaminase pirúvica (VR: até 33 U/l); FA = fosfatase alcalina (VR: 45- 129 U/l); gama-GT: gama-glutí transferase (VR: até 38 U/l); BT = bilirrubina total (VR: 0,2- 1,9 mg/dL); BD = bilirrubina direta (VR: até 0,3 mg/dL); TAP = tempo de ativação de protrombina; VHS = velocidade de hemossedimentação; VGM = volume globular médio (VR: 80- 100 fl); HCM = hemoglobina corpuscular média (VR: 26- 34 pg); TIBIC = capacidade total de ligação de ferro (VR: 250- 360 µg/dL).

Tabela 2 – Investigação diagnóstica

Exames Complementares	Resultados
Ecocardiograma transtorácico com Doppler	PSAP = 60-65 mmHg Disfunção moderada do VD Insuficiência tricúspide Função VE preservada, FEVE = 64% Sem sinais de cardiopatias congênitas Ausência de valvopatia mitral ou aórtica
US abdominal com Doppler	Fígado aumentado, homogêneo, com aumento da ecogenecidade periportal e perivascular. Veias supra-hepáticas dilatadas. Sistema porta de calibre aumentado (13,6 mm) Baço aumentado, homogêneo. Ascite volumosa.
Radiografia e TC de tórax	Sem alterações no parênquima pulmonar
Angiotomografia de tórax	Sem sinais de tromboembolismo pulmonar
Prova de função pulmonar	Sem sinais de distúrbios respiratórios obstructivos ou restritivos
Oximetria de pulso noturna	Ausência de hipoxemia noturna
Marcadores séricos de autoimunidade e de outras doenças	FAN: não reativo FR < 20 UI/mL Anti-DNA: não reativo Anti-músculo liso: não reativo Ceruloplasmina sérica: normal
Sorologias	HIV: não reativo Sorologias para hepatite B e C negativas Sorologia para esquistossomose negativa
Retossigmoidoscopia e biópsia retal	Exame normal Pesquisa de ovos do <i>Schistosoma mansoni</i> negativa em 6 fragmentos de biópsia retal

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada; FAN = fator antinuclear; FR = fator reumatoide (VR: até 29 UI/ml); ANCA = anticorpo anti-citoplasmático; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 4 – Acompanhamento

	No Diagnóstico	Após um Ano de Tratamento com Anti-tireoidiano
Função tireoideiana	Hipertireoidismo T4L: 3,9 ng/dL TSH: 0,01 mUI/L	Eutireoidismo T4L: 1,34 ng/dL TSH: 1,09 mUI/L
Ecocardiograma transtorácico com Doppler	PSAP = 60-65 mmHg Disfunção moderada de VD Importante regurgitação tricúspide FEVE = 64%	PSAP = 37 mmHg Função de VD preservada Insuficiência tricúspide leve FEVE = 79%

T4L = fração livre da tiroxina (VR 0,8- 1,8 ng/dL); TSH = hormônio estimulante da tireóide (VR 0,45- 4,2 mUI/L); PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar (VR < 25 mmHg); VD = ventrículo direito; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

sendo, então, considerada a hipótese de HP secundária ao hipertireoidismo.

Com o uso de propiltiouracil, diurético e anticoagulante oral, ocorreu melhora clínica progressiva e redução da congestão sistêmica. Após dois meses, a paciente mantinha-se assintomática e em eutireoidismo. Exame evolutivo, passados 12 meses, demonstrou melhora dos parâmetros ecocardiográficos, com diminuição da PSAP (35 mmHg) e melhora significativa da função ventricular direita (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

Manifestações cardiovasculares são comuns na tireotoxicose<sup>7,8</sup>. Estima-se que cerca de 6% dos pacientes com hipertireoidismo apresentem inicialmente insuficiência cardíaca clínica, sendo que destes, 25% apresentam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE)<sup>9</sup>. A prevalência de disfunção diastólica de VE em estudos ecocardiográficos pode atingir até 100% dos pacientes em hipertireoidismo<sup>10</sup>. Em relação a disfunção cardíaca direita, esta pode estar presente nos hipertireoideos descompensados com insuficiência cardíaca congestiva ou com insuficiência cardíaca de alto débito e disfunção diastólica de VE. No entanto, a apresentação de insuficiência cardíaca direita isolada com função de VE preservada é extremamente rara, especialmente como a manifestação clínica principal<sup>7,8,11</sup>.

O hipertireoidismo também pode afetar a circulação pulmonar, seja por meio de disfunção esquerda, com insuficiência cardíaca congestiva; ou por meio de alterações na vasculatura pulmonar, com hipertensão arterial pulmonar, sobrecarga hemodinâmica do ventrículo direito e insuficiência cardíaca direita isolada, como no caso relatado.

O presente caso de HP cursou com falência ventricular direita, hipertensão porta supra-hepática e congestão periférica em paciente previamente hígida. Excluídas as principais causas de HP secundária, aventou-se a possibilidade de HP primária. Paralelamente, diante da idade da paciente e da fibrilação atrial, foi analisada e confirmada a hipótese de hipertireoidismo. O tratamento com anti-tireoidiano provocou melhora clínica gradual, sem que, concomitantemente, houvesse sido introduzida qualquer forma de terapêutica com ação específica na HP. A importante resposta clínica ao tratamento da tireotoxicose, nesta paciente, reforçou a

possibilidade de que o excesso de hormônios tireoidianos seria o principal fator envolvido da HP.

O reconhecimento de hiperfunção da tireóide cursando com hipertensão pulmonar isolada, disfunção de VD e insuficiência tricúspide funcional, tem sido cada vez mais freqüente desde 1980, momento em que se descreveu, pioneiramente, esta associação como achado de necropsia<sup>11</sup>. Embora descrita em ambos os sexos e em qualquer faixa etária, tem sido mais comum nas mulheres com média de idade ao redor dos 49 anos<sup>11,13-20</sup>. De extrema relevância é a reversibilidade das anormalidades cardiovasculares após o controle do hipertireoidismo<sup>11,12-20</sup>, situação já bem documentada, inclusive, por cateterização de artéria pulmonar, tanto em adultos como em crianças. Os relatos de melhora clínica ocorrem independentemente do tipo de tratamento escolhido para restabelecimento do eutireoidismo, havendo relatos tanto com o uso de fármacos anti-tireoidianos<sup>11,13,14,19,21</sup>, quanto com radioiodoterapia<sup>13,22</sup>, ou cirurgia<sup>16,18</sup>.

Estudos prospectivos, realizados com o objetivo de estimar a prevalência de HP isolada em indivíduos com elevação de hormônios tireoidianos recém diagnosticada, sem sintomas cardiovasculares, detectaram prevalência estimada de HP isolada entre 41% a 65%, ao ecocardiograma, em pacientes com função ventricular esquerda preservada<sup>18,24,27,28</sup>. Insuficiência tricúspide foi encontrada em 13% dos casos, sendo a idade avançada e a presença de FA preditores do seu desenvolvimento<sup>24,28</sup>. Acompanhamento evolutivo revelou reversão destas alterações hemodinâmicas após tratamento da tireotoxicose<sup>18,24,27,28</sup>.

A base fisiopatológica permanece desconhecida. Foi sugerido um mecanismo autoimune como causa de disfunção endotelial vascular pulmonar, hipótese decorrente do reconhecimento de prevalência estimada em 49% de doença auto-imune da tireóide em pacientes com HP, aí incluídas a doença de Graves, a tireoidite de Hashimoto e a presença de auto-anticorpos anti-tireoidianos séricos<sup>23</sup>. Entretanto, HP também tem sido descrita em casos de bócio multinodular sem presença auto-anticorpos. De fato, Siu e col.<sup>24</sup> relataram hipertensão pulmonar em 47% de seus pacientes, 60% dos quais com bócio multinodular tóxico e apenas 40% com anti-TPO positivo. A proposta fisiopatológica para os casos não imunes seria que o excesso hormônios tireoidianos ocasionaria alterações na vasculatura pulmonar através dos possíveis mecanismos: aumento do débito cardíaco com lesão endotelial secundária; redução de substâncias vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico) e elevação dos vasoconstritores pulmonares intrínsecos (serotonina, tromboxano); redução do efeito colinérgico na artéria pulmonar, ocasionando vasoconstrição<sup>25,26</sup>.

No presente caso, a paciente foi submetida a uma investigação diagnóstica extensa para afastar todas as causas secundárias de HP, mesmo com diagnóstico estabelecido de hipertireoidismo, o que demanda tempo e implica em alto custo. Após revisão sistemática da literatura, entendeu-se que, sendo o hipertireoidismo de fácil diagnóstico e a sua associação com HP freqüente, seria prudente incluir a função tireoidiana no algoritmo diagnóstico inicial de HP. A investigação de outras causas secundárias de HP poderia ficar reservada apenas para os casos em que não houvesse regressão da HP após restauração do eutireoidismo. Além disso, dados da literatura indicam que o controle do hipertireoidismo está relacionado à melhora clínica e hemodinâmica dos pacientes.

Logo, a investigação sistemática de doença tireoidiana oculta em pacientes com HP e seu rápido tratamento poderiam prevenir a progressão para falência ventricular direita.

## CONCLUSÃO

A associação entre hipertireoidismo e HP parece ser, portanto, freqüente, a sugerir que a investigação da função tireoidiana integre o algoritmo diagnóstico inicial da hipertensão pulmonar isolada, antecedendo, inclusive, propedêutica mais dispendiosa em termos de custo e de tempo. A comum reversibilidade da hipertensão arterial pulmonar e da disfunção ventricular direita relacionada à tireotoxicose respalda esta sugestão.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao Dr Felipe Hemerly Villela Pedras por sua colaboração neste caso clínico.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005;31(Supl 2):S1-S31.
2. Rubin LJ. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1Suppl):4S-6S.
3. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-47S.
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
5. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(16):1655-65.
6. Silva DR, Gazzana MB, John AB, et al. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol* 2009;35(2):179-85.
7. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992;327(2):94-8.
8. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725-35.
9. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 2007;93(4):483-7.
10. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6041-7.
11. Di Giovambattista R. Hyperthyroidism as a reversible cause of right ventricular overload and congestive heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:29.
12. Shimazaki M, Mitsuhashi T, Hasegawa K. Idiopathic pulmonary hypertension associated with hyperthyroidism--an autopsy case. *Nippon Rinsho* 1980;38(3):1783-6.
13. Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med* 1997;242(2):185-8.
14. Iranzo Vázquez D, Rius Riu F, Pizarro Lozano E, et al. Severe tricuspid insufficiency as main manifestation of hyperthyroidism. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(1):65-6.
15. Marvisi M, Brianti M, Marani G, et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med* 2002;96(4):215-20.
16. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tri-

- cuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: a case report and review of literature. *Cardiol Rev* 2004;12(6):299-305.
17. Soroush-Yari A, Burstein S, Hoo GW, et al. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. *Respiration* 2005;72(1):90-4.
  18. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med* 2006;17(4):267-71.
  19. Wasseem R, Mazen E, Walid SR. Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 2006;332(3):140-1.
  20. Ismail HM. Reversible pulmonary hypertension and isolated right-sided heart failure associated with hyperthyroidism. *J Gen Intern Med* 2007;22(1):148-50.
  21. Hegazi MO, El Sayed A, El Ghousein H. Pulmonary hypertension responding to hyperthyroidism treatment. *Respirology* 2008;13(6):923-5.
  22. 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.
  23. Chu JW, Kao PN, Faul JL, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122(5):1668-73.
  24. Siu CW, Zhang XH, Yung C, et al. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1736-42.
  25. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(6):500-9.
  26. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, et al. Pathobiology of pulmonary artery hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(6):1559-72.
  27. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, et al. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology* 2006;57(5):600-6.
  28. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005;118(2):126-31.