

Artigo

Hipertensão Pulmonar Associada à Anemia Falciforme Sickle Cell Disease-Associated Pulmonary Hypertension

Roberto F. Machado¹

Resumo

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum em pacientes com anemia falciforme. A despeito das elevações leves das pressões pulmonares, a morbimortalidade desses pacientes é alta e a hipertensão pulmonar é um fator de risco muito importante nestes pacientes. A patogênese da hipertensão pulmonar relacionada à anemia falciforme é multifatorial e inclui a hemólise, baixos níveis de óxido nítrico, hipóxia crônica, tromboembolismo, doença hepática crônica e asplenia. Na maioria dos pacientes, hipertensão arterial pulmonar é a causa principal para elevações na pressão arterial pulmonar, mas hipertensão pulmonar venosa também é um fator contribuinte em alguns pacientes. Existem poucos estudos específicos avaliando os efeitos de tratamento para a hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme. É provável que a intensificação da terapia para a anemia hemolítica em todos os pacientes e tratamento específico para a hipertensão pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar severa seja benéfica.

Descritores: anemia falciforme, hemólise, hipertensão pulmonar, óxido nítrico.

Abstract

Pulmonary hypertension is a common complication of sickle cell disease. In spite of the mild elevations in pulmonary artery pressures in these patients, morbidity and mortality is high and in adult patients with sickle cell disease, pulmonary hypertension is emerging as a major risk factor for death. The pathogenesis of pulmonary hypertension is likely multifactorial, including hemolysis, impaired nitric oxide bioavailability, chronic hypoxemia, thromboembolism, chronic liver disease and asplenia. In the majority of patients with sickle cell disease, pulmonary arterial hypertension is the cause of elevated pulmonary artery pressures, but also that pulmonary venous hypertension does contribute to pulmonary hypertension in a subgroup of patients. There are currently limited specific data on the effects of any treatment modality for pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease. It is likely that maximization of sickle cell disease therapy, in all patients, and treatment with selective pulmonary vasodilators and antiproliferative agents, in patients with severe disease, would be beneficial.

Keywords: sickle cell disease, hemolysis, pulmonary hypertension, nitric oxide.

1 - Division of Pulmonary, Critical Care Medicine, Sleep and Allergy, Department of Medicine, University of Illinois, Chicago, IL

Endereço para correspondência: Roberto F. Machado, MD - Division of Pulmonary, Allergy and Sleep Medicine - University of Illinois at Chicago - 909 South Wolcott Avenue, M/C 719 - Chicago, IL 60612 - Telephone: 312-355-5894 - Fax: 312-695-7193

Email: machador@uic.edu

Introdução

Avanços nos cuidados de pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas tem levado a um aumento na expectativa de vida desses indivíduos. À medida que essa população envelhece novas complicações destas doenças tendem a se desenvolver. Uma dessas complicações, a hipertensão pulmonar, vem se tornando uma das maiores causas de morbimortalidade em adultos portadores de anemia falciforme, talassemia e possivelmente de outras hemoglobinopatias. Uma grande quantidade de dados incorporados recentemente está avançando o conhecimento sobre a prevalência, características clínicas e mecanismos associados à hipertensão pulmonar na anemia falciforme. A hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme é classificada no grupo diagnóstico 5: hipertensão pulmonar associada a mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos.

Anemia falciforme ocorre em indivíduos homocigóticos para uma substituição em um nucleotídeo do gene da beta globina o que resulta na síntese de hemoglobina S (HbS), uma variável estrutural que é muito menos solúvel que a hemoglobina normal (HbA) quando desoxigenada. A hemoglobina S desoxigenada polimeriza-se e agrega-se no interior de eritrócitos circulantes na microvasculatura. Células falciformes que são caracteristicamente rígidas e densas obstruem a microvasculatura, um processo que é intensificado por sua propensão para aderir ao endotélio vascular, resultando em um processo de isquemia e reperfusão, inflamação e stress oxidativo. Esta cascata de eventos é responsável pelas manifestações mais típicas da doença: episódios freqüentes de dor óssea e a síndrome torácica aguda. Além disso, a membrana dos eritrócitos que contem HbS é constantemente exposta a danos mecânicos que causam a sua ruptura e originam um estado de anemia hemolítica intravascular crônica. Este processo hemolítico causa a liberação de hemoglobina livre e da enzima arginase no plasma, produzindo um estado de disfunção endotelial, proliferação vascular e stress oxidativo e infamatório. Esses mecanismos patológicos terminam por gerar uma vasculopatia proliferativa que pode afetar as circulações cerebral, renal e pulmonar e cuja manifestação principal é o desenvolvimento de hipertensão pulmonar na vida adulta.

Estima-se que em todo o mundo aproximadamente 250.000 crianças nascem com anemia falciforme todo o ano¹ e segundo a Organização Mundial da Saúde, 2.500 crianças nascem no Brasil com a doença. Complicações pulmonares são responsáveis por uma parcela significativa dos óbitos associados à anemia falciforme²⁻⁵. De acordo com o *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)*, um estudo

multicêntrico e prospectivo de 3764 pacientes, mais de 20% dos adultos sofreram de complicações pulmonares fatais da doença³. Além disso, doenças pulmonares foram as mais frequentes causas de mortalidade (28% de todos os óbitos) entre os 299 pacientes seguidos pelo *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*⁴. Dentre estas complicações cardiopulmonares crônicas, a hipertensão pulmonar emerge como um dos maiores riscos ao bem estar e a longevidade de pacientes com anemia falciforme.

Epidemiologia

A hipertensão pulmonar, um distúrbio caracterizado por elevações da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, vem sido reconhecida com maior frequência em pacientes com anemia falciforme. Estudos de coorte retrospectivos e prospectivos usando métodos ecocardiográficos estabelecem que 20 a 30% dos pacientes com anemia falciforme apresentam elevações na pressão pulmonar arterial sistólica estimada acima de dois desvios padrão da média (velocidade do jato de regurgitação tricúspide (JRT) ≥ 2.5 m/seg) e que 8 a 10% desses pacientes apresentam elevações na pressão pulmonar arterial sistólica estimada acima de três desvios padrão da média (JRT ≥ 3.0 m/seg).^{21, 24-26,7-10} Além disso, os níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral (PNC) se demonstraram elevados em 30% dos pacientes do *Multicenter Study of Hydroxyurea (MSH)* in 1996, o que sugere elevações em pressões pulmonares estresse no ventrículo direito.¹¹ Achados similares foram demonstrados no *cooperative study of sickle cell disease (CSSCD)* de 1978-1988 onde 27.6 % apresentaram níveis elevados do PNC.¹² Em ambos os estudos níveis elevados de PNC estavam associados com risco aumentado de morte.

Três estudos recentes utilizando cateterismo cardíaco direito adicionaram novos dados sobre a hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme (Tabela 1).

	Parent ²⁹	Fonseca ²⁸	Mehari ³³
Numero total de pacientes (N)	398	80	531
Numero com HP	24	8	55
Percentual com HP	6	10	10.5
PAPm, mmHg	30 \pm 6	33 \pm 9	36 \pm 9
DC, l/min	9 \pm 2	5 \pm 2*	9 \pm 2
RVP, dyn·s/cm ⁵	138 \pm 58	179 \pm 120**	227 \pm 149
D6M, m	404 \pm 94	460 \pm 152	358 \pm 115
Numero com HP pré-capilar (% da população total)	11 (2.7)	3 (3.75)	31 (6.0)
Numero com HP pós-capilar (% da população total)	13 (3.3)	5 (6.25)	24 (4.5)
Mortalidade com HP/sem HP	12.5%/1.4%	38%/5.5%	36%/13%

Abreviações: HP= hipertensão pulmonar, PAPm= pressão da artéria pulmonar média, DC= debito cardíaco, RVP= resistência vascular pulmonar, D6M= distancia no tested de caminhada do seis minutos.

* Índice cardíaco (l/min/m²)

** valores médios convertidos de unidades Wood

Tabela 1. Estudos de Screening de Hipertensão Pulmonar com Cateterismo Cardíaco Direito em Pacientes com Anemia Falciforme

O estudo do NIH seguiu 533 pacientes por um tempo médio de 4.4 anos.¹³ Utilizando critérios de inclusão pré-estabelecidos 86 pacientes foram cateterizados dos quais 56 foram diagnosticados com hipertensão pulmonar (10.5% da população total estudada). Resultados similares foram observados em um estudo Brasileiro de 80 pacientes que revelaram uma prevalência de hipertensão pulmonar de 10%.⁹ Em um outro estudo de 398 pacientes,¹⁰ Parent e colaboradores observaram uma prevalência de hipertensão pulmonar de 6%. Diferenças nos critérios de inclusão deste estudo provavelmente explicam a discrepância entre este e os outros dois estudos. O estudo de Parent excluiu aproximadamente 10% dos pacientes devido a doenças renal (clearance de creatinina < 30 ml/min), hepática (INR > 1.7), ou pulmonar (capacidade pulmonar total < 70%).

Elevações na pressão sistólica da artéria pulmonar estão associadas com risco de mortalidade aumentada. No estudo do NIH, quando comparados com pacientes com JRT < 2.5 m/s, a risco de morte para pacientes com JRT de 2.5-2.9 m/s e >3.0 m/s foi de 4.4 e 10.6 respectivamente.¹⁴ Esses achados também ocorreram em outros dois estudos.^{8,7} Em pacientes com hipertensão pulmonar demonstrada por cateterismo cardíaco direito o risco de morte também esta aumentado. Castro et al¹⁵ demonstraram taxa de mortalidade de 50% em dois anos em pacientes com hipertensão pulmonar sendo que cada incremento de 10 mmHg na pressão media da artéria pulmonar aumentou o risco de morte em 1.7 vezes. No estudo do NIH a taxa de mortalidade foi mais alta nos pacientes com hipertensão pulmonar (36% contra 10%).¹³ Nas coortes brasileira⁹ e francesa¹⁰ a mortalidade em pacientes com hipertensão pulmonar também foi maior (38% e 23%, respectivamente). Mehari e colegas analisaram a relação de parâmetros hemodinâmicos com mortalidade. Variáveis hemodinâmicas associadas com o risco de morte foram pressão arterial pulmonar (PAP) media (HR 1.61, IC 95% 1.05- 2.45, para cada aumento de 10 mmHg), PAP diastólica (HR 1.83, IC 95% 1.09-3.08, para cada aumento de 10 mmHg), diferença entre PAP diastólica – e pressão capilar pulmonar (HR 2.19, IC 95% 1.23-3.89, para cada aumento de 10 mmHg), gradiente transpulmonar (HR 1.78, IC 95% 1.14-2.79, para cada aumento de 10 mmHg) e resistência vascular pulmonar (HR 1.44, IC 95% 1.09-1.89 para cada incremento de uma unidade Wood).¹⁶

Em resumo, estudos retrospectivos e prospectivos sugerem que a hipertensão pulmonar é o maior fator de risco para o bem estar de adultos com anemia falciforme. Além disso, parece claro que como em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou associada a outras doenças como esclerodermia ou HIV, a hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme tem um prognóstico reservado.

Patogênese

Apesar de as diferentes anemias hemolíticas terem manifestações clinicas específicas, a etiologia da hipertensão pulmonar nestes pacientes parece envolver mecanismos comuns a todas essas doenças. Estes processos provavelmente incluem hemólise causando disfunção endotelial e stress oxidativo/inflamatório, hipóxia crônica, tromboembolismo crônico, doença hepática crônica, sobrecarga de ferro e asplenia.

Um processo importante no desenvolvimento da hipertensão pulmonar em pacientes com hemoglobinopatias é a presença de anemia hemolítica. Hemólise resulta na liberação de hemoglobina no plasma onde esta reage e consome Oxido Nítrico (NO) causando um estado de resistência aos efeitos vasodilatadores dependentes de NO^{17,18}. Além disso, hemólise também causa a liberação de arginase no plasma, o que diminui a concentração de arginina, substrato para a síntese de óxido nítrico¹⁹. Outros efeitos associados à hemólise que podem contribuir para a patogênese da hipertensão pulmonar incluem: aumento da expressão celular de endotelina, geração de radicais livres, ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas mediadoras de adesão endotelial²⁰.

Estudos sugerem que esplenectomia (cirúrgica ou funcional) é um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar²¹, especialmente em pacientes com anemias hemolíticas²²⁻²⁴. Especula-se que a perda do baço aumenta a circulação de mediadores plaquetários e de eritrócitos senescentes que causam ativação plaquetária (promovendo sua adesão ao endotélio e trombose no leito vascular pulmonar) e possivelmente estimula aumento da taxa de hemólise intravascular^{25 26 27 28}.

Acometimento pulmonar crônico devido a episódios repetidos de síndrome torácica aguda pode levar a fibrose pulmonar e hipóxia crônica, o que eventualmente pode levar ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Apesar disso, em estudos epidemiológicos o número de episódios de síndrome torácica aguda não se relaciona com a presença de hipertensão pulmonar^{11,14}. Além disso, a prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com talassemia (que não são acometidos por síndrome torácica aguda ou fibrose pulmonar significativa) é bastante similar àquela de pacientes com anemia falciforme, sugerindo que a hipóxia crônica contribui para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, mas não é um fator etiológico preponderante. Distúrbios de coagulação como baixos níveis de proteína C e S, níveis elevados de D-dímeros e um aumento na atividade do fator tecidual ocorrem em pacientes com anemia falciforme²⁹⁻³⁵. Este estado hipercoagulável pode causar trombose in situ ou tromboembolismo pulmonar, o que ocorre em pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas^{36 37}

23 24 38 39,40

Manifestações Clínicas

O diagnóstico da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme é geralmente difícil. A dispnéia de esforço, o sintoma mais comumente associado à hipertensão pulmonar é também muito comum em pacientes anêmicos. Além disso, outros distúrbios com sintomatologia semelhante, como insuficiência cardíaca esquerda ou fibrose pulmonar ocorrem com frequência em pacientes com anemia falciforme. Pacientes com hipertensão pulmonar tendem a ter idade mais avançada, pressão arterial sistêmica mais elevada, anemia hemolítica mais severa, saturação de oxigênio por oximetria mais baixa, funções renais e hepáticas piores e um número de transfusões de hemácias mais elevado do que pacientes com anemia falciforme e pressões pulmonares normais¹⁴.

Diferentemente de pacientes com formas tradicionais de hipertensão arterial pulmonar (idiopática, associada ao escleroderma, por exemplo) que apresentam sintomas com pressão arterial pulmonar média (PAPm) variando de 50-60 mmHg, em pacientes com anemia falciforme o grau de elevação na pressão arterial pulmonar média é moderado variando de 30-40 mmHg, sendo acompanhado de elevações leves na resistência vascular pulmonar (RVP). Outro achado característico destes grupos de pacientes é a elevação leve da pressão capilar pulmonar (PCP), o que não ocorre em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Deve-se enfatizar que a hipertensão pulmonar em pacientes com hemoglobinopatias é um distúrbio bastante diferente da hipertensão arterial pulmonar clássica devido à presença de anemia crônica o que ocasiona um estado de débito cardíaco elevado (geralmente ao redor de 10 l/min) que busca compensar a diminuição na capacidade carreadora de oxigênio resultante dos baixos níveis de hemoglobina. Devido a este fenômeno nestes pacientes com anemia severa, qualquer grau de hipertensão pulmonar é mal tolerado, o que resulta em morbidade e mortalidade significativas. Quando comparados com pacientes com anemia falciforme sem hipertensão pulmonar, pacientes com a doença apresentam distância no teste de caminhada em seis minutos mais baixa (435 ± 31 versus 320 ± 20 metros) baixo consumo máximo de oxigênio ($50 \pm 3\%$ versus $41 \pm 2\%$) e equivalentes ventilatórios para CO₂ no limite anaeróbicos mais altos ($31.6 \pm 1.5\%$ versus 39.2 ± 1.6).⁴¹ A distância no teste de seis minutos é inversamente proporcional a resistência vascular pulmonar e a pressão arterial pulmonar e diretamente proporcional com o consumo máximo de oxigênio o que sugere que a doença vascular pulmonar contribui a intolerância ao exercício observada nestes pacientes.^{9,10,13,42} Durante o exercício há também um aumento significativo da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar.

Avaliação Diagnóstica

A avaliação diagnóstica de pacientes com hemoglobinopatias e suspeita de hipertensão pulmonar deve seguir as mesmas diretrizes estabelecidas para a investigação de pacientes com outras causas de hipertensão pulmonar. Tendo em vista a alta prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme, é nossa prática recomendar screening com ecocardiografia para todos os adultos portadores da doença. É importante ressaltar que o screening deve ser feito em pacientes em estado clínico estável, tendo em vista que as pressões pulmonares aumentam significativamente durante episódios de crise álgica.^{43,44} Elevações no JRT não podem ser usadas para o diagnóstico definitivo da hipertensão pulmonar. Por exemplo, somente 25% dos pacientes com JRT ≥ 2.5 m/s apresentam o diagnóstico de hipertensão pulmonar documentada por cateterismo cardíaco direito.²⁹ A TRV ≥ 2.9 m/s, apresenta um valor preditivo positivo maior de 64%, mas uma alta taxa de falso negativos de 42%.¹⁰ Avaliação dos níveis do PNC podem ser úteis para ajudar no diagnóstico da hipertensão pulmonar ou como uma modalidade de estratificação de risco em pacientes com anemia falciforme¹¹ já que os níveis plasmáticos do PNC estão elevados em pacientes com hipertensão pulmonar, se correlacionam com a severidade da hipertensão pulmonar e com marcadores de capacidade funcional. Um nível ≥ 160 pg/mL e um fator independente de risco de morte (risk ratio, 5.1; IC 95%, 2.1-12.5). Quando combinados um JRT ≥ 2.5 m/s, PNC >164.5 pg/ml e distância no teste de caminhada de seis minutos < 333 m, tem um valor preditivo positivo para presença de hipertensão pulmonar de 62%, com uma taxa de falso-negativos de 7%.¹⁰ Apesar disso, como em todas as formas de hipertensão pulmonar, o uso do cateterismo direito para o diagnóstico da doença é imperativo.

Nos próximos parágrafos, vamos revisar aspectos da avaliação diagnóstica que são particularmente relevantes para pacientes com anemia falciforme.

Avaliação de sintomas e capacidade funcional

Existe uma boa correlação entre este teste o consumo máximo de oxigênio e a severidade da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme.⁴¹ Além disso, nestes pacientes, a distância no teste de caminhada de seis minutos melhora significativamente com tratamento da hipertensão pulmonar, o que sugere que este pode ser utilizado nesta população^{45,46}.

Exames laboratoriais

Devem-se obter serologias para doenças do colágeno, hepatite viral, HIV e provas de função hepática

para descartar a presença de outras doenças associadas à hipertensão pulmonar. O grau de severidade da sobrecarga de ferro e da anemia hemolítica também deve ser avaliado.

Cintilografia pulmonar de Ventilação/perfusão (V/Q)

A cintilografia V/Q é um componente indispensável da avaliação diagnóstica tendo em vista que o tromboembolismo crônico pulmonar hipertensivo pode ser curado com intervenção cirúrgica. Esse processo é particularmente importante em pacientes com anemia falciforme onde o tromboembolismo pulmonar é uma causa bem documentada de óbito. A hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo crônico ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar.⁴¹ Além disso, o tromboembolismo crônico pulmonar hipertensivo pode ocorrer e ser tratado com sucesso nesses pacientes⁴⁷.

Oximetria de pulso noturna

A desaturação noturna é relativamente comum em crianças e adolescentes com anemia falciforme⁴⁸⁻⁵⁰. Varias linhas de evidência sugerem que a hipóxia noturna pode contribuir para o desenvolvimento de complicações neurológicas e crises algicas através de mecanismos que envolvem mediadores que promovem adesão celular^{49,51,52}. Esses efeitos podem também estar envolvidos no desenvolvimento da vasculopatia arterial pulmonar.

Perfis hemodinâmicos em pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar

Em pacientes com anemia falciforme e sem hipertensão pulmonar o débito cardíaco e a resistência vascular pulmonar são em média 10 L/min e 59 dynes/seg/cm⁵, respectivamente.^{15,41,53} E dentro deste contexto que se deve considerar o impacto de elevações nas pressões pulmonares in paciente cronicamente anêmicos. Assim, pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar apresentam elevações leves a moderadas da PAPm (30-40 mmHg) e elevações leves na resistência vascular pulmonar.^{9,10,13,15,41,53} Dados de estudos hemodinâmicos demonstram que a etiologia da hipertensão pulmonar na anemia falciforme é multifatorial: hipertensão pulmonar pré-capilar (PAPm \geq 25 mmHg e PCP \leq 15 mmHg) ocorre em 50% dos pacientes e hipertensão pulmonar venosa (pós-capilar) secundária na maioria das vezes a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (PAPm \geq 25 mmHg, a PCP $>$ 15 mmHg) ocorre em 50% dos pacientes.^{9,10,13,15,41,53}

Tratamento

Existem poucos dados avaliando o tratamento da hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme. A maioria das recomendações se baseia em opinião de especialistas ou de evidências derivadas do tratamento de outras formas de hipertensão arterial pulmonar. O nosso manejo geralmente inclui intensificação do tratamento da anemia falciforme, tratamento de distúrbios cardiopulmonares associados e terapia específica para a hipertensão arterial pulmonar em casos selecionados.

Intensificação do tratamento da anemia falciforme

Baseado na observação de que a hemólise desempenha um papel central no desenvolvimento da hipertensão pulmonar na anemia falciforme é possível que a intensificação do tratamento da anemia hemolítica seja benéfica por modular o principal mecanismo envolvido na patogênese da hipertensão pulmonar. Dessa forma, recomendamos o uso de hidroxiureia ou transfusões crônicas em todos os pacientes com hipertensão pulmonar. Estas intervenções também podem levar a uma melhora sintomática já que tendem a elevar o nível de hemoglobina e consequentemente a capacidade carreadora de oxigênio.

Tratamento dos distúrbios associados

Condições associadas como sobrecarga de ferro, HIV, doença hepática crônica, hipóxia noturna e distúrbios tromboembólicos devem ser investigadas e tratadas especificamente. Deve-se considerar o uso de anticoagulação sistêmica em pacientes com hipertensão arterial pulmonar moderada a severa, tendo em vista os benefícios demonstrados em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática⁵⁴⁻⁵⁶.

Terapia específica para a hipertensão arterial pulmonar

Não existe evidência de alta qualidade ou de seguimento longo avaliando terapias específicas para hipertensão arterial pulmonar em pacientes com anemia falciforme. A escolha de fármacos no momento é empírica e baseada no perfil de efeitos adversos e na preferência do profissional de saúde. Existem, entretanto, efeitos específicos dos diferentes fármacos que podem interagir de forma negativa com aspectos fisiopatológicos da anemia falciforme (tabela 2). Em pacientes com evidência hemodinâmica de hipertensão pulmonar pré-capilar (PAPm \geq 25 mm Hg, PCP $<$ 15 mm Hg e resistência vascular pulmonar elevada $>$ 160 dynes/cm⁵), pode-se considerar o tratamento com vasodilatadores pulmonares. Contudo, não existem dados de ensaios clínicos randomizados demonstrando benefícios destas terapias neste grupo de pacientes. Dessa forma estas terapias só devem ser iniciadas sob a supervisão de um especialista em hipertensão

pulmonar e um hematologista especializado no tratamento de pacientes com anemia falciforme.

Em uma série de sete pacientes com hipertensão pulmonar complicando a talassemia ou anemia falciforme e talassemia o tratamento com sildenafil de 4 semanas a 48 meses resultou em melhoras no JRT, capacidade funcional e distancia no teste de caminhada de seis minutos.⁴⁶ Em outra série de doze pacientes com anemia falciforme tratados com sildenafil por uma média de seis meses observaram-se melhoras no JRT, distancia no teste de caminhada de seis minutos e níveis plasmáticos do PNC.⁵⁷ Esses dados preliminares não foram confirmados no estudo Walk-PHaSST.⁵⁸ Este estudo randomizado e multicêntrico conduzido por 16 semanas testou os efeitos do sildenafil ou placebo em pacientes com anemia falciforme e JRT elevado. Infelizmente o estudo foi terminado precocemente devido a um aumento significativo de efeitos adversos sérios em pacientes recebendo sildenafil (45% sildenafil, 22% placebo, $P = 0.022$). A causa dessa diferença foi um aumento na taxa de hospitalização devido a episódios de crise algica (35% sildenafil versus 14% placebo, $P = 0.029$). Não houve nenhuma evidência de um efeito terapêutico nos 74 pacientes que participavam do estudo quando este foi interrompido. Tendo em vista estes achados não se pode recomendar o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 como primeira linha de tratamento da hipertensão pulmonar nestes pacientes.

Fármacos	Potenciais efeitos adversos
Prostanóides	Inconveniência Risco de infecção relacionado ao cateter intravenoso Agravamento de estado hemodinâmico hiperdinâmico
Inibidores da fosfodiesterase-5	Crise algica Priapismo
Antagonistas do receptor da endotelina	Toxicidade hepática Queda dos níveis de hemoglobina

Tabela 2. Potenciais efeitos adversos de drogas com efeito sobre a circulação pulmonar especialmente relevantes para pacientes com anemia falciforme

Minniti et al⁵⁹ reportaram o uso da bosentana e ambrisentana em uma coorte de 14 pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar; com este tratamento observaram-se melhoras modestas na distancia do teste de caminhada em seis minutos, níveis de PNC e JRT. Os estudos ASSET-1 e ASSET-2 recrutaram pacientes com hipertensão pulmonar pré e pós-capilar respectivamente, que foram randomizados to bosentana ou placebo. Estes estudos foram terminados prematuramente, mas nos 26 que participaram do estudo a bosentana foi bem tolerada, mas não se podem documentar efeitos positivos do tratamento.⁶⁰ A administração aguda do epoprostenol diminui a PAPm a resistência vascular pulmonar e aumenta o débito cardíaco em pacientes com hipertensão pulmonar e

anemia falciforme,¹⁵ mas a terapia crônica com prostanoídes ate agora não foi documentada na literatura.

Conclusões

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum da anemia falciforme (e provavelmente de outras anemias hemolíticas) associada à alta morbidade e mortalidade. Dessa forma, sugerimos screening ecocardiográfico anual nesse grupo de pacientes. Tendo em vista que existe uma relação entre a severidade do grau de hemólise e a presença de hipertensão pulmonar, é bastante provável que a intensificação da terapia específica para a anemia falciforme limite a progressão da doença hipertensiva em casos mais leves e contribua para uma melhora da morbidade e mortalidade associada aos casos mais severos da doença. Além disso, deve-se considerar o uso de agentes específicos para a hipertensão pulmonar em pacientes sintomáticos e com elevação severa da pressão arterial pulmonar.

Necessitamos mais estudos avaliando o impacto da hipertensão pulmonar em pacientes portadores de hemoglobinopatias, especialmente tendo em vista as altas taxas de mortalidade associadas à doença e o perfil hemodinâmico peculiar destes pacientes. Estudos randomizados estão em andamento avaliando os efeitos do tratamento da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com anemia falciforme o que esperamos possibilite esclarecer seu papel nesta população.

Referências

1. Serjeant GR. Sick cell disease. *Lancet* 1997;350:725-30.
2. Gray A, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M. Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. *Journal of Clinical Pathology* 1991;44:459-63.
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
4. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sick cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988;67:66-76.
5. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1982;285:633-5.
6. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama* 2003;289:1645-51.
7. Ataga KI, Moore CG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* 2006;134:109-15.
8. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol* 2008;83:19-25.
9. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2012;39:112-8.
10. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365:44-53.
11. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2006;296:310-8.
12. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, Remaley AT, Kato GJ, Gladwin MT. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2011;154:512-20.
13. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2012;307:1254-6.
14. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
15. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101:1257-61.
16. Mehari A, Alam S, Tan X, et al. Hemodynamic Predictors of Mortality in Adults with Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;in press.
17. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8:1383-9.
18. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *in press Blood* 2005.
19. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *Jama* 2005;294:81-90.
20. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 2005;293:1653-62.
21. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130:506-9.
22. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003;78:139-45.
23. Chou R, DeLoughery TG. Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol* 2001;67:197-9.
24. Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FC, Jr. Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;57:82-4.
25. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Chuncharunee S, Thakkinstian A. In vivo platelet activation and hyperaggregation in hemoglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy. *Int J Hematol* 2003;77:299-303.
26. Kisanuki A, Kietthubthaw S, Asada Y, Marutsuka K, Funahara Y, Sumiyoshi A. Intravenous injection of sonicated blood induces pulmonary microthromboembolism in rabbits with ligation of the splenic artery. *Thromb Res* 1997;85:95-103.
27. Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, et al. Plasma 'Free' HB Is Related to Red Cell Derived Vesicle Numbers in Sick Cell Anemia and Thalassemia Intermedia: Implications for Nitric Oxide (NO) Scavenging and Pulmonary Hypertension. *Blood* 2004;104:465a.
28. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized hemoglobin E/beta-thalassaemic patients. *Br J Haematol* 2002;118:893-8.
29. Berney SI, Ridler CD, Stephens AD, Thomas AE, Kovacs IB. Enhanced platelet reactivity and hypercoagulability in the steady state of sickle cell anaemia. *American Journal of Hematology* 1992;40:290-4.
30. el-Hazmi MA, Warsy AS, Bahakim H. Blood proteins C and S in sickle cell disease. *Acta Haematol* 1993;90:114-9.
31. Hagger D, Wolff S, Owen J, Samson D. Changes in coagulation and fibrinolysis in patients with sickle cell disease compared with healthy black controls. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:93-9.
32. Kurantsin-Mills J, Ofosu FA, Safa TK, Siegel RS, Lessin LS. Plasma factor VII and thrombin-antithrombin III levels indicate increased tissue factor activity in sickle cell patients. *Br J Haematol* 1992;81:539-44.
33. Marfaing-Koka A, Boyer-Neumann C, Wolf M, Leroy-Matheron C, Cynober T, Tchernia G. Decreased protein S activity in sickle cell disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993;35:425-30.
34. Peters M, Plaat BE, ten Cate H, Wolters HJ, Weening RS, Brandjes DP. Enhanced thrombin generation in children with sickle cell disease. *Thromb Haemost* 1994;71:169-72.
35. Shet AS, Aras O, Gupta K, et al. Sick blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood* 2003;102:2678-83.
36. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123:359-65.
37. Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A, Zalouaa P, Shamseddine A. Pulmonary thromboembolism in beta-thalassemia intermedia: are we aware of this complication? *Hemoglobin* 2002;26:107-12.
38. Uchida T, Miyake T, Matsuno M, et al. [Fatal pulmonary thromboembolism in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Rinsho Ketsueki* 1998;39:150-2.
39. Jais X, Till SJ, Cynober T, et al. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thromboembolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin* 2003;27:139-47.
40. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 1996;93:303-10.
41. Anthi A, Machado RF, Jison ML, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1272-9.
42. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation* 2011;124:1452-60.
43. Machado RF, Kyle Mack A, Martyr S, et al. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:319-25.
44. Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:646-53.
45. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol*

- 2005;130:445-53.
46. Derchi G, Forni GL, Formisano F, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005;90:452-8.
 47. Yung GL, Channick RN, Fedullo PF, et al. Successful pulmonary thromboendarterectomy in two patients with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1690-3.
 48. Castele RJ, Strohl KP, Chester CS, Brittenham GM, Harris JW. Oxygen saturation with sleep in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1986;146:722-5.
 49. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood* 2003;101:846-8.
 50. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, et al. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:418-22.
 51. Kirkham FJ, Hewes DK, Prenalder M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001;357:1656-9.
 52. Setty BN, Stuart MJ, Dampier C, Brodecki D, Allen JL. Hypoxaemia in sickle cell disease: biomarker modulation and relevance to pathophysiology. *Lancet* 2003;362:1450-5.
 53. Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation* 1954;10:653-62.
 54. Frank H, Mlczech J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:714-21.
 55. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
 56. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
 57. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle disease and pulmonary hypertension *Br J Haematol* 2005;in press.
 58. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011;118:855-64.
 59. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, Sachdev V, Gladwin MT, Kato GJ. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2009;147:737-43.
 60. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426-35.