

Capítulo 1

Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar Diagnostic evaluation and classification of pulmonary hypertension

Resumo

Nos últimos anos, observou-se um grande avanço no conhecimento da fisiopatologia da hipertensão pulmonar, o que permitiu a identificação tanto de fatores de risco bem definidos, quanto de condições clínicas que levam ao seu desenvolvimento. Isso possibilitou ainda uma melhor classificação dos quadros de hipertensão pulmonar, baseada na investigação sistematizada desses quadros, permitindo, em última análise, o correto manuseio terapêutico. Atualmente, busca-se cada vez mais identificar as situações em que o diagnóstico precoce se torna possível, a fim de se instituir medidas terapêuticas em uma fase mais inicial da doença, evitando-se assim sua progressão.

Descritores: Hipertensão pulmonar/diagnóstico; Hipertensão pulmonar/classificação; Hipertensão pulmonar/fisiopatologia; Hipertensão pulmonar/complicações; Esquistossomose mansônica/complicações; Artéria pulmonar/patologia; Algoritmos; Medicina baseada em evidencia; Diagnóstico diferencial

Abstract

Knowledge regarding the pathophysiology of pulmonary hypertension has grown in recent years, allowing the identification of well-defined risk factors and specific clinical conditions that may lead to development of the disease. In addition, better systems of classifying pulmonary hypertension, based on systematic investigation, have also been developed, thereby facilitating the design of more efficacious therapeutic approaches. Currently, there is an ongoing search to identify clinical situations in which pulmonary hypertension can be diagnosed early, which would allow therapeutic measures to be initiated in the early stages, thereby avoiding its progression.

Keywords: Hypertension, pulmonary/diagnosis; Hypertension, pulmonary/classification; Hypertension, pulmonary/pathophysiology; Hypertension, pulmonary/complication; Schistosomiasis mansoni/complications; Pulmonary artery/pathology; Algorithms; Evidence-based medicine; Diagnosis, differential

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) compreende um conjunto de doenças que têm achados patológicos comuns, porém apresentam diferenças fisiopatológicas e prognósticas. Hemodinamicamente define-se por: pressão média de artéria pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30mmHg durante exercício, com pressão de oclusão de artéria pulmonar ou pressão de átrio esquerdo menor que 15 mmHg, medidas através de cateterismo cardíaco direito.⁽¹⁻²⁾

A hipertensão pulmonar também pode ser identificada pelo ecocardiograma, através da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar, calculada a partir da velocidade de regurgitação tricúspide e da pressão de átrio direito.

O conhecimento a respeito da HAP aumentou expressivamente nos últimos dez anos, tornando necessária a revisão de conceitos e classificações previamente estabelecidos. Na década de 1970, a hipertensão pulmonar (HP) era classificada de acordo com a histopatologia em: hipertensão pulmonar por arteriopatía, hipertensão pulmonar venosa

e hipertensão pulmonar tromboembólica.⁽³⁾

Na década de 1980, novas condições associadas à hipertensão arterial pulmonar foram identificadas, tais como: hipertensão pulmonar nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, doenças hepáticas que cursavam com hipertensão portal, doenças do tecido conjuntivo e uso de anorexígenos. Entretanto, em um grupo de pacientes não se identificava nenhum fator predisponente à HP. No consenso do American College of Chest Physicians de 1993, este grupo manteve a denominação de hipertensão pulmonar primária e as demais condições foram agrupadas como hipertensão arterial pulmonar secundária.⁽⁴⁾

Em decorrência do grande avanço que se seguiu no conhecimento sobre a HAP e com o surgimento de novas drogas para o seu tratamento, tornou-se necessária nova classificação para a HP. A classificação de 1998, de Evian (França), baseou-se nos mecanismos fisiopatológicos da HP e nos territórios vasculares predominantemente envolvidos pela doença. A divisão da HAP era feita

em cinco grupos: HAP, HP venosa, HP associada a doenças respiratórias e/ou hipoxemia, HP devida a doença trombótica e/ou embólica crônica, e HP devida a doenças que afetam diretamente a vasculatura pulmonar.^(2, 5)

Até 1998, a denominação HAP secundária englobava um grupo de doenças que compartilhavam aspectos histológicos e fisiopatológicos semelhantes, porém eram muito heterogêneas em outros aspectos. Pela classificação adotada em Evian, optou-se por substituir o termo HAP secundária por HAP relacionada a estas condições (por exemplo, HP relacionada à esclerodermia). Entretanto, manteve-se a denominação HP primária para denominar o subgrupo composto pela hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e pela hipertensão arterial pulmonar familiar.⁽⁵⁻⁶⁾

Em 2003, durante a Terceira Conferência Mundial em Hipertensão Pulmonar, realizada em Veneza (Itália), a classificação foi revisada e adquiriu o formato atualmente conhecido. As modificações mais expressivas foram: apesar de ser um termo consagrado historicamente para definir a hipertensão pulmonar de causa desconhecida, a denominação de hipertensão pulmonar primária deixou de existir, pois não fazia sentido mantê-la, já que o conceito de hipertensão pulmonar secundária havia sido abandonado; as doenças que apresentam comprometimento veno-capilar intenso, porém que também cursam com arteriopatias, foram integradas à HAP, entre elas a doença veno-oclusiva e a hemangiomatose capilar pulmonar; as outras doenças que afetam diretamente a vasculatura pulmonar passaram a ser denominadas de miscelânea; a hipertensão pulmonar venosa passou a compreender apenas as doenças ventriculares ou atriais esquerdas e as doenças valvares esquerdas. A compressão vascular extrínseca deixou de ser classificada como hipertensão pulmonar venosa e passou a integrar o grupo miscelânea⁽⁵⁻⁶⁾ (Quadro 1).

A esquistossomose ocupa lugar de destaque entre as causas de HP no Brasil, onde se estima que existam 8 a 10 milhões de indivíduos parasitados. A prevalência de cor-pulmonale varia de 1% a 5% de todos os casos infectados e é ainda maior entre os pacientes com a forma hepato-esplênica.⁽⁷⁾ Em um estudo anatomopatológico, a prevalência da forma hepato-esplênica associada à HP chegou a 7,7%⁽⁸⁾. Todavia, ainda não há um registro nacional capaz de fornecer informações

mais precisas e detalhadas sobre esta doença no nosso país.

Além da classificação da nomenclatura, também se definiu a graduação do comprometimento funcional dos pacientes com HP, para caracterizar o impacto inicial da doença nas atividades diárias dos pacientes, fazer o seguimento, tendo em vista as intervenções terapêuticas adotadas, e ainda para orientação prognóstica. Com estes objetivos adotou-se, em Evian, a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), modificada para HP⁽⁵⁻⁶⁾ (Quadro 2).

Estima-se que a incidência anual da HAPI na população geral seja em torno de um a dois casos por milhão.⁽⁹⁾ Grande parte dos dados epidemiológicos existentes foi obtida no Registro Nacional, realizado nos EUA e publicado em 1987. Esse estudo reuniu no grupo de hipertensão pulmonar primária os subgrupos: HAPI, hipertensão arterial pulmonar familiar e HAP relacionada ao uso de anorexígenos.⁽¹⁾

Considerados os três diagnósticos, a incidência é maior nas mulheres (1,7:1). Compromete predominantemente indivíduos jovens. Entre as mulheres a prevalência é maior na terceira década e entre os homens na quarta década de vida. Não há predomínio racial. Cinco por cento dos pacientes que participaram do Registro Nacional norte-americano tinham usado anorexígenos no passado e 6% tinham história familiar de hipertensão arterial pulmonar.⁽¹⁾ Mais recentemente, o caráter familiar foi relacionado a mutações no gene BMPRII.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ A sobrevida média dos pacientes, antes do surgimento e uso rotineiro das novas drogas disponíveis para tratar a HP, era de 2,8 anos após o diagnóstico.⁽¹²⁾

Houve um grande aumento da incidência de HAP na década de 1960, na Europa, e um novo surto no final da década de 1980 e início dos anos 1990, nos EUA, relacionados ao uso de supressores do apetite, marcadamente o aminorex, a fenfluramina e a dexfenfluramina. Em um estudo de caso controle, o uso dessas drogas associou-se com um risco aumentado para HAP. Outros estudos confirmam o aumento de risco de HAP relacionado ao uso de supressores de apetite e a sua intensificação após seu uso prolongado.⁽¹³⁾ A sobrevida dos pacientes que desenvolveram HAP relacionada ao uso de anorexígenos parece ser menor do que a dos com HAPI.⁽¹⁴⁾

Quadro 1 – Classificação da hipertensão pulmonar, Veneza, 2003

| |
|--|
| 1- Hipertensão arterial pulmonar |
| 1.1- Idiopática |
| 1.2- Familiar |
| 1.3- Associada a: |
| 1.3-1. Doenças vasculares do colágeno |
| 1.3-2. <i>Shunts</i> sistêmico-pulmonares congênitos |
| 1.3-3. Hipertensão portal |
| 1.3-4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana |
| 1.3-5. Drogas/toxinas |
| 1.3-6. Outras (tireoidopatias, telangectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia) |
| 1.4- Associada a acometimento capilar/venoso significativo |
| 1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva |
| 1.4-2. Hemangiomas capilar pulmonar |
| 1.5- Hipertensão persistente do recém-nascido |
| 2- Hipertensão venosa pulmonar |
| 2.1- Cardiopatia de câmaras esquerdas |
| 2.2- Valvopatias à esquerda |
| 3- Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia |
| 3.1- doença pulmonar obstrutiva crônica |
| 3.2- Pneumopatia intersticial |
| 3.3- Doenças respiratórias relacionadas ao sono |
| 3.4- Hipoventilação alveolar |
| 3.5- Exposição crônica a altas altitudes |
| 3.6- Anormalidades do desenvolvimento |
| 4- Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e/ou trombótica crônica |
| 4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais |
| 4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais |
| 4.3- Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho) |
| 5- Miscelânea |
| Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante) |

Entre as doenças do tecido conjuntivo, a prevalência da HAP isolada está marcadamente elevada na esclerose sistêmica forma limitada, antigamente conhecida como síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia).⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Os dados a respeito da prevalência da HAP na esclerodermia são bastante variáveis, chegando até 50%. Em um estudo recente, a prevalência de HAP, comprovada pela hemodinâmica, foi de 12%. Os pacientes que tinham fibrose pulmonar associada a HAP tenderam a ter pior sobrevida, quando comparados aos que não apresentavam comprometimento do parênquima pulmonar.⁽¹⁵⁾ Quando comparados com pacientes que têm HAPI, os pacientes com HAP relacionada à esclerodermia apresentam pior prognóstico e pior resposta ao tratamento.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e pacientes com hipertensão portal também apresentam maior chance de desenvolver HAP. A incidência de HAP entre os pacientes com o vírus da imunodeficiência humana é estimada em torno de 0,5%⁽¹⁷⁾ e o prognóstico melhora com a redução da carga viral.⁽¹⁸⁾ Já nos pacientes com hipertensão portal, a prevalência é de cerca de 0,6% a 2%, e entre os candidatos a transplante hepático chega a 8,5%.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA

Apresentação clínica

Os sintomas dos pacientes com hipertensão pulmonar são inespecíficos. A dispnéia relacionada aos esforços é o sintoma mais precoce e fre-

Quadro 2 - Classificação funcional da *New York Heart Association* modificada para HP/ Organização Mundial de Saúde

CLASSE I: pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE II: pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III: pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV: pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

HP: hipertensão pulmonar.

qüente. Tem caráter progressivo e reflete a incapacidade do sistema cardiovascular em aumentar o débito cardíaco no esforço. Outros sintomas que podem estar presentes são: fadiga, pré-síncope, síncope, dor torácica e palpitações. A síncope é considerada um marcador de gravidade e estes pacientes são considerados classe funcional III ou IV. A hemoptise e a rouquidão (por compressão do nervo laríngeo recorrente por ramos dilatados da artéria pulmonar) são sintomas incomuns.⁽¹⁾

Os achados do exame físico do paciente são bastante variáveis de acordo com o estágio da doença: desde um aspecto normal até a presença óbvia de sinais de insuficiência cardíaca direita (edema de membros inferiores, hiperfonese de P₂, turgência jugular, hepatomegalia).

Alguns achados ao exame físico podem contribuir para a identificação de eventual causa associada à HAP. A presença de baqueteamento digital é incomum na HAPI, sugerindo associação com cardiopatia congênita. Alterações cutâneas, telangectasias e esclerodactilia impõem a investigação de doenças do tecido conjuntivo. A hipoventilação como causa da HP deve ser investigada principalmente nas pessoas obesas ou com deformidade da caixa torácica.

Abordagem diagnóstica

Na suspeita de hipertensão pulmonar, a abordagem diagnóstica envolve a resolução de alguns aspectos fundamentais: confirmação do diagnóstico de hipertensão pulmonar; exclusão de causas associadas; e avaliação da gravidade.

A confirmação do diagnóstico usualmente se inicia com a realização de exames complementares como o eletrocardiograma e o radiograma de tórax.

No eletrocardiograma os achados sugestivos são: desvio do eixo para a direita; detecção de onda P pulmonale; bloqueio do ramo direito; relação R/S > 1 em V1; qR em V1; rSR' em V1; e alteração da repolarização ventricular nas derivações precordiais direitas. Sinais de hipertrofia ventricular direita e desvio do eixo para a direita são observados em 87% e 79% dos casos, respectivamente, nos pacientes com HAPI. Quanto maiores os níveis pressóricos na circulação arterial pulmonar, maior a sensibilidade do eletrocardiograma na detecção destes achados sugestivos.⁽¹⁾

O radiograma de tórax é um método pouco sensível, que permanece normal, principalmente nos pacientes assintomáticos. Contudo, alguns achados podem ser sugestivos de hipertensão pulmonar como aumento no diâmetro dos ramos da artéria pulmonar, abaulamento do arco médio e pobreza vascular periférica.⁽¹⁾ É também bastante útil para afastar diagnósticos secundários como doenças do parênquima pulmonar ou anormalidades da caixa torácica.

O ecocardiograma bidimensional transtorácico com doppler é o método não-invasivo mais sensível para investigação da HP, além de ser um instrumento valioso para a exclusão de causas cardíacas associadas.

A pressão sistólica da artéria pulmonar medida pelo ecocardiograma correlaciona-se positivamente

com a pressão média da artéria pulmonar, medida de forma invasiva.⁽²¹⁾ Seus valores sofrem influência da idade e do índice de massa corpórea, podendo estar elevada, sem no entanto representar HP.⁽²²⁾ Levando-se em conta os diferentes valores assumidos para se definir HP na literatura, a sensibilidade e a especificidade da pressão sistólica da artéria pulmonar, medidas pelo ecocardiograma, variam de 0,79 a 1,00 e 0,6 a 0,98, respectivamente.^(21, 23-24)

Em um estudo recente, a pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 38 mmHg, medida por cateterismo direito, correspondeu à pressão média da artéria pulmonar maior que 25 mmHg.⁽²⁵⁾ Assim, pode-se considerar valores de pressão sistólica da artéria pulmonar superiores a 35 mmHg pelo ecocardiograma como sugestivos de hipertensão pulmonar, porém faz-se necessária a confirmação através da medida invasiva.

A pressão sistólica da artéria pulmonar é estimada pelo ecocardiograma com doppler através da medida do jato de regurgitação tricúspide (TR). A equação modificada de Bernoulli [$\Delta p = 4(TR)^2$] converte esta medida de fluxo em uma estimativa de pressão. A pressão sistólica de ventrículo direito (PSVD) pode ser estimada adicionando-se a pressão de átrio direito (PAD): [PSVD = $4(TR)^2$ + PAD]. Não existe padronização da medida da pressão de átrio direito. Alguns utilizam valores entre 5 a 20 mmHg, enquanto que outros a estimam através da medida ecocardiográfica do colapso da veia cava inferior.⁽²⁶⁾

Além da medida estimada da pressão arterial pulmonar, outros achados sugestivos que corroboram o diagnóstico de hipertensão pulmonar são: aumento de câmaras direitas, insuficiência tricúspide, e movimento paradoxal do septo ventricular. Em fase mais avançada da doença pode haver diminuição da complacência do ventrículo esquerdo.

Cardiopatias congênitas, disfunção ventricular esquerda e doenças valvares também são causas de HP e podem ser identificadas pelo ecocardiograma.

Na presença de HP, de causa não identificada, sugere-se a realização de pesquisa de shunt intracardíaco através do ecocardiograma com contraste (microbolhas). A constatação de shunt intracardíaco determina a necessidade de melhor estudo anatômico através do ecocardiograma transesofágico.⁽²⁷⁾

Uma vez confirmada a hipótese de hipertensão pulmonar através do ecocardiograma, deve-se caminhar para a avaliação complementar destes doen-

tes com o intuito de se esclarecer a etiologia.

As provas de função pulmonar são também mandatórias, uma vez que podem detectar distúrbios ventilatórios associados a várias doenças pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças intersticiais) que, aliadas à hipoxemia, podem ser a causa da hipertensão pulmonar. Também permitem avaliar alguns achados comuns na hipertensão pulmonar como a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono.

A tomografia computadorizada de tórax permite a avaliação conjunta da circulação pulmonar (angiogramografia) e do parênquima. Também auxilia nos diagnósticos diferenciais com o sarcoma de artéria pulmonar, compressão extrínseca dos vasos pulmonares, mediastinite fibrosante, entre outras situações.⁽²⁸⁾ O calibre da artéria pulmonar, a relação artéria/brônquio e a presença de derrame pericárdico associam-se com a gravidade da HP.

O tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH) sempre deve ser excluído como causa de HP sem etiologia identificada. Alguns achados tomográficos sugerem este diagnóstico: aumento ventricular direito, dilatação de artérias pulmonares centrais, presença de trombos excêntricos nos ramos centrais, áreas de infarto pulmonar e padrão em mosaico. Entretanto, a ausência destes achados não exclui o diagnóstico de TEPCH.⁽²⁸⁻²⁹⁾

A cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão em pacientes com hipertensão pulmonar relacionada ao tromboembolismo pulmonar crônico geralmente mostra um ou mais segmentos com defeitos de perfusão, porém com ventilação preservada. Uma cintilografia normal torna o diagnóstico de TEPCH improvável. Em três estudos de cintilografia V/Q a sensibilidade em diferenciar HAPI e TEPCH variou de 90 a 100% e a especificidade de 94 a 100%.⁽³⁰⁻³³⁾ Apesar da cintilografia ainda ser o exame inicial de escolha para o diagnóstico de TEPCH, subestima a sua gravidade.

Alterações cintilográficas compatíveis com TEPCH podem ser observadas em outras situações, como no sarcoma de artéria pulmonar, nas vasculites de grandes vasos pulmonares, nas compressões extrínsecas e na doença veno-oclusiva.^(34,35)

A angiografia convencional deve ser realizada apenas nos casos em que a investigação inicial for inconclusiva ou ainda após o diagnóstico de TEPCH, para planejamento cirúrgico adequado.

O reconhecimento dos distúrbios de sono como

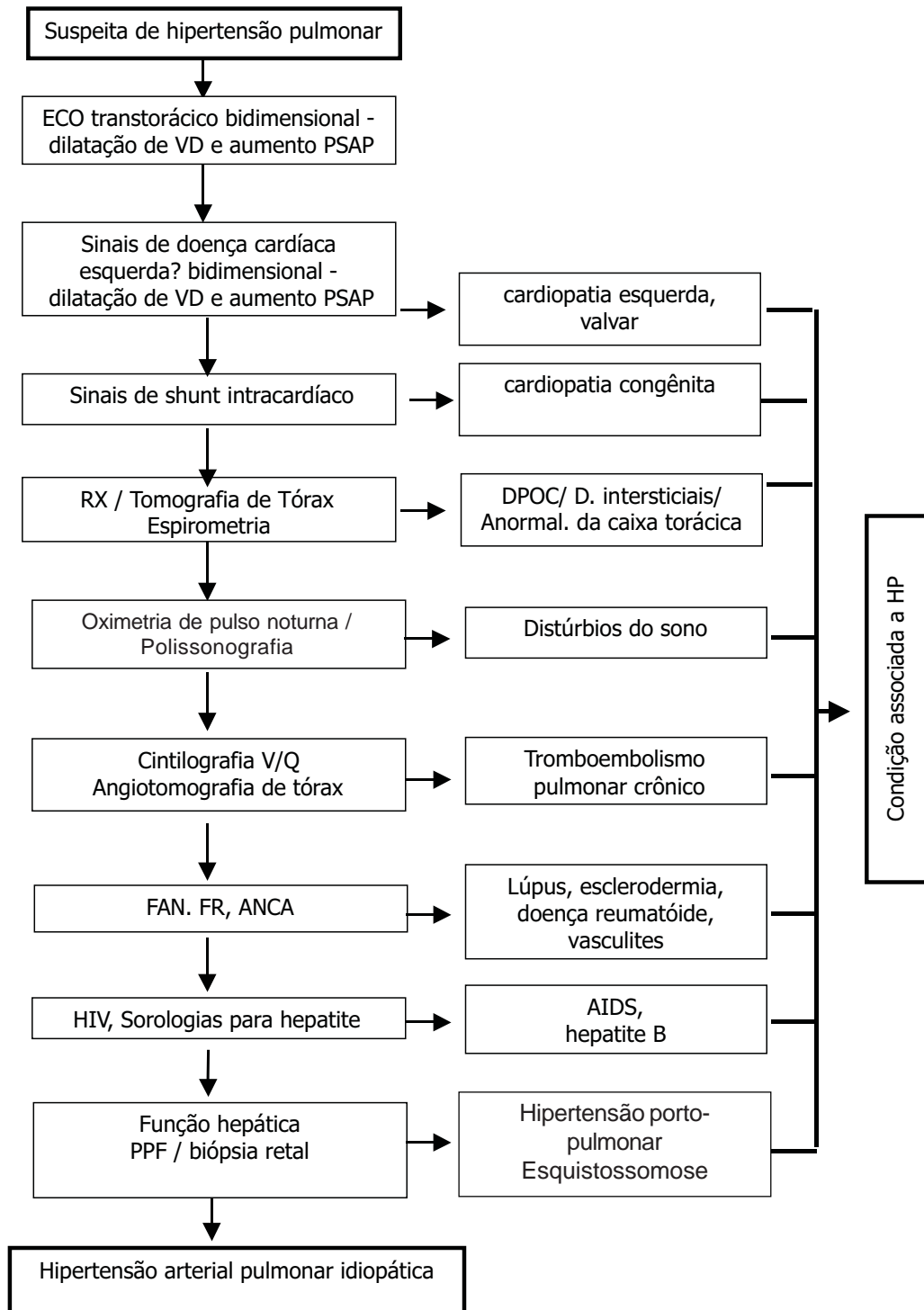


Figura 1 - Algoritmo diagnóstico nos pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar
 ECO: ecocardiograma; RX: radiograma; V/Q: ventilação e perfusão; FAN: fator antinúcleo; FR: fator reumatóide; ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; HIV: vírus da imunodeficiência humana; PPF: exame protoparasitológico de fezes; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; HP: hipertensão pulmonar.

causa possível de hipertensão pulmonar torna necessária a realização da polissonografia para a exclusão deste diagnóstico em pacientes que apresentem sintomas característicos.⁽³⁶⁾ Mais recentemente, tem-se sugerido a medida da saturação de oxigênio durante a noite como exame inicial, reservando-se a polissonografia para uma segunda etapa.

Exames laboratoriais são indicados para investigação de doenças do tecido conjuntivo (fator antinúcleo e fator reumatóide), avaliação da função tireoidiana e pesquisa do vírus da imunodeficiência humana.

Nos pacientes com epidemiologia positiva para esquistossomose, a investigação deve ser feita através da pesquisa de ovos pesados no exame protoparasitológico de fezes, biópsia de valva retal, sorologia e ultra-sonografia de abdome.

A ultra-sonografia de abdome também é importante para afastar a cirrose hepática com hipertensão portal, que caracteriza a hipertensão porto-pulmonar.

Como a avaliação complementar nestes doentes inclui vários exames, tem-se proposto um algoritmo de investigação diagnóstica nos pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, de modo que se permita um diagnóstico precoce, e acurado, porém o menos dispendioso e invasivo possível (Figura 1).

É importante ressaltar a relevância de que a avaliação diagnóstica seja feita de forma completa, a fim de permitir a correta classificação do paciente. Somente dessa forma o tratamento pode ser instituído de maneira adequada e, principalmente, baseado em evidências.

REFERÊNCIAS

- Rich SDR, Dantzker SM, Ayres EH, Bergofsky BH, Brundage KM, Detre AP, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23.
- Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):75-105.
- Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Geneva Switzerland: World Health Organization;1975
- ACCP. Consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993;104:236-50.
- Simonneau GN, Galie LJ, Rubin D, Langleben W, Seeger G, Domenighetti S, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S):55-125.
- Barbosa MM, Lamounier JA, Lambertucci J. Cardiopulmonary involvement in schistosomiasis. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):343-8.
- Gonçalves E, Fonseca A, Pittella J. Frequency of schistosomiasis mansoni, of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil. *J Trop Med and Hyg.* 1995;98:289-95.
- Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(9):609-16.
- Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet.* 2000;26(1):81-4.
- Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(1):92-102.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
- Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest.* 2000;117(3):870-4.
- Rich S, Shillington A, McLaughlin V. Comparison of survival in patients with pulmonary hypertension associated with fenfluramine to patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2003; 92(11):1366-8.
- Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123(2):344-50.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(11):1088-93.
- Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest.* 1991; 100(5):1268-71.
- Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1433-9.
- McDonnell PJ, Towe PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(4):437-41.
- Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology.* 1991;100(2):520-8.
- Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997; 36(2):239-43.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104(23):2797-802.

22. Bossone E, Avelar E, Bach DS, Gillespie B, Rubenfire M, Armstrong WF. Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Card Imaging*. 2000;16(6):429-36.
23. Penning S, Robinson KD, Major CA, Garite TJ. A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1568-70.
24. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hebert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004;126(4):1313-7.
25. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75(1):24-9.
26. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126(1 Suppl):14S-34S.
27. Bergin CJ, Hauschildt JP, Brown MA, Channick RN, Fedullo PF. Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography. *Radiology*. 1999; 213(3):743-9.
28. Bergin CJ, Rios G, King MA, Belezzuoli E, Luna J, Auger WR. Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(6):1371-7.
29. King MA, Ysrael M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(4):955-60.
30. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1984;85(4):457-61.
31. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98(6):891-9.
32. Chapman PJ, Bateman ED, Benatar SR. Primary pulmonary hypertension and thromboembolic pulmonary hypertension-similarities and differences. *Respir Med*. 1990; 84(6):485-8.
33. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 1994;35(5):793-6.
34. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1974-8.
35. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1307-11.
36. Atwood CW, McCrory D Jr., Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):72S-77S.