

## Relação da Pressão Sistólica em Artéria Pulmonar com Gênero, Menopausa e Gravidez em Portadores de Hipertensão Arterial Pulmonar Associada à Esquistossomose

*Pulmonary Artery Pressure, Gender, Menopause, and Pregnancy in Schistosomiasis-Associated Pulmonary Hypertension*

Anderson C. Armstrong<sup>1,2,3</sup>, Ângela M. P. Bandeira<sup>2</sup>, Luis C. L. Correia<sup>4</sup>, Humberto C. O. Melo<sup>2</sup>, Carlos A. M. Silveira<sup>2</sup>, Eugênio Albuquerque<sup>2</sup>, Jeová C. Moraes Jr.<sup>3</sup>, Antônio M. L. Silva<sup>3</sup>, João A. C. Lima<sup>1</sup>, Dário C. Sobral Filho<sup>2</sup>

Escola de Medicina Johns Hopkins - Divisão de Cardiologia<sup>1</sup>, Baltimore, MD; Universidade de Pernambuco – Faculdade de Ciências Médicas<sup>2</sup>, Recife, PE; Universidade Federal do Vale do São Francisco - Colegiado de Medicina<sup>3</sup>, Petrolina, PE; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública<sup>4</sup>, Salvador, BA – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HPAE) é uma grande preocupação no mundo todo. No entanto, o papel de fatores contribuintes específicos do gênero em HPAE é desconhecido.

**Objetivo:** Investigamos os valores da pressão arterial pulmonar sistólica (PAPS) e a presença de elevação grave na PAPS relacionado ao gênero, presença de menopausa e histórico de gravidez em pacientes com HPAE.

**Métodos:** Setenta e nove pacientes diagnosticados com HPAE de 2000 a 2009 foram avaliados e 66 foram incluídos no estudo. As informações referentes à idade, status da menopausa, gravidez, PAPS derivada da ecocardiografia, e pressão arterial pulmonar média invasiva (PAPm) foram coletadas de registros médicos. A relação entre os valores de PAPS e PAPm e a correlação para doença grave foram avaliados. Os modelos de regressão avaliaram a associação de gênero, status da menopausa e histórico de gravidez com valores de PAPS e a presença de PAPS severa.

**Resultados:** Houve correlação moderada entre PAPm e PAPS, com boa concordância para classificação de doença grave. Os valores de PAPS foram semelhantes para homens e mulheres. Uma tendência a valores maiores de PAPS foi encontrada para mulheres não menopausadas em comparação a homens. Valores superiores de PAPS foram encontrados para mulheres menopausadas em comparação a mulheres não menopausadas; os valores não foram significativos após o ajuste de idade. O histórico de gravidez não teve relação com a PAPS. Presença de menopausa e passado de gravidez não mostraram associação com valores de PAPS.

**Conclusão:** Em pacientes com HPAE, nem o gênero, nem o status da menopausa nem o histórico de gravidez apresentou uma correlação independente com valores de HPAE avaliados pela ecocardiografia. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(2):154-159)

**Palavras-chave:** Hipertensão Pulmonar, Esquistossomose, Gravidez, Menopausa, Ecocardiografia Doppler.

### Abstract

**Background:** Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension (SPAH) is a major concern worldwide. However, the role of gender-specific contributing factors in SPAH is unknown.

**Objective:** We investigated how systolic pulmonary artery pressure (SPAP) values and the presence of severe SPAP relate to gender, menopausal status, and pregnancy history in SPAH patients.

**Methods:** Seventy-nine patients diagnosed with SPAH from 2000 to 2009 were assessed and 66 were enrolled in the study. Information about age, menopausal status, pregnancy, echocardiography-derived SPAP, and invasive mean pulmonary artery pressure (mPAP) was collected from medical records. The relation between values of SPAP and mPAP and their agreement for severe disease were assessed. Regression models assessed the association of gender, menopausal status, and pregnancy history with SPAP values and the presence of severe SPAP.

**Results:** Moderate correlation and good agreement for severe disease were found between mPAP and SPAP. Mean SPAP values were similar for men and women. A trend toward higher values of SPAP was found for non-menopausal women compared to men. Higher SPAP values were found for menopausal compared to non-menopausal women; the values were non-significant after adjustment for age. Pregnancy history had no association with SPAP. Menopause and positive pregnancy had no association with severe SPAP.

**Conclusion:** In SPAH patients, neither gender, nor menopausal status, nor pregnancy history showed independent correlation with SPAP values assessed by echocardiography (Arq Bras Cardiol. 2013;101(2):154-159).

**Keywords:** Hypertension, Pulmonary; Schistosomiasis; Pregnancy; Menopause; Echocardiography, Doppler.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Anderson C. Armstrong •

600 North Wolfe Street / Blalock 524. Baltimore, MD 21287-0409, USA

E-mail: aarmst10@jhmi.edu

Artigo recebido em 26/10/12; revisado em 19/11/12; aceito em 06/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130130

## Lista de acrônimos e abreviações

PAPm - pressão arterial pulmonar média

HAP - Hipertensão arterial pulmonar

PAPS - pressão sistólica da artéria pulmonar

HPAE - hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose

## Introdução

A esquistossomose afeta cerca de 207 milhões de pessoas em todo o mundo e é conhecida como um potencial acionador do caminho imunoinflamatório da hipertensão arterial pulmonar (HAP). A HAP associada à esquistossomose (HPAE) é reconhecida como uma das mais importantes etiologias de HAP – com prevalência de aproximadamente 5% em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. A HAP é uma condição de alto risco, relacionada a taxas elevadas de mortalidade<sup>1-6</sup>. No entanto, a literatura referente à apresentação clínica de HPAE é limitada.

A pressão arterial pulmonar sistólica (PAPS) derivada da ecocardiografia é usada normalmente para selecionar pacientes com suspeita de HAP. Adicionar valores estimados da pressão no átrio direito ao gradiente de pressão entre átrio e ventrículo direitos tem sido validado como método de estimativa da PAPS ao longo de décadas. Na verdade, a PAPS avaliada pela ecocardiografia com Doppler é um método bem estabelecido na prática clínica, estando amplamente disponível, a baixo custo e de forma segura<sup>9-15</sup>.

Na apresentação clínica de HAP, a influência de particularidades ligadas ao gênero é controversa. Apesar da evidência de que o equilíbrio hormonal feminino poderia estar relacionado à pressão arterial pulmonar, estudos falharam em demonstrar as diferenças significativas no prognóstico de HAP em homens em comparação às mulheres<sup>16-18</sup>. Além disso, o interesse em aspectos menopáusicos de HAP está aumentando, conforme mulheres pós-menopáusicas demonstraram susceptibilidade significativa à pressão pulmonar elevada<sup>19,20</sup>.

Investigamos como os valores e a severidade de PAPS estão relacionados ao gênero de pacientes com HPAE. Também exploramos a associação de PAPS com status da menopausa e histórico de gravidez na população feminina. Por último, comparamos os valores de PAPS derivados da ecocardiografia a valores de pressão arterial pulmonar média (PAPm) invasiva.

## Métodos

### Design e população de estudo

Inscrevemos 89 pacientes (67% mulheres) que foram diagnosticados com HPAE pelo Grupo de Hipertensão Pulmonar na Universidade de Pernambuco (Recife, Brasil) entre janeiro de 2000 e novembro de 2009. A investigação de HAP segue o protocolo sugerido por Gaine e Rubin, incluindo o cateterismo diagnóstico da câmara direita para garantir os valores de PAPm > 25 mmHg e pressão capilar pulmonar em cunha (PCPC) < 15 mmHg<sup>21</sup>. O diagnóstico de esquistossomose é avaliado individualmente e com base no histórico de exposição e amostras de fezes, com biópsia retal

confirmatória e/ou sorologia em casos específicos<sup>22</sup>. Em caso de ausência de outra etiologia, a HPAE foi definida quando a esquistossomose e a fibrose portal estavam presentes em um paciente com HAP avaliado por cateterismo invasivo da câmara direita. Nosso estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

### Avaliação da PAPS

Os dados de PAPS foram coletados do primeiro ecocardiograma realizado registrado e interpretado pelos cardiologistas da equipe na instituição de inscrição. Visualizações subótimas de ecocardiograma ou regurgitação tricúspide inadequada estavam presentes em 4 homens e 9 mulheres. O protocolo da instituição para avaliar PAPS estabelece o seguinte: (a) o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo; (b) imagiologia com Doppler colorido é usada para identificar e orientar o alinhamento do cursor com o jato de regurgitação tricúspide; (c) usando o Doppler de ondas contínuas, a velocidade de regurgitação tricúspide é avaliada com base em visualizações diferentes para medir a velocidade de pico (v); (d) gradiente de pressão transtricúspide é calculado usando a equação modificada de Bernoulli ( $4v^2$ )<sup>7</sup>; (e) a pressão no átrio direito é avaliada ao analisar a variação respiratória do diâmetro da veia cava inferior (valores estimados em 5, 10, ou 15 mmHg); e (f) a PAPS é calculada somando o gradiente de pressão transtricúspide à estimativa de pressão atrial. A medição não é realizada se houver evidência de obstrução do fluxo na artéria pulmonar, como estenose pulmonar ou obstrução do efluxo no ventrículo direito.

### Aquisição de dados adicionais

Informações sobre idade, status da menopausa e histórico de gravidez no diagnóstico de HPAE foram coletadas de registros médicos de todos os pacientes monitorados na instituição. As informações sobre o status da menopausa estavam presentes em 35 mulheres (58% positivo para menopausa) e os dados sobre o histórico de gravidez foram coletados em 20 mulheres (13 apresentaram histórico positivo para gravidez; 56% vs. 73% para mulheres não menopausadas vs. mulheres menopausadas, respectivamente). A pressão arterial pulmonar média (PAPm) invasiva, avaliada pelo cateterismo diagnóstico da câmara direita, também foi coletada quando o intervalo para a avaliação de PAPS derivada da ecocardiografia era inferior a 6 meses (n = 42; 81% mulheres; idade 44,5 ± 14,3 anos; PAPS 96,7 ± 28,8 mmHg; e PAPm 60,3 ± 14,7 mmHg).

### Análise estatística

O software STATA, versão 11.2, foi usado para realizar a análise estatística em uma base transversal. O teste t foi usado para avaliar as diferenças entre os valores médios e o teste z foi usado para avaliar as diferenças entre as proporções. PAPS severa e PAPm foram definidas como o 4º quartil em ambos os casos ( $\geq 120$  mmHg e  $\geq 76$  mmHg para PAPS e PAPm, respectivamente). O relacionamento entre a PAPS derivada da ecocardiografia e PAPm invasiva foi avaliada através da correlação de Pearson. A porcentagem de acordo e o coeficiente kappa de Cohen para a classificação severa de PAPS e PAPm também foram computados.

A relação de PAPS, gênero e status da menopausa foi avaliada usando regressão linear. A regressão logística foi usada para computar índices de probabilidades para PAPS severa, de acordo com o gênero e status da menopausa. Os modelos de regressão foram realizados em bases univariadas e multivariadas, ajustadas de acordo com a idade no diagnóstico. O status da menopausa como indicador de valores de PAPS foi comparado com o gênero masculino e como uma variável binária em um subconjunto somente com mulheres. Para um subgrupo de mulheres diagnosticadas com HPAE, uma análise adicional avaliou a influência do histórico de gravidez (usado como variável binária) nos modelos de regressão.

## Resultados

Um total de 66 pacientes com dados referentes a PAPS foram incluídos. As características dos pacientes estão exibidas na Tabela 1, organizadas de acordo com o gênero e status da menopausa. Uma correlação moderada foi encontrada entre PAPm e PAPS ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ; Figura 1). Neste grupo, os dois métodos classificaram 10 casos como HPAE severa, concordando em 82% das classificações (coeficiente de Kappa =  $0,03$ ;  $p < 0,01$ ). Os valores médios de PAPS foram semelhantes para homens e mulheres (Tabela 1). Além disso, nenhuma diferença significativa foi encontrada na comparação entre mulheres menopausadas e homens. No entanto, valores mais altos de PAPS foram encontrados na comparação entre mulheres não menopausadas e homens, com uma tendência em significância (Tabela 2).

Entre as mulheres, valores médios de PAPS e idades estatisticamente superiores e estatisticamente significativos foram encontrados em mulheres com menopausa (Tabela 1). No entanto, as diferenças se tornam não significativas após o ajuste de acordo com a idade. A média de PAPS foi de  $118,3 \pm 32,3$  mmHg e  $95,1 \pm 26,2$  mmHg ( $p = 0,1$ ) para mulheres sem e com gravidez prévia, respectivamente. Não foi encontrada nenhuma significância estatística quando o histórico de gravidez foi acrescentado como uma covariável (Tabela 2).

Considerando o prognóstico de HPAE severa (PAPS > 120 mmHg), a presença de menopausa e histórico positivo de gravidez estava solidamente associada a baixos índices de probabilidades; no entanto, embora as tendências estivessem presentes, nenhum índice de probabilidade estatisticamente significativo foi relatado (Tabela 3).

## Discussão

Mais de 770 milhões de pessoas em todo o mundo correm o risco de contrair esquistossomose<sup>2,23</sup>. A prevalência de pressões pulmonares elevadas em pacientes com esquistossomose ainda é controversa, mas foi relatada como uma das mais importantes etiologias de HAP<sup>1-5,24,25</sup>. Este é o primeiro estudo para avaliar a influência do gênero sobre a PAPS derivada da ecocardiografia e para investigar a função do status da menopausa e do histórico de gravidez entre pacientes diagnosticados com HPAE.

A estimativa de PAPS através ecocardiografia com Doppler é um método validado, seguro, geralmente viável e adotado internacionalmente em protocolos de seleção para HAP<sup>8,26-28</sup>. Apresentamos uma correlação moderada entre PAPS derivada da ecocardiografia e medição invasiva de PAPm em pacientes com HPAE (Figura 1), com 82% de concordância e um coeficiente de Kappa significativo ao classificar os casos mais graves. Os valores de PAPm avaliados através do cateterismo da câmara direita são considerados o padrão-ouro do diagnóstico de HAP. De forma semelhante ao nosso estudo, diversos relatórios têm mostrado que a correlação entre os valores de PAPS estimados através da ecocardiografia e determinados de maneira invasiva é de moderada a forte<sup>7,11,12,29,30</sup>.

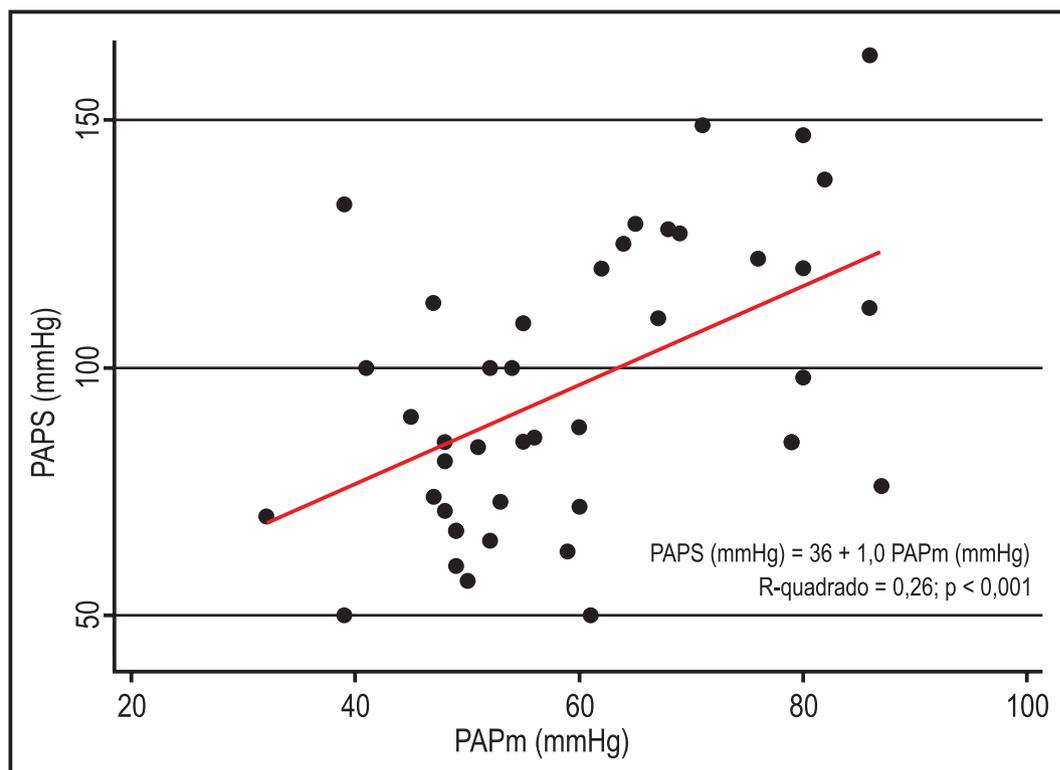
Descobrimos a predominância de mulheres em nossos pacientes com HPAE (67%). Uma predominância semelhante de mulheres foi relatada para outras etiologias de HAP, mas a influência real do gênero em HAP ainda é controversa. A maior prevalência de HAP em mulheres em comparação aos homens, os efeitos trombogênicos do estrogênio, e a flutuação dos metabólitos de estrogênio podem indicar possíveis efeitos negativos da fisiologia feminina na vasculatura pulmonar<sup>31,32</sup>. O estrogênio, no entanto, também apresentou benefícios para a vasculatura pulmonar em modelos experimentais agudos e crônicos de hipertensão pulmonar<sup>31,32</sup>. No nosso estudo, foram descobertos valores semelhantes de PAPS em homens e mulheres com HPAE. Além disso, o gênero não teve capacidade preditiva estatisticamente significativa para PAPS quando ajustado de acordo com a idade no diagnóstico (Tabela 2).

A vasorreatividade da artéria pulmonar é afetada por alterações nos níveis de estrogênio, até mesmo em uma escala fisiológica<sup>33</sup>. O status da menopausa representa uma redução importante no estrogênio em circulação

**Tabela 1 – Características de pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose, organizadas de acordo com o gênero e status da menopausa**

Variável	Gênero(média ± DP)			Status da menopausa (média ± DP)		
	Homens (n = 15)	Mulheres (n = 51)	P	Ausente (n = 15)	Presente (n = 20)	P
Idade no diagnóstico (anos)	46,8 ± 12,8	45,9 ± 15,1	0,8	29,4 ± 6,8	58,4 ± 9,8	< 0,0001
PAPS (mmHg)	87,8 ± 31,6	93,8 ± 28,3	0,5	110,7 ± 26,0	86,5 ± 20,0	0,003
Número de gravidez	NA	3,2 ± 2,8	NA	1,6 ± 0,5	4,2 ± 3,2	0,098

DP: desvio padrão; PAPS: pressão arterial pulmonar sistólica; NA: não aplicável. Média do número de gravidez exclui pacientes sem histórico de gravidez (7 casos no geral; 2 com status de menopausa positivo). O teste t foi usado para adquirir os valores p.



**Figura 1** – Gráfico de dispersão da correlação entre PAPS derivado da ecocardiografia e PAPm invasiva em pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose ( $n = 42$ ). PAPS: Pressão arterial pulmonar sistólica por ecocardiografia; PAPm: pressão arterial pulmonar média por medição invasiva.

**Tabela 2** – Modelos de regressão linear para PAPS (mmHg) de acordo com gênero, status da menopausa e histórico de gravidez

Indicador	n	Coeficientes de regressão (valor de p)		
		Univariável	MODELO 1	MODELO 2
Mulher (vs. homem)	66	6,0 (0,48)	13,7 (0,09)	
Mulheres não menopáusicas (vs. homem)	51	22,9 (0,02)	23,4 (0,05)	NA
Mulheres menopausadas (vs. homem)	51	-1,3 (0,88)	5,4 (0,59)	
Menopausa presente (vs. ausente) <sup>§</sup>	36	-24,2 (0,003)	-8,4 (0,58)	-38,7 (0,11)
Gravidez presente (vs. ausente)	20	-23,1 (0,10)	-13,9 (0,31)	-20,1 (0,15)

PAPS: pressão arterial pulmonar sistólica; NA: não aplicável. MODELO 1 – ajustado para idade; MODELO 2 – idade, status da menopausa, e histórico de gravidez no mesmo modelo. § No MODELO 2, a análise usou  $n = 20$ .

em mulheres. Dos pacientes com esclerose sistêmica, as mulheres na pós-menopausa apresentaram maior risco de desenvolvimento de HAP<sup>19</sup>. Na realidade, a maioria das mulheres com hipertensão pulmonar no Centro de Hipertensão Pulmonar da Universidade de Colorado estava na pós-menopausa<sup>20</sup>. Nosso estudo possui limitações intrínsecas relacionadas às informações sobre o status da menopausa coletadas de registros médicos. Além disso, a influência real do desequilíbrio hormonal não poderia ser avaliada devido à ausência de valores hormonais séricos em nossos registros.

No subconjunto de pacientes mulheres com HPAE, a associação entre o status da menopausa e PAPS não tinha significância estatística quando ajustada para a idade (Tabela 2). Na análise univariada de pacientes com HPAE, mulheres não menopausadas apresentaram valores de PAPS significativamente mais altos em comparação aos homens; no entanto, esta associação tinha significância estatística limítrofe ( $p = 0,05$ ) após o ajuste para idade (Tabela 2). Nossos resultados sugerem que as diferenças encontradas ao comparar mulheres não menopausadas

**Tabela 3 – Modelos de regressão logística para PAPS severa ( $\geq 120$  mmHg) de acordo com gênero, status de menopausa e histórico de gravidez**

Indicador	n	Índice de Probabilidades (valor de p)		
		Univariada	MODELO1	MODELO 2
Mulher (vs. homem)	66	1,2 (0,77)	1,7 (0,51)	
Mulheres não menopáusicas (vs. homem)	51	2,0 (0,41)	5,5 (0,19)	NA
Mulheres menopausadas (vs. homem)	51	0,4 (0,38)	0,4 (0,39)	
Menopausa presente (vs. ausente) <sup>§</sup>	36	0,2 (0,09)	0,4 (0,62)	0,03 (0,14)
Gravidez presente (vs. ausente)	20	0,2 (0,14)	0,3 (0,27)	0,1 (0,13)

PAPS: pressão arterial pulmonar sistólica; NA: não aplicável. MODELO 1 – ajustado para idade; MODELO 2 – idade, status da menopausa e histórico de gravidez no mesmo modelo. <sup>§</sup>No MODELO 2, a análise usou n = 20.

e pós-menopáusicas se devem à influência da idade na PAPS. Na realidade, a correlação positiva entre os valores de PAPS e a idade tem sido vista em uma população grande de participantes sem HAP. Nesta população, a relação parece ser mediada pela disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e enrijecimento vascular sistêmico<sup>34</sup>.

Alterações hormonais e hemodinâmicas que ocorrem durante a gravidez contribuem para a alta mortalidade materna em mulheres com doença vascular pulmonar<sup>35</sup>. A influência de gravidez prévia na apresentação clínica de HPAE, no entanto, é desconhecida. Em 20 mulheres no momento do diagnóstico de HPAE, avaliamos a influência de um histórico positivo de gravidez sobre os valores de PAPS. Dessa forma, o número reduzido de pacientes provavelmente limitou a análise. Em nossa população, o histórico positivo de gravidez não apresentou uma relação estatisticamente significativa com PAPS em mulheres com HPAE.

Há evidências de que o desequilíbrio hormonal em mulheres pode estar relacionado à gravidade dos valores de pressão pulmonar. Os modelos experimentais apresentaram hipertensão pulmonar mais severa em roedores cronicamente hipoxêmicos que tiveram seus ovários removidos que em roedores com os ovários intactos. Neste estudo, a administração de estrogênio após ovariectomia levou a uma regressão até os níveis basais da pressão pulmonar<sup>36</sup>. Além disso, um histórico de gravidez anterior mostrou valor prognóstico em pacientes grávidas com hipertensão pulmonar<sup>37</sup>. Investigamos como o gênero, status da menopausa e histórico de gravidez previram os valores de PAPS severa ( $> 120$  mmHg) em pacientes com HPAE, mas não encontramos uma relação estatisticamente significativa (Tabela 3).

Nosso estudo contribui para o conhecimento da apresentação clínica de HPAE e sua relação com o gênero, status da menopausa e histórico de gravidez; no entanto, a função de características específicas do gênero nos processos patológicos de HPAE ainda não foi definida. Estudos posteriores são necessários para estabelecer as relações entre particularidades de gênero e a apresentação clínica de HPAE.

## Conclusão

Em uma população de pacientes com HPAE, nem o gênero, nem o status da menopausa e nem o histórico de gravidez apresentou uma relação independente, estatisticamente significativa aos valores de PAPS avaliados pela ecocardiografia. As diferenças em PAPS que parecem estar relacionadas ao status da menopausa podem ser mediadas por diferenças de idade.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Armstrong AC, Bandeira AMP, Correia LCL, Lima JAC, Sobral Filho DC; Obtenção de dados: Armstrong AC, Bandeira AMP, Melo HCO, Silveira CAM, Albuquerque E, Moraes Jr. JC, Silva AML, Sobral Filho DC; Análise e interpretação dos dados: Armstrong AC, Bandeira AMP, Correia LCL, Melo HCO, Silveira CAM, Albuquerque E, Moraes Jr. JC, Silva AML, Lima JAC, Sobral Filho DC; Análise estatística: Armstrong AC, Bandeira AMP, Correia LCL, Sobral Filho DC; Redação do manuscrito: Armstrong AC, Lima JAC, Sobral Filho DC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Armstrong AC, Bandeira AMP, Correia LC, Melo HCO, Silveira CAM, Albuquerque E, Moraes Jr. JC, Silva AML, Lima JAC, Sobral Filho DC.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Anderson da Costa Armstrong pela Universidade de Pernambuco.

## Referências

- Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*.2002;346(16):1212-20.
- Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis*.2006;6(7):411-25.
- Ferreira RC, Domingues AL, Bandeira AP, Markman Filho B, Albuquerque Filho ES, Correia de Araujo AC, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with schistosomal liver fibrosis. *Ann Trop Med Parasitol*.2009;103(2):129-43.
- Souza R, Fernandes CJ, Jardim CV. Other causes of pah (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). *Semin Respir Crit Care Med*.2009;30(4):448-57.
- Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*.2009;119(11):1518-23.
- Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*.2011;5(5):675-81.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*.1984;70(4):657-62.
- Ristow B, Schiller NB. Stepping away from ritual right heart catheterization into the era of noninvasively measured pulmonary artery pressure. *J Am Soc Echocardiogr*.2009;22(7):820-2.
- Callou MR, Ramos PR. Hipertensão arterial pulmonar. *Arq Bras Cardiol*.2009;93(5 Suppl 1):156-9.
- Badano LP, Ghingina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, et al. Rightventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr*.2010;11(1):27-37.
- Testani JM, St John Sutton MG, Wiegers SE, Khera AV, Shannon RP, Kirkpatrick JN. Accuracy of noninvasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol*.2010;105(8):1192-7.
- Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Georgiou D, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol*.1997;30(2):343-9.
- Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*.2007;30(5):914-21.
- Chemla D, de Zuttere D, Herve P. Echocardiographic evaluation of systolic and mean pulmonary artery pressure in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Echocardiogr*.2011;12(12):969.
- Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Santangelo S, Valentincic M, Cettolo F, et al. Echocardiographic evaluation of systolic and mean pulmonary artery pressure in the follow-up of patients with pulmonary hypertension. *Eur J Echocardiogr*.2011;12(9):696-701.
- D'Alonzo CE, 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, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*.1987;107(2):216-23.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in france: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
- Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Postmenopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci*.2002;966:238-46.
- Taraseviciute A, Voelkel NF. Severe pulmonary hypertension in postmenopausal obese women. *Eur J Med Res*.2006;11(5):198-202.
- Gainé SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*.1998;352(9229):719-25.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em saúde: dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma, tuberculose. Brasília; 2007. (Cadernos de Atenção Básica nº 21. Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Graham BB, Bandeira AP, Morrell NW, Butrous G, Tudor RM. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*.2010;137(6 Suppl):20S-9S.
- Lopes AA, Bandeira AP, Flores PC, Santana MV. Pulmonary hypertension in latinamerica: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*.2010;137(6 Suppl):78S-84S.
- Machado C, Brito I, Souza D, Correia LC. Etiological frequency of pulmonary hypertension in a reference outpatient clinic in Bahia, Brazil. *Arq Bras Cardiol*.2009;93(6):629-36, 679-86.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*.1985;6(4):750-6.
- Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*.1985;6(2):359-65.
- Lopez-Candales A, Edelman K. Shape of the right ventricular outflow doppler envelope and severity of pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2012;13(4):309-16.
- Kuppahally SS, Michaels AD, Tandar A, Gilbert EM, Litwin SE, Bader FM. Can echocardiographic evaluation of cardiopulmonary hemodynamics decrease right heart catheterizations in end-stage heart failure patients awaiting transplantation? *Am J Cardiol*.2010;106(11):1657-62.
- Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group Non Invasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J*.1991;12(2):103-11.
- Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Weil BR, Novotny NM, et al. The effects of estrogen on pulmonary artery vasoreactivity and hypoxic pulmonary vasoconstriction: potential new clinical implications for an old hormone. *Crit Care Med*.2008;36(7):2174-83.
- Pugh ME, Hemnes AR. Development of pulmonary arterial hypertension in women: Interplay of sex hormones and pulmonary vascular disease. *Womens Health (Lond Engl)*.2010;6(2):285-96.
- Lahm T, Patel KM, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Herring C, et al. Endogenous estrogen attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the effects of sex and menstrual cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2007;293(3):E865-71.
- Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*.2009;119(20):2663-70.
- Warnes CA. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*.2004;97 Suppl 1:11-3.
- Resta TC, Kanagy NL, Walker BR. Estradiol-induced attenuation of pulmonary hypertension is not associated with altered enos expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.2001;280(1):L88-97.
- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: A systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*.1998;31(7):1650-7.