

# Artigo de Revisão

## Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme\*

Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension

Roberto Ferreira Pinto Machado<sup>1</sup>

### Resumo

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum em pacientes com anemia falciforme. Apesar das elevações leves das pressões pulmonares desses pacientes, a morbimortalidade é alta e, em pacientes adultos com anemia falciforme, a hipertensão pulmonar é um fator de risco muito importante. A patogênese da hipertensão pulmonar relacionada à anemia falciforme é multifatorial e inclui hemólise, baixos níveis de óxido nítrico, hipóxia crônica, tromboembolismo, doença hepática crônica e asplenia. Na maioria dos pacientes, a hipertensão arterial pulmonar é a causa principal para as elevações na pressão arterial pulmonar, mas a 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 o tratamento específico para a hipertensão pulmonar em pacientes com doença severa sejam benéficos. Estudos de grande porte avaliando o efeito do tratamento da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme estão em andamento.

**Descritores:** Anemia falciforme; Hemólise; Hipertensão pulmonar; Óxido nítrico.

### Abstract

Pulmonary hypertension is a common complication of sickle cell anemia. Despite the fact that the elevations in pulmonary artery pressures are slight, morbidity and mortality are high. In adult sickle cell anemia patients, pulmonary hypertension is emerging as a major risk factor for death. The pathogenesis of sickle cell anemia-related pulmonary hypertension is multifactorial, including hemolysis, impaired nitric oxide bioavailability, chronic hypoxemia, thromboembolism, chronic liver disease and asplenia. In the majority of patients, pulmonary arterial hypertension is the main cause of elevated pulmonary artery pressures. However, pulmonary venous hypertension also plays a role in a subgroup of patients. Specific data on the effects of treatment modalities for pulmonary hypertension in patients with sickle cell anemia are scarce. It is likely that all patients would benefit from maximization of sickle cell anemia therapy, and that patients with the severe form of the disease would benefit from treatment with selective pulmonary vasodilators and antiproliferative agents. Large trials evaluating the effects of treatment for pulmonary hypertension in the sickle cell anemia population are underway.

**Keywords:** Anemia, Sickle cell; Hemolysis; Hypertension, pulmonary; Nitric oxide.

---

\* Trabalho realizado em National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA.

1. Médico. National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA.

Endereço para correspondência: Roberto F. Machado. National Institutes of Health, 10 Center Drive, MSC 1476, Building 10CRC, Room 5-5140, 20892-1476, Bethesda, MD, EUA.

Tel 1 301 594-3444. Fax 1 301 451-7091. E-mail: robertom@nhlbi.nih.gov

Recebido para publicação em 23/2/2007. Aprovado, após revisão, em 1/3/2007.

## Introdução

Avanços nos cuidados de pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas têm 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 arterial pulmonar, vem se tornando uma das maiores causas de morbimortalidade em adultos portadores de anemia falciforme, talassemia e, possivelmente, de outras hemoglobinopatias.

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 quando desoxigenada. A HbS 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 estresse 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 contém HbS é constantemente exposta a danos mecânicos que causam a sua ruptura e originam um estado de anemia hemolítica intravascular crônica. Esse processo hemolítico causa a liberação de hemoglobina livre e da enzima arginase no plasma, produzindo um estado de disfunção endotelial, proliferação vascular e estresse 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 ano<sup>(1)</sup> 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 falciforme.<sup>(2-5)</sup> De acordo com o *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*, em um estudo multicêntrico e prospectivo de 3.764 pacientes, mais de 20% dos adultos sofreram de complicações pulmonares

fatais da doença.<sup>(3)</sup> Além disso, doenças pulmonares foram as mais freqüentes causas de mortalidade (28% de todos os óbitos) entre os 299 pacientes seguidos pelo *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*.<sup>(6)</sup> Dentre essas complicações cardiopulmonares crônicas, a hipertensão pulmonar emerge como um dos maiores riscos ao bem-estar e à 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 sendo reconhecida, com maior freqüência, em pacientes com anemia falciforme.<sup>(7-12)</sup> Por exemplo, a prevalência de hipertensão pulmonar diagnosticada por ecocardiografia em pacientes avaliados em centros de referência varia de 20 a 30%.<sup>(7,11)</sup> Em estudos de autópsia, aproximadamente 75% dos pacientes com anemia falciforme apresentam evidência histológica de hipertensão pulmonar.<sup>(13)</sup> Além disso, vários estudos retrospectivos demonstram que pacientes com hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme têm um prognóstico pior. Um estudo demonstrou uma taxa de mortalidade de 40% em 22 meses de seguimento com um *odds ratio* de 7,86 (2,63-23,4).<sup>(11)</sup> No estudo de outros autores, a sobrevida média para pacientes com anemia falciforme complicada por doença pulmonar crônica e hipertensão pulmonar foi de 2,5 anos.<sup>(4)</sup> De forma semelhante, um outro trabalho<sup>(14)</sup> demonstrou uma mortalidade de 50% em dois anos em pacientes com hipertensão pulmonar comprovada por cateterismo cardíaco direito.

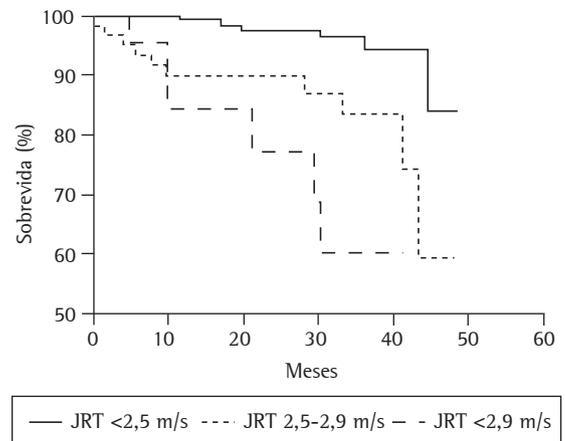
Esses dados retrospectivos foram confirmados pelo estudo de triagem de hipertensão pulmonar em anemia falciforme realizado pelo *National Institutes of Health*.<sup>(15)</sup> Nesse estudo prospectivo, 195 adultos com anemia falciforme foram avaliados com ecocardiografia, usando a velocidade do jato de regurgitação tricúspide (JRT) para estimar-se a pressão arterial pulmonar sistólica. A presença de hipertensão pulmonar foi definida por um JRT  $\geq 2,5$  m/seg. A prevalência de hipertensão pulmonar (definida por um JRT  $\geq 2,5$  m/seg) nesse estudo foi de 32% com 9% dos pacientes tendo elevações moderadas a severas da pressão sistólica pulmonar (definida por um JRT  $\geq 3$  m/seg).

Em análise univariada, a presença de um JRT elevado associou-se com marcadores de anemia

hemolítica como hemoglobina baixa e aspartato aminotransferase e desidrogenase láctica elevados. Idade avançada também esteve relacionada com a presença de hipertensão pulmonar sendo que a idade dos pacientes com hipertensão pulmonar foi significativamente maior do que a dos indivíduos sem hipertensão pulmonar ( $38 \pm 19$  anos para pacientes com  $JRT \geq 3$  m/seg,  $39 \pm 12$  anos para pacientes com  $JRT 2,5-2,9$  m/seg e  $34 \pm 10$  anos para pacientes com  $JRT < 2,5$  m/seg,  $p = 0,02$ ). Em regressão logística múltipla foram associados com o diagnóstico de hipertensão pulmonar a presença de uma história de problemas renais ou cardiovasculares, pressão arterial sistólica elevada, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina elevada e transferrina sérica baixa. Em homens, história prévia de priapismo também se associou com hipertensão pulmonar. A presença desses fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar sugere que esta é um componente de uma vasculopatia sistêmica associada à anemia falciforme, caracterizada por hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal e priapismo, a qual é ligada mecanisticamente à hemólise, sobrecarga de ferro e disfunção hepática colestatática.

Em um outro estudo prospectivo de 60 pacientes, a prevalência de hipertensão pulmonar (usando JRT corrigido pelo índice de massa corporal) foi de 30%.<sup>(16)</sup> Achados similares ocorreram em uma amostra de participantes do *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia Patients' Follow up Study* em 1996.<sup>(17)</sup>

Na coorte do *National Institutes of Health* a presença de um  $JRT \geq 2,5$  m/seg (comparado a um  $JRT < 2,5$  m/seg) foi um marcador independente de um risco de morte significativamente aumentado (RR 10,1; IC95%: 2,2-47;  $p < 0,001$ ). A taxa de mortalidade em 18 meses foi 16% para pacientes com  $JRT \geq 2,5$  m/seg e menos de 2% nos pacientes sem hipertensão pulmonar. Esses pacientes continuam a ser acompanhados e dados recentes continuam a demonstrar que a presença de hipertensão pulmonar permanece significativamente associada com risco de morte, com uma taxa de mortalidade de 40% em 45 meses. Em uma análise atualizada, o risco relativo de morte para pacientes com  $JRT \geq 2,5-2,9$  m/seg é 4,4 (IC95%: 1,6-12,2;  $p < 0,001$ ) e 10,6 (IC95%: 3,3-33,6;  $p < 0,001$ ) para pacientes com  $JRT > 3,0$  m/seg (Figura 1). Dois outros estudos confirmam esses achados: com taxas de mortalidade para pacientes com hipertensão pulmonar em dois



**Figura 1** - Sobrevida e severidade da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme. - A sobrevida é significativamente maior em pacientes com jato de regurgitação tricúspide menor que 2,5 metros por segundo quando comparada à de pacientes com jato de regurgitação tricúspide maior que 2,5 metros por segundo ( $p < 0,001$ ). Adaptado de Gladwin et al.<sup>(15)</sup>

anos de 17% (vs. 2% no grupo controle) em um estudo<sup>(18)</sup> e 10% em 26 meses (vs. 1% no grupo controle) no outro estudo.<sup>(19)</sup>

Em resumo, estudos retrospectivos<sup>(4,11,14)</sup> e prospectivos<sup>(15,16,18,19)</sup> sugerem que a hipertensão pulmonar é o maior fator de risco para o bem-estar de adultos com anemia falciforme e, possivelmente, de pacientes com outras hemoglobinopatias hemolíticas. Além disso, parece-nos claro que, como em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou associada a outras doenças como escleroderma ou HIV, a hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme tem um prognóstico reservado.

## Patogênese

Apesar de as diferentes anemias hemolíticas terem manifestações clínicas específicas, a etiologia da hipertensão pulmonar nesses pacientes parece envolver mecanismos comuns a todas essas doenças. Esses processos provavelmente incluem hemólise, causando disfunção endotelial e estresse 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. A

hemólise resulta na liberação de hemoglobina no plasma, onde esta reage e consome óxido nítrico (NO) causando um estado de resistência aos efeitos vasodilatadores dependentes de NO.<sup>(20,21)</sup> Além disso, a hemólise também causa a liberação de arginase no plasma, o que diminui a concentração de arginina, substrato para a síntese de NO.<sup>(22)</sup> 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 endotelial.<sup>(23)</sup>

Estudos sugerem que a esplenectomia (cirúrgica ou funcional) é um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar,<sup>(24)</sup> especialmente em pacientes com anemias hemolíticas.<sup>(25-27)</sup> 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 o aumento da taxa de hemólise intravascular.<sup>(28-31)</sup>

Acometimento pulmonar crônico devido a episódios repetidos de síndrome torácica aguda pode levar à 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.<sup>(15,17)</sup> 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 falciforme.<sup>(32-38)</sup> Esse estado hipercoagulável pode causar trombose *in situ* ou tromboembolismo pulmonar, o que ocorre em pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas.<sup>(26,27,39-43)</sup>

## 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 normais.<sup>(15)</sup>

Diferentemente de pacientes com formas tradicionais de hipertensão arterial pulmonar (idiopática, associada ao escleroderma, por exemplo) que apresentam sintomas como pressão arterial pulmonar média (PAPm) variando de 50-60 mmHg, em pacientes com anemia falciforme o grau de elevação na PAPm é moderado variando de 30-40 mmHg, sendo acompanhado de elevações leves na resistência vascular pulmonar (Tabela 1). Um outro achado característico desse grupo de pacientes é a elevação leve da pressão capilar pulmonar, o que não ocorre em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Especificamente, em pacientes submetidos à avaliação hemodinâmica em nosso departamento, 54% dos pacientes apresentam hipertensão arterial pulmonar e 46% apresentam hipertensão pulmonar venosa, na maioria das vezes, associada à disfunção diastólica, o que sugere que a etiologia da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme é multifatorial. Nosso grupo também investigou a função diastólica de 141 pacientes usando ecocardiografia.<sup>(44)</sup> Dessa população, 18% apresentou evidência ecocardiográfica de disfunção

**Tabela 1** – Perfil hemodinâmico em pacientes com anemia falciforme.

	Sem HP	Com HP
PAPm (mm Hg)	19 ± 0,7	36 ± 1
PAD (mm Hg)	6 ± 0,4	10 ± 1
PCP (mm Hg)	11 ± 0,5	17 ± 1
DC (L/min)	10 ± 0,5	9 ± 0,3
RVP (dina.seg.cm <sup>-5</sup> )	59 ± 6	197 ± 14

Adaptado de várias fontes<sup>(14,15,61)</sup>; HP: hipertensão pulmonar; PAPm: pressão arterial pulmonar média; PAD: pressão média do átrio direito; PCP: pressão capilar pulmonar; DC: débito cardíaco; e RVP: resistência vascular pulmonar.

diastólica. Além disso, a presença de disfunção diastólica contribuiu para elevações no JRT em apenas um terço dos pacientes com hipertensão pulmonar. O achado mais importante, entretanto, foi que a combinação entre disfunção diastólica e hipertensão pulmonar tem um efeito aditivo sobre o risco de morte nesses pacientes.

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 esse fenômeno, é bastante provável que, nesses pacientes com anemia severa, qualquer grau de hipertensão pulmonar seja mal tolerado, o que resulta em morbidade e possivelmente mortalidade significativas. Esta hipótese é sustentada pelos resultados de um estudo avaliando a função cardiopulmonar de pacientes com anemia falciforme com e sem hipertensão pulmonar.<sup>(45)</sup> Quando comparados a pacientes com pressão arterial pulmonar normal, indivíduos com hipertensão pulmonar (pareados por idade, sexo e nível de hemoglobina) e PAPm de  $36 \pm 1,5$  mmHg têm distância no teste de caminhada de seis minutos ( $435 \pm 31$  vs.  $320 \pm 20$  metros;  $p = 0,002$ ) e consumo de oxigênio máximo menores ( $50 \pm 3\%$  vs.  $41 \pm 2\%$  do normal;  $p = 0,02$ ). Em termos de comparação, em um estudo avaliando os efeitos do antagonista da endotelina sitaxsentan em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (idiopática, associada ao escleroderma e ao *shunt* intracardiaco) com PAPm de 54 mmHg, a distância média no teste de caminhada de seis minutos foi de 398 metros e o consumo máximo de oxigênio médio foi de 46% do normal.<sup>(46)</sup> Portanto, pode-se inferir que, em pacientes com anemia crônica, a presença de hipertensão pulmonar leve a moderada tem um impacto deletério importante na capacidade funcional aeróbica desses indivíduos.

### **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 preva-

lência de hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme, é nossa prática recomendar triagem com ecocardiografia para todos os adultos portadores da doença. É importante ressaltar que a triagem deve ser feita em pacientes em estado clínico estável, tendo em vista que as pressões pulmonares aumentam significativamente durante episódios de crise algica.<sup>(47)</sup> Nos próximos parágrafos, vamos revisar aspectos da avaliação diagnóstica que são particularmente relevantes para pacientes com anemia falciforme.

### ***Avaliação de sintomas e capacidade funcional***

Embora o teste de caminhada de seis minutos não tenha sido validado em pacientes com hemoglobinopatias, dados preliminares sugerem que existe uma boa correlação entre este teste, o consumo máximo de oxigênio e a severidade da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme.<sup>(45)</sup> Além disso, nesses pacientes, a distância no teste de caminhada de seis minutos melhora significativamente com o tratamento da hipertensão pulmonar, o que sugere que este pode ser utilizado nessa população.<sup>(48,49)</sup>

### ***Exames laboratoriais***

Devem-se obter sorologias 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 o da anemia hemolítica também devem ser avaliados. Recentemente, validamos o uso de níveis séricos do pro-peptídeo natriurético cerebral como um marcador diagnóstico e prognóstico da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme.<sup>(17)</sup>

### ***Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão***

Acintilografia de ventilação/perfusão 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. Além disso, o tromboembolismo crônico

pulmonar hipertensivo pode ocorrer e ser tratado com sucesso nesses pacientes.<sup>(50)</sup>

### ***Oximetria de pulso noturna***

A desaturação noturna é relativamente comum em crianças e adolescentes com anemia falciforme.<sup>(51-53)</sup> Várias linhas de evidência sugerem que a hipóxia noturna pode contribuir para o desenvolvimento de complicações neurológicas e crises algícas através de mecanismos que envolvem mediadores que promovem adesão celular.<sup>(52,54,55)</sup> Esses efeitos podem também estar envolvidos no desenvolvimento da vasculopatia arterial pulmonar.

### **Tratamento**

Existem poucos dados avaliando o tratamento da hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme. A maioria das recomendações se baseiam 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.

### ***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 hidroxiuréia ou transfusões crônicas em todos os pacientes com hipertensão pulmonar. Essas intervenções também podem levar a uma melhora sintomática, já que tendem a elevar o nível de hemoglobina e, conseqüentemente, 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 pulmonar moderada a severa, tendo em vista os benefícios demonstrados em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática.<sup>(56-58)</sup>

### ***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).

O uso sistêmico de prostanóides produz vasodilatação sistêmica e aumenta o débito cardíaco, o que, em teoria, pode gerar um estado de insuficiência cardíaca de alto débito em pacientes com anemia crônica. A toxicidade principal dos antagonistas do receptor da endotelina é lesão hepatocelular, o que pode complicar o seu uso em pacientes com anemia falciforme que, freqüentemente, sofrem de doença hepática crônica (secundária à sobrecarga de ferro ou hepatite viral, por exemplo). Um outro efeito dessa classe de fármacos é uma queda dos níveis de hemoglobina, o que pode ser relevante em pacientes com anemia crônica.<sup>(46)</sup> A maior preocupação relacionada ao uso de sildenafil (e outros inibidores da fosfodiesterase 5) é o potencial para desenvolvimento de priapismo em homens com anemia falciforme.

Tendo em vista que alterações relacionadas ao NO desempenham um papel importante na patogê-

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

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

nese da hipertensão pulmonar relacionada à anemia falciforme, medidas terapêuticas que aumentem o efeito do NO podem ser benéficas. L-arginina é o doador de nitrogênio para a síntese de NO e seu uso (0,1 g/kg três vezes ao dia por cinco dias) em 10 pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar resultou em uma redução média da pressão arterial pulmonar sistólica de 15,2%.<sup>(59)</sup> Em uma série de casos recentes, sete pacientes com talassemia ou anemia falciforme complicadas por hipertensão pulmonar severa foram tratados com sildenafil por 4 semanas a 48 meses. Nesse estudo, o gradiente tricúspide diminuiu em todos os pacientes, o que foi associado a uma melhora na classe funcional e na distância do teste de caminhada de seis minutos.<sup>(60)</sup> Recentemente, relatamos nossa experiência com sildenafil em pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar, onde tratamos 12 pacientes com pressão arterial pulmonar sistólica média de 51 mmHg por média de seis meses.<sup>(48)</sup> A terapia com sildenafil diminuiu a pressão arterial pulmonar sistólica em 9 (IC95%: 0,3-17) mmHg, a distância no teste de caminhada de seis minutos melhorou em 78 (IC95%: 40-117) metros e o nível plasmático do peptídeo natriurético cerebral diminuiu em 448 pg/ml.

Tendo em vista a falta de dados específicos oriundos de estudos randomizados e de longo seguimento, não se pode recomendar nenhum agente como droga de escolha para a hipertensão pulmonar associada à anemia hemolítica. Felizmente, dois estudos multicêntricos randomizados em pacientes com anemia falciforme, um avaliando os efeitos da bosentana e outro avaliando os efeitos do sildenafil em pacientes com hipertensão pulmonar, estão abertos e recrutando pacientes.

### Considerações finais

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 triagem ecocardiográfica 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

diminuição da morbidade e mortalidade associadas 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 ao perfil hemodinâmico peculiar desses 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 nessa população.

### Referências

1. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *Lancet*. 1997;350(9079):725-30.
2. Gray A, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M. Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. *J Clin Pathol*. 1991;44(6):459-63.
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.
4. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):66-76.
5. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):633-5.
6. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, 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(13):1645-51. Erratum in: *JAMA*. 2003;290(6):756.
7. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(6):1289-303.
8. Collins FS, Orringer EP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med*. 1982;73(6):814-21.
9. Norris SL, Johnson C, Haywood LJ. Left ventricular filling pressure in sickle cell anemia. *J Assoc Acad Minor Phys*. 1992;3(1):20-3.
10. Simmons BE, Santhanam V, Castaner A, Rao KR, Sachdev N, Cooper R. Sickle cell heart disease. Two-dimensional echo and Doppler ultrasonographic findings in the hearts of adult patients with sickle cell anemia. *Arch Intern Med*. 1988;148(7):1526-8.
11. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol*. 1994;74(6):626-8.
12. Verresen D, De Backer W, Vermeire P. Pulmonary hypertension and sickle hemoglobinopathy. *Chest*. 1990;98(4):1042.

13. Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol.* 2002;33(10):1037-43.
14. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood.* 2003;101(4):1257-61.
15. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-95.
16. Ataga KI, Sood N, De Gent G, Kelly E, Henderson AG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Med.* 2004;117(9):665-9.
17. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA.* 2006;296(3):310-8.
18. De Castro LM, Jonassiant JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Tellen MJ. Pulmonary Hypertension in SS, SC and S $\beta$  Thalassemia: prevalence, associated clinical syndromes, and mortality. *blood.* 2004;104:462A.
19. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol.* 2006;134(1):109-15.
20. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002;8(12):1383-9.
21. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor J 6th, Morris CR, 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. *Blood.* 2006;107(6):2279-85.
22. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA.* 2005;294(1):81-90.
23. 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(13):1653-62.
24. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med.* 1999;130(6):506-9.
25. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanamatha P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol.* 2003;78(2):139-45.
26. Chou R, DeLoughery TG. Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol.* 2001;67(3):197-9.
27. 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(1):82-4.
28. 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(3):299-303.
29. 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(2):95-103.
30. Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, Cerino M, Eze A, Ramonton P, et al. Plasma "free" HB is related to red cell derived vesicle numbers in sickle cell anemia and thalassemia intermedia: implications for nitric oxide (NO) scavenging and pulmonary hypertension. *Blood.* 2004;104:465A.
31. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkinstian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/beta-thalassaemic patients. *Br J Haematol.* 2002;118(3):893-8.
32. Berney SI, Ridler CD, Stephens AD, Thomas AE, Kovacs IB. Enhanced platelet reactivity and hypercoagulability in the steady state of sickle cell anaemia. *Am J Hematol.* 1992;40(4):290-4.
33. el-Hazmi MA, Warsy AS, Bahakim H. Blood proteins C and S in sickle cell disease. *Acta Haematol.* 1993;90(3):114-9.
34. 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(2):93-9.
35. 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(4):539-44.
36. 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(4):425-30.
37. 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(2):169-72.
38. Shet AS, Aras O, Gupta K, Hass MJ, Rausch DJ, Saba N, et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood.* 2003;102(7):2678-83.
39. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol.* 2003;123(2):359-65.
40. 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(2):107-12.
41. Uchida T, Miyake T, Matsuno M, Nishihara T, Ide M, Kawachi Y, et al. [Fatal pulmonary thromboembolism in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria] *Rinsho Ketsueki.* 1998;39(2):150-2. Japanese.
42. Jaïs X, Till SJ, Cynober T, Ios V, Garcia G, Tchernia G, et al. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin.* 2003;27(3):139-47.
43. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol.* 1996;93(2):303-10.
44. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk

- factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):472-9.
45. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1272-9.
  46. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):441-7.
  47. Machado RF, Kyle Mack A, Martyr S, Barnett C, Macarthur P, Sachdev V, et al. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136(2):319-25.
  48. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, Barst RJ, Anthi A, Robinson MR, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005;130(3):445-53.
  49. Derchi G, Forni GL, Formisano F, Cappellini MD, Galanello R, D'Ascola G, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica.* 2005;90(4):452-8.
  50. Yung GL, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Successful pulmonary thromboendarterectomy in two patients with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1690-3.
  51. 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(4):722-5.
  52. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood.* 2003;101(3):846-8.
  53. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, et al. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(6):418-22.
  54. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet.* 2001;357(9269):1656-9.
  55. Setty BN, Stuart MJ, Dampier C, Brodecki D, Allen JL. Hypoxaemia in sickle cell disease: biomarker modulation and relevance to pathophysiology. *Lancet.* 2003;362(9394):1450-5.
  56. Frank H, Mlczoch 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(3):714-21.
  57. 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(4):580-7.
  58. 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(2):76-81.
  59. Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, Van Warmerdam J, Cluster S, Kepka-Lenhart D, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):63-9.
  60. Littera R, La Nasa G, Derchi G, Cappellini MD, Chang CY, Contu L. Long-term treatment with sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension. *Blood.* 2002;100(4):1516-7.
  61. Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation.* 1954;10(5):653-62.