

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

DANILO SILVA MACHADO REIS

**AÇÃO DA HIDROXIURÉIA E TERAPIA TRANSFUSIONAL NA HIPERTENSÃO  
PULMONAR SECUNDÁRIA À DOENÇA FALCIFORME. UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA.**

SÃO LUIS

2016

DANILO SILVA MACHADO REIS

**AÇÃO DA HIDROXIURÉIA E TERAPIA TRANSFUSIONAL NA HIPERTENSÃO PULMONAR SECUNDÁRIA À DOENÇA FALCIFORME. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito à obtenção do Grau de Médico.

Orientador: prof. Dr. Alcimar Nunes Pinheiro.

SÃO LUIS

2016

DANILO SILVA MACHADO REIS

AÇÃO DA HIDROXIURÉIA E TERAPIA TRANSFUSIONAL NA HIPERTENSÃO PULMONAR SECUNDÁRIA À DOENÇA FALCIFORME. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Aprovado em: \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

Nota: \_\_\_\_\_

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito à obtenção do Grau de Médico.

Orientador: prof. Dr. Alcimar Nunes Pinheiro.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Alcimar Nunes Pinheiro - Orientador

Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dario Itapary Nicolau – co-orientador

Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Maria Lucia Guterres Costa

Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr Josiel Paiva Vieira

Universidade Federal do Maranhão

SÃO LUIS

2016

À minha mãe, pois em sua força e otimismo contribuiu enormemente com a realização do meu sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me dado ânimo e força para perseguir meus objetivos e não me deixar desistir diante dos obstáculos.

Agradeço a minha querida mãe Maria Silva Machado, pelos sábios conselhos, por sempre acreditar no meu potencial e sempre apoiar minhas decisões. Sem esse apoio jamais teria conseguido trilhar esse árduo caminho.

Agradeço aos demais familiares por contribuírem com minha formação moral e pelo companheirismo. Especialmente minha irmã Cinira Raquel, minha tia Zilma Galeno, madrinhas Francisca e Luiza, tio Manuel Machado e ao meu pai, já falecido, por ter contribuído de forma importante com minha formação.

Agradeço ao orientador professor Dr Alcimar Nunes Pinheiro e co-orientador professor Dario Itapary Nicolau por serem exemplos de sabedoria e por me ajudarem a realizar este trabalho.

Agradeço a minha companheira Jayane Santos Lima por me apoiar incondicionalmente, entender e aceitar o pouco tempo disponível no dia-dia e por me trazer sempre uma tranquilidade nos momentos difíceis.

Aos meus amigos de turma Raphael Freitas, Felipe Araújo, Gabriel Felipe, Markus Oliveira, Ricardo Reis, Carlos Santana e Dioneilson Lopes pela parceria.

*“Acredite em si próprio e terá um dia em que os outros não terão escolha a não ser acreditar com você”.(Cynthia Kersey)*

## RESUMO

A Hipertensão Pulmonar secundária à Doença Falciforme é uma patologia vascular em que os mecanismos vasodilatadores endoteliais são suplantados devido à hemólise crônica. Partindo da premissa que é uma das principais causas de morte em pacientes falcêmicos, a otimização da terapêutica com hidroxiureia ou terapia transfusional pode representar diminuição na mortalidade por complicações pulmonares. O presente estudo se trata de revisão bibliográfica, com análise das bases de dados Lilacs, Medline, Scielo e Web of science, utilizando-se as palavras-chave “terapia”, “Hipertensão Pulmonar” e “Doença Falciforme”. As complicações orgânicas da Doença Falciforme são manejadas principalmente por hidroxiureia e Terapia transfusional crônica. O uso da primeira é corrente nos casos de priapismo, crises dolorosas recorrentes e Síndrome Torácica Aguda e a segunda é mais utilizada nos casos refratários à hidroxiureia e história pregressa de acidentes cerebrovasculares, porém mesmo não havendo ensaios clínicos randomizados que justifiquem o uso na prevenção ou mesmo tratamento da Hipertensão Pulmonar, alguns estudos longitudinais com número de participantes considerável mostrou correlação entre o uso dessas terapias, com indicações individualizadas, e menores valores de Velocidade de Regurgitação Tricúspide, parâmetro bastante utilizado para diagnóstico dessa pneumopatia. Os estudos de prevalência mostram relação direta e significativa do avanço da vasculopatia em relação a idade, logo a adoção dessa terapia mais precocemente poderia ter impacto positivo na evolução clínica e subclínica da doença.

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar, Doença Falciforme, terapia.

## ABSTRACT

Pulmonary hypertension secondary to sickle cell disease is a vascular disease, where there is endothelial damage due to chronic hemolysis. While it is a major cause of death in sickle cell patients, optimization of therapy with hydroxyurea or transfusion therapy may improve survival in this population. This is a literature review, with analysis of databases Lilacs, Medline, SciELO and Web of science, using the keywords "therapy", "Pulmonary Hypertension" and "Sickle Cell Disease". The organic complications of sickle cell disease are managed mainly by hydroxyurea therapy and chronic transfusion. Using the first one is common in cases of priapism, recurrent painful crisis and Acute Chest Syndrome and the second one is more used in cases that are refractory to hydroxyurea and a history of strokes, but even if there is no clinical random trials to support the use in the prevention or even treatment of pulmonary hypertension, some longitudinal studies with considerable number of participants showed a correlation between the use of these therapies with individualized indication, and lower values of Tricuspid regurgitation speed, parameter widely used for diagnosis of this lung disease. Prevalence studies show significant direct relationship of the vasculopathy advance in age, so the adoption of this therapy earlier could have a positive impact on clinical and subclinical disease progression.

Keywords: Pulmonary hypertension, sickle cell disease, therapy.



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características gerais dos estudos selecionados sobre Hipertensão Pulmonar secundária a Doença Falciforme.....14

TABELA 2: Características metodológicas, objetivos e principais resultados dos estudos selecionados..... 16

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	10
2.MÉTODOS.....	12
3. RESULTADOS.....	13
4.DISSCUSSÃO.....	18
5.CONCLUSÃO.....	23
6.REFERÊNCIAS.....	24

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia decorrente de uma mutação no gene da beta-globina, tendo por consequência a substituição do aminoácido glutamato por valina gerando a Hemoglobina S. Essa alteração leva as hemácias a adquirirem o formato de foice quando a hemoglobina está desoxigenada, diminuindo a sua deformabilidade e ocasionando lise ao passar por microvasos, caracterizando o quadro de crises vaso-oclusivas e hemólise crônica. Essa patologia cursa com algumas complicações agudas (crises dolorosas e síndrome torácica aguda) e complicações crônicas como, por exemplo, osteonecrose, úlceras crônicas em membros e Hipertensão Pulmonar. De modo geral as complicações crônicas são manejadas com uso de hidroxiureia (HU), transfusão sanguínea crônica ou transplante de células hematopoiéticas.<sup>(1,2)</sup>

Em 20-30% das mortes nos portadores de Doença Falciforme, estão envolvidas as complicações pulmonares, agudamente a Síndrome Torácica Aguda (STA) e cronicamente a Hipertensão Pulmonar (HP). Um estudo consultado verificou uma prevalência, nessa população, de 40% de HP à ecocardiografia, quando considerada Velocidade de Regurgitação Tricúspide (VRT) maior que 2,5 m/s, no entanto esse número caiu para 10% quando realizado diagnóstico confirmatório por cateterismo direito. Castro et al sugeriram que, apesar de menor média de Pressão da Artéria Pulmonar (PAP) do que em pacientes com a forma idiopática de HAP a taxa de mortalidade associada era mais alta. Cada aumento de 10 mmHg em Pressão Média da Artéria Pulmonar (PmAP) foi associado com uma elevação de 1,7 vezes no risco de morte.<sup>(3,4,5)</sup>

O comitê da American Thoracic Society publicou um guideline em 2014 sobre condutas na Hipertensão Pulmonar secundária à Doença Falciforme, que entre outras coisas, ressalta a possibilidade de tromboembolismo pulmonar associado a esse quadro, o que deve ser tratado com anticoagulação. O tratamento específico para DF deve ser otimizado com hidroxiureia ou transfusão de hemácias. Se houver repercussão hemodinâmica evidente o paciente deverá ser conduzido a um centro especializado.<sup>(6,28)</sup>

A terapia com hidroxiureia tem impacto na diminuição de crises dolorosas e recorrência de STA, além de seu baixo custo e bom nível de segurança, sendo

utilizada por vários protocolos. Alguns estudos avaliaram a associação dessa terapia com melhora da VRT (parâmetro que estima a pressão na Artéria Pulmonar), mas sem dados consistentes sobre melhora hemodinâmica em longo prazo. <sup>(7)</sup> No que tange ao uso da terapia transfusional crônica, essa é geralmente aplicada na prevenção primária e secundária de acidentes cerebrovasculares, complicação grave no doente falciforme. Estudos verificaram que o impacto da terapia transfusional crônica na VRT se dá por diminuição da anemia e diminuição de hemoglobina (Hb) livre no plasma, sendo esta última uma das principais vias fisiopatológicas publicadas da HP na DF. <sup>(8)</sup>

Estudos apontam que a HP na sua forma pré-capilar, à semelhança da forma primária, pode ter boa resposta com agonistas da prostaciclina, antagonistas da endotelina e inibidores da fosfodiesterase. Um estudo com ambrisentan e bosentan (antagonistas da endotelina) evidenciou melhora nos níveis de peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP), VRT e teste de caminhada de 6 min (indicadores bioquímicos, hemodinâmicos e clínicos de HP). <sup>(9)</sup>

Diante dessa problemática, este trabalho teve como objetivo avaliar, através de revisão da literatura, a ação de terapias específicas para Doença Falciforme na redução da prevalência de Hipertensão Pulmonar.

## 2 MÉTODOS

Foram utilizados nesta revisão trabalhos que: analisaram os efeitos na Hipertensão Pulmonar relacionada à Doença Falciforme das terapias específicas para a hemoglobinopatia, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola; artigos de revisão, revisões sistemáticas, estudos observacionais, série de casos, estudos de intervenção, guideline e livros-texto.

Foram incluídos trabalhos que utilizaram um ou mais dos seguintes parâmetros de avaliação: prevalência, mortalidade, valores pré e pós-intervenção de VRT, peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP), teste de caminhada de 6 min, lactato desidrogenase (DHL), bilirrubinas, hemoglobina (Hb), Hb Fetal e reticulócitos. Foram utilizados artigos, que mesmo superando o intervalo de publicação de 10 anos, foram de autoria do pesquisador referência no tema ou artigo original que atendeu ao objetivo do estudo.

Foram utilizadas as bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO e WEB OF SCIENCE, sendo inclusos artigos publicados nos últimos 10 anos que abordaram Hipertensão pulmonar e Doença Falciforme versando sobre as terapias específicas. Foram realizadas consultas e inclusão de artigos presentes nas referências dos artigos acessados que atendessem ao objetivo do estudo.

Os descritores utilizados foram: doença falciforme, hipertensão pulmonar e terapia, além das traduções em inglês verificadas no banco de descritores DECS: pulmonary hypertension, sickle cell disease e therapy. Posteriormente, foi realizada a leitura crítica do material determinante para a pesquisa e por fim o registro das informações relevantes, sendo catalogadas a autoria, ano, resultados e conclusões.

Estudos de experimento com animais, estudos contemplando Hipertensão Pulmonar secundária a outras patologias foram excluídos.

A partir do fichamento do material pesquisado, foi feita a análise, síntese e escrita dos resultados obtidos de forma a responder a pergunta de pesquisa.

### 3 RESULTADOS

O interesse pelas complicações pulmonares crônicas, associadas a doença falciforme, se deu principalmente no início do século XXI pelo surgimento de terapias vasodilatadoras e antiproliferativas promissoras para a forma primária da doença. Porém, as evidências não são claras, em termos de fisiopatologia e manejo, quando aplicadas a forma secundária à doença falciforme. <sup>(7)</sup>

Em termos de fisiopatologia, o mecanismo de lesão endotelial mediado pela Hb livre no plasma, devido à hemólise, tem ganhado destaque tendo como via final a depleção de óxido nítrico, potente vasodilatador. Como a hidroxiureia e transfusão crônica agem na diminuição da repercussão hemolítica, seu uso pode ser indicado, como prevenção dessas complicações e com mais impacto nos casos sintomáticos. <sup>(10)</sup>

O principal meio diagnóstico utilizado na Hipertensão Pulmonar é o ecocardiograma. O mesmo, com valor de velocidade de regurgitação tricúspide maior que 2,5 m/s tem valor preditivo positivo baixo ao passo que somente 30,8 % dos casos se confirma como Hipertensão Pulmonar após cateterismo cardíaco direito. Outros parâmetros bastante utilizados nos estudos analisados é o teste de caminhada de 6 min e peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP), em que o primeiro é um marcador funcional bastante adequado, e o segundo um marcador de estresse miocárdico. <sup>(7,11,12)</sup>

A tabela 1 tem como objetivo a apresentação dos artigos, estudos originais e revisões sistemáticas, analisados visando destacar: autor, ano de publicação, país onde foi elaborado, título do artigo e fonte de publicação. Observou-se que 63%(12) dos estudos analisados foram de produção norte-americana.

Reitera-se que foram incluídos trabalhos que, mesmo excedendo o intervalo de publicação de 10 anos, abordassem, seja como objetivo principal, seja como parâmetro, valores de VRT, PmAP, Hb Fetal, DHL, pró-BNP e teste de caminhada de 6 min associado a terapia com hidroxiureia ou transfusão crônica.

O baixo número de estudos originais avaliando a diminuição de VRT ou melhora de marcadores de hemólise em relação a terapia transfusional crônica limitou a análise dessa modalidade terapêutica nesse contexto.

Tabela 1: Características gerais dos estudos selecionados sobre Hipertensão Pulmonar secundária à Doença Falciforme.

AUTOR	PAÍS	ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	FONTE DE PUBLICAÇÃO
Dahoui et al <sup>(13)</sup>	Libano	2010	Pulmonary hypertension in children and young adults with sickle cell disease: evidence for familial clustering	Pediatric Blood Cancer
Desai et al <sup>(14)</sup>	EUA	2013	Longitudinal study of echocardiography derived tricuspid regurgitant jet velocity in sickle cell disease.	British Journal of Haematology
Gladwin et al <sup>(15)</sup>	EUA	2004	Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease.	New England journal of Medicine
Gordeuk et al <sup>(16)</sup>	EUA	2009	Relationship of erythropoietin, fetal hemoglobin, and hydroxyurea treatment to tricuspid regurgitation velocity in children with sickle cell disease	American Society of Haematology
Pashankar et al <sup>(17)</sup>	EUA	2008	Prevalence and risk factors of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease.	Pediatrics
Pashankar et al <sup>(18)</sup>	EUA	2009	Longitudinal follow up of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease.	American Journal of Haematology
Parent et al <sup>(19)</sup>	França	2011	A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease.	New england journal of Medicine
Caughey et al <sup>(20)</sup>	EUA	2015	Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review	British Journal of Haematology
. Ataga et al <sup>(21)</sup>	EUA	2006	Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study	British Journal of Haematology
Elmariah et al <sup>(22)</sup>	EUA	2014	Factors Associated with Survival in a Contemporary Adult Sickle Cell Disease Cohort	American Journal of Haematology
Voskaridou et al <sup>(23)</sup>	Grécia	2010	The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS).	American Society of Haematology
Olnes et al <sup>(24)</sup>	EUA	2009	Improvement in hemolysis and pulmonary arterial systolic pressure in adult patients with sickle cell disease during treatment with hydroxyurea.	American Journal of Haematology
Kalff et al <sup>(25)</sup>	Austrália	2010	The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults	British Journal of Haematology
Detterich et al <sup>(26)</sup>	EUA	2015	Chronic transfusion therapy improves but does not normalize systemic and pulmonary vasculopathy in sickle cell disease	American Society of Haematology
Colombatti et al <sup>(27)</sup>	Itália	2011	Tricuspid regurgitant velocity elevation in a three-year old child with sickle cell anemia and recurrent acute chest syndromes reversed not by hydroxyurea but by bone marrow transplantation	Haematology Reports
Cho et al <sup>(2)</sup>	Inglaterra	2014	Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease.	The Cochrane Collaboration
Fonseca et al <sup>(11)</sup>	Brasil	2012	Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease.	European respiratory journal
De Castro et al <sup>(5)</sup>	EUA	2008	Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes	American Journal of Haematology

As complicações pulmonares da Doença Falciforme, nos estudos encontrados, foram diagnosticadas fundamentalmente por Ecocardiograma, ainda que este tenha valor preditivo positivo de apenas 25 a 31%. O cateterismo além de ser invasivo, é muito oneroso para ser largamente utilizado nos estudos. Logo, o impacto da hidroxiureia e terapia transfusional pode ser mais persuasivos em estudos menores, pois são os que utilizam com mais frequência cateterismo cardíaco diagnóstico.

A revisão sistemática realizada em 2014 por Cho et al responderia a muitas perguntas a respeito da efetividade da Transfusão regular, ao passo que é um trabalho da Colaboração Cochrane e abrangeria um grande número de artigos, porém como utiliza em sua metodologia apenas ensaios clínicos randomizados e estes não foram encontrados, não houve resultado algum.<sup>(2)</sup>

A tabela 2 visa a apresentação das características metodológicas e resultados obtidos, acentuando o tipo de estudo, o número de participantes, tempo de seguimento nas coortes e a significância estatística.

Apenas um dos estudos limitou-se a estudar apenas a faixa etária pediátrica (<10 anos), no entanto 47% dos estudos avaliados utilizaram somente adultos.

Alguns parâmetros menos comuns foram utilizados para avaliar o efeito da Terapia transfusional como por exemplo, a dilatação mediada pelo fluxo da Artéria Braquial, a qual teve um comportamento inverso com a VRT e a taxa de hemólise, indicando que esse pode ser um parâmetro utilizável nos estudos, já que é um indicador da vasculopatia que ocorre no pulmão.

Os estudos de maior impacto encontrados foram as coortes (36%) estudando o papel da HU, com tempo de seguimento variando de 1,5 a 9,3 anos, dividindo a população do estudo em grupos com  $VRT < 2,5 \text{ m/s}$  (baixo risco para Hipertensão Pulmonar) e  $VRT \geq 2,5 \text{ m/s}$  (alto risco para Hipertensão Pulmonar) e analisando ao longo do estudo se o fato de estar usando HU significou proteção contra o aumento de VRT.

Sabendo-se que uma das principais causas de morte na população portadora de Doença Falciforme é por complicação pulmonar os estudos de Elmariah et al e Voskaridou et al atenderam ao objetivo do estudo, haja visto que estudaram a mortalidade por HP associada ao uso ou não de HU. <sup>(22,23)</sup>



Tabela 2: Características metodológicas, objetivos e principais resultados dos estudos selecionados.

ESTUDO	TIPO	OBJETIVO	N	TEMPO DE SEGUIMENTO	RESULTADOS
Dahoui et al <sup>(13)</sup>	Coorte	HU e VRT	85	2 anos	VRT<2.5: 50% usando HU; VRT >2.5: 78% usando HU (p=0,015)
Desai et al <sup>(14)</sup>	Coorte	HU e VRT	55	4,5 anos	Os que usavam HU desde o início do estudo tinham VRT 0,2m/s menor que os que não usavam HU (p=0,033). Porém não houve diferença entre o grupo com uso e sem uso no final do estudo (p=0,72).
Gladwin et al <sup>(15)</sup>	Coorte	HU e VRT	195	1,5 anos	VRT <2.5: 36% usando HU; TRV >2.5: 39% em uso de HU (p=0,76).
Gordeuk et al <sup>(16)</sup>	transversal	HU e VRT	81	-----	TRV <2.5: 38% usando HU; TRV >2.5: 41% usando HU (p=0,6)
Pashankar et al <sup>(17)</sup>	Transversal	HU e VRT	372	-----	TRV <2.5: 26% em uso de HU; TRV >2.5: 26% em uso de HU (0,9)
Pashankar et al <sup>(18)</sup>	Série de casos	HU e VRT	18	1, 9 anos	TRV <2.5: 50% em uso de HU; TRV >2.5: 10% em uso HU (P=0,11).
Parent et al <sup>(19)</sup>	Coorte	HU e VRT	444	2,2 anos	TRV <2.5: 23% usando HU, TRV >2.5+PmPAP<25: 28% usando HU, PmPAP >25: 12% usando HU (p=0,4).
Caughey et al <sup>(20)</sup>	RS	Prevalência de PsAPe	45	-----	O uso de HU foi observado em 70% dos estudos, com média de 33% dos pacientes recebendo tratamento. Somente a idade se correlacionou com a PsAPe
. Ataga et al <sup>(21)</sup>	Coorte	HU e VRT	93	2,6 anos	TRV <2.5: 65% em uso de HU; TRV >2.5: 35% em uso de HU (p=0,01).
Elmariah et al <sup>(22)</sup>	Coorte	HU e mortalidade	542	9,3 anos	42% em uso de HU. 32% tinham HP. Não houve diferença na sobrevida entre os tratados e os não tratados (p=0,3228).
Voskaridou et al <sup>(23)</sup>	ECNR	HU e mortalidade	330	8 anos	6.1% dos pcts em HU faleceram por HP vs 4.0% dos que não usavam HU faleceram por HP Mortalidade global: 9.9% no grupo tratado com HU e 24.6% no grupo sem tratamento (P 0.001)
Olnes et al <sup>(24)</sup>	Série de casos	HU e VRT	5	1,2 anos	VRT diminuiu de 3,3 para 2,5 durante o tratamento com HU.
Kalff et al <sup>(25)</sup>	retrospectivo	Transfusão e complicações	13	-----	Nenhum paciente teve evidência de progressão para HP, apenas 1 único iniciou terapia transfusional por HP leve e teve seus níveis estabilizados.
Detterich et al <sup>(26)</sup>	Transversal/ prospectivo	Transfusão e vasculopatia	61	12 a 120h pós transfusão	75% de uso de HU no grupo transfundido; 16% de uso HU no grupo não-transfundido. 5 pacientes pré-transfusão tinham VRT>2,5; 3 pacientes pós-transfusão tiveram VRT>2,5 (p=0,44).
Colombatti et al <sup>(27)</sup>	Relato de caso	HU, transfusão e TMO relacionado a VRT	1	3 anos	antes do uso de HU VRT=2,8; após 1 ano em uso HU VRT=2,82; após 1 ano de transplante de medula óssea VRT=2,01.
Cho et al <sup>(2)</sup>	RS	Impacto da Transfusão e HP	----	-----	Não houve nenhum resultado, pois não foram encontrados ECR que atendessem ao objetivo
Fonseca et al <sup>(11)</sup>	Coorte	HU e VRT	106	2,7	VRT<2.5: 19% em uso HU, VRT>2.5: 6% em uso de HU, PmPAP<25: 15.4% em uso HU, PmPAP>25: 12.5% em uso de HU (p=0,1)
De Castro et al <sup>(5)</sup>	Coorte	HU e VRT	76	3	VRT<2.5: 72% em uso HU; VRT>2.5: 43% em uso de HU (p=0,019)

RS: revisão sistemática; ECNR: ensaio clínico não-randomizado; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; ECR:ensaio clínico randomizado; TMO: transplante de medula óssea. HU:hidroxiureia; PmAP: pressão média na Artéria Pulmonar; HP: Hipertensão Pulmonar

A maioria dos estudos (66%) tiveram como objetivo a avaliação da HU na HP através do parâmetro VRT, o qual tem valor preditivo positivo limitado, gerando limitação na generalização dos resultados.

Os relatos e séries de casos, apesar do N pequeno, trazem de forma mais próxima condutas mais individualizadas, resposta terapêutica acompanhada no detalhe, tolerância à modalidade terapêutica, tendo-se melhor dimensão dos resultados na prática.

Os trabalhos de Ataga et al, Desai et al e De Castro et al ( $p < 0,05$ ) obtiveram resultados concordantes, à medida que nos grupos com  $VRT < 2,5$  m/s (baixo risco) a porcentagem de participantes em uso de Hidroxiureia foi maior do que no grupo com  $VRT \geq 2,5$  m/s (alto risco). No entanto, o trabalho de Dahoui et al encontrou associação inversa, a partir do momento em que o grupo com  $VRT < 2,5$  m/s tinha menor taxa de uso de HU do que o grupo com  $VRT \geq 2,5$  m/s. <sup>(14,21)</sup>

Os estudos de Gordeuk et al, Gladwin et al e Pashankar et al não obtiveram diferença no uso de HU ao longo do tempo de seguimento nos grupos com  $VRT < 2,5$  m/s e  $VRT \geq 2,5$  m/s. <sup>(15,16,17)</sup>

Apenas 4 estudos (22%) referentes a terapia transfusional crônica foram incluídos, sendo que os originais foram 1 relato de caso, 1 estudo transversal/prospectivo e 1 relato de caso. Apesar de nenhum deles terem apresentado significância estatística, o estudo de Detterich et al mostrou que a curto prazo, os valores de VRT pós-transfusão podem ser diminuídos em alguns pacientes. <sup>(26)</sup>

#### 4 DISCUSSÃO

A hidroxiureia, apesar de ter como efeitos indesejáveis a infertilidade e carcinogênese, é considerada a terapia mais segura e eficaz na prevenção de complicações agudas e crônicas secundárias à Doença Falciforme.<sup>(13,15,17)</sup>No presente estudo, a correlação estatisticamente significativa se confirmou em alguns parâmetros preditores de Hipertensão Pulmonar, mas não em outros. No entanto, há evidências fisiopatológicas que apontam os melhores níveis de HbF (efeito da hidroxiureia) como participante positivo no aumento do óxido nítrico endotelial, o que atenuaria essa vasculopatia pulmonar.<sup>(7)</sup>

As principais restrições ao uso da hidroxiureia são: crianças acima dos 3 anos e mulheres fora do ciclo gestacional. Seu uso é indicado se nos últimos 12 meses: houve 3 ou mais episódios de crises dolorosas exigindo internação hospitalar; mais de um evento de STA; hipoxemia crônica; lesão crônica de órgão como priapismo, retinopatia e osteonecrose; Hb <7mg/dl fora do evento agudo; DHL duas vezes acima do valor de referência para a idade.<sup>(28)</sup>

A avaliação do impacto da hidroxiureia em HP fica limitada à medida que a maioria dos estudos utilizaram apenas os valores Ecocardiográficos classificando-os em grupos de risco aumentado. Porém, agrega uma importância no sentido de que os subgrupos mais numerosos, dentro dos estudos, são de pessoas com risco mais baixo de desenvolver HP (VRT<2,5m/s), o que revela um perfil de paciente onde uma atuação mais precoce possa ser analisada.

Olnes et al através de estudo prospectivo, avaliando o impacto da HU na HP por 14 meses, obtiveram como resultado uma diminuição importante de VRT, diminuição dos níveis de DHL (marcador de hemólise) e aumento nos níveis de Hb Fetal com significância estatística. Os aspectos que limitam a força desse resultado são o N de apenas 5 pacientes e tempo de seguimento curto.<sup>(24)</sup>

No estudo de De Castro et al houve significância estatística na correlação entre a baixa taxa de uso de HU e níveis VRT>2,5m/s, apontando um efeito protetor da HU. Todavia, no estudo de Dehaoui et al a correlação se mostrou inversa, por demonstrar maior uso de HU no grupo com VRT>2,5m/s, negando o efeito protetor. Logo, deve-se entender que o primeiro estudo foi realizado apenas com pacientes com mais de 18 anos, o que aumenta a probabilidade de outras complicações que

justifiquem essa terapêutica, enquanto que o segundo incluiu crianças, onde a vasculopatia tende a ser mais branda.<sup>(5,13)</sup>

Referente a correlação mais evidente encontrada no estudo de prevalência de Caughey et al, a associação entre a idade e a maior prevalência de HP foi a única a assumir significância estatística. O uso de hidroxiureia não foi significativo na diminuição dessa taxa. A fisiopatologia concernente à lesão endotelial causada pela hemólise crônica, justificaria essa associação.<sup>(20)</sup>

A escolha da terapia transfusional crônica, em relação à Doença Falciforme, deve ser decidida pelo médico assistente conjuntamente com o serviço de Hemoterapia. As indicações citadas em um protocolo do Hemorio são: antecedentes de acidente cerebrovascular (AVC) ou alteração de fluxo ao Doppler transcraniano; priapismo e síndrome torácica aguda de repetição; gestantes com história de múltiplos abortamentos; Hipertensão Pulmonar diagnosticada por ecocardiografia com VRT > 2,5m/s ou por outros critérios cardiopulmonares.<sup>(29)</sup>

No estudo de Kalf et al o uso de eritrocitoafereze (transfusão de troca) apenas em adultos falcêmicos, visando melhora das crises algicas, se associou a melhora nos níveis de PSAPe. No entanto esse estudo se limita ao N de 13 participantes, sendo apenas 1 deles portador de HP, por ser um estudo retrospectivo, não se pode extrapolar seus resultados, mas a baixa taxa de aloimunização (3 pacientes) e ausência de sobrecarga de ferro mostram superioridade em relação a transfusão simples.<sup>(25)</sup>

A transfusão sanguínea simples tem por base a remoção de uma percentagem de HbS, remoção de hemoglobina livre no plasma, porém num primeiro momento gera aumento da viscosidade sanguínea e diminuição de fluxo microvascular, o que não é desejado no paciente falciforme. No estudo de Detterich et al a transfusão foi associada a menores níveis de VRT e maiores níveis de Dilatação mediada pelo fluxo na A. Braquial, onde esses parâmetros tiveram boa correlação com os níveis de Hb livre no plasma.<sup>(26)</sup>

No relato de caso de Colombatti et al, foi evidente a melhora tanto clínica, quanto dos valores de VRT após a terapia de transfusão automatizada. Nessa modalidade existe a possibilidade de controlar o fluxo para contínuo ou descontínuo e tem como vantagem o maior controle do hematócrito e dos níveis de HbS, muito utilizada em STA graves e AVCs isquêmicos. Os relatos e séries de casos, apesar

do N pequeno, traz de forma mais próxima condutas mais individualizadas, resposta terapêutica acompanhada no detalhe, tolerância à modalidade terapêutica, tendo-se melhor dimensão dos resultados na prática. <sup>(27)</sup>

A transfusão de troca de hemácias traria menos sobrecarga de ferro, ainda mais utilizando os quelantes. Porém essa modalidade esbarra nos custos, no fenômeno da aloimunização e nas reações transfusionais.

Pádua et al. afirmam ser a doença monogênica mais prevalente do Brasil, mais comum em negros e pardos. Onde 20-30% dos óbitos são por complicações pulmonares, agudas e crônicas. Reitera o impacto dessa hemoglobinopatia na doenças pulmonares ao afirmar que no futuro mais de 30% dos casos de Hipertensão Pulmonar será a forma secundária à Doença Falciforme. <sup>(30)</sup>

As evidências apontam a hemólise intravascular e a depleção do óxido nítrico como principal via fisiopatológica na vasculopatia pulmonar. A arginase liberada na hemólise crônica e a interação do grupamento heme com receptores inflamatórios leva à essa forma de Hipertensão pulmonar, caracterizada por Resistência Vascular Pulmonar menor que na forma primária, porém com maior gravidade. Alguns estudos experimentais tem avaliado a terapia com suplementação de Arginina. <sup>(31)</sup>

O rastreio desses pacientes através de Ecocardiograma é útil, apesar da  $VRT > 2,5\text{m/s}$  ter baixo valor preditivo positivo. Essa dificuldade pode ser minorada ao se combinar o Ecocardiograma com pró-BNP e teste de caminhada de 6 min. A partir desse valor de VRT, já há um aumento importante do risco de morte, o que indica confirmação diagnóstica através de cateterismo cardíaco direito. Esse método diagnóstico, em alguns estudos, foi o único utilizado, o que indica uma limitação na confiabilidade dos resultados correlatos. <sup>(32)</sup>

Ao se encontrar evidência hemodinâmica de Hipertensão Pulmonar na forma pré-capilar, alguns autores defendem o benefício com os análogos da prostaciclina ou antagonistas da endotelina, mas ressaltam a ausência de ensaios clínicos randomizados na população com Doença Falciforme. Os testes com sildenafil foram interrompidos devido ao aumento de crises dolorosas e deve-se lembrar da restrição do teste em indivíduos do sexo masculino pelo risco de priapismo. <sup>(9)</sup>

Um trabalho holandês de 2016 encontrou mais de 800 trabalhos publicados acerca de Hipertensão Pulmonar, identificando vários resultados conflitantes entre estudos multicêntricos, nas diversas classificações patológicas dessa pneumopatia.

Conclui-se que há várias controvérsias quanto à terapêutica ainda não solucionadas, mas que essa patologia tem se tornado cada vez mais crônica e menos causa imediata de morte.<sup>(32)</sup>

Evidências mais recentes trazem a infusão intravenosa de haptoglobina como alternativa para prevenir complicações crônicas. O mecanismo estudado se refere ao fato da hemólise crônica diminuir os níveis de haptoglobina, molécula fundamental no metabolismo da Hb livre no plasma, considerada importante via fisiopatológica.<sup>(33)</sup>

A terapêutica padrão é categorizada, ou seja, em uma etapa inicial, se recomenda a otimização da terapia específica para Doença Falciforme, através da hidroxiureia ou da terapia transfusional daqueles pacientes em faixa de Hipertensão Pulmonar leve. À medida que houver progressão da pneumopatia, o seguimento em centro de referência com profissional especializado em Hipertensão Pulmonar se fará necessário, e o mesmo indicará terapia específica que lhe aprovar.<sup>(34)</sup>

O rastreamento diagnóstico ainda é controverso, à medida que vão sendo realizados estudos epidemiológicos que possam evidenciar dados mais fidedignos quanto ao perfil dos pacientes, prevalência, fatores de risco e mortalidade. A indagação que persiste somente será respondida ao saber se a realização de Ecocardiografia de rastreamento nessa população está tendo impacto na mortalidade.<sup>(9)</sup>

O mais atual guideline encontrado foi o da American Thoracic Society de 2014 direcionado para diagnóstico, classificação e manejo da Hipertensão Pulmonar na Doença Falciforme. Apresenta como recomendação forte o uso da hidroxiureia como primeira escolha, recomendação fraca para o uso de terapia transfusional crônica, para casos selecionados. Nos casos em que não houver elevação da pressão em cunha capilar importante, há recomendação fraca para uso de agonistas da prostaciclina (iloprost) e antagonistas da endotelina (bosentan e ambrisentan) e recomendação forte para uso dos inibidores de fosfodiesterase 5 (sildenafil).<sup>(35)</sup>

O Ministério da Saúde por meio de um manual de condutas básicas em Doença Falciforme, ressalta o impacto da hidroxiureia na sobrevivência desses pacientes, evitando complicações agudas e crônicas, tanto pelo mecanismo da HbF quanto pela via do óxido nítrico. Porém, alerta que a prescrição desse medicamento deve ser feita por profissional familiarizado com o mesmo. Em termos de transfusão

sanguínea, a recomendação para complicações pulmonares se restringe à: Síndrome Torácica Aguda e Doença Pulmonar Hipóxica Progressiva.<sup>(36)</sup>

## 5 CONCLUSÃO

O presente estudo torna claro uma escassez de trabalhos com forte evidência avaliando terapias para Hipertensão Pulmonar na Doença Falciforme. Há guideline recente com esse foco específico, reconhecendo que esse tipo de paciente deve ser conduzido por médico especialista na área e que tenha familiaridade com essas terapias. O impacto da hidroxiureia em prevenir complicações crônicas é patente. Ainda que não haja ensaios clínicos randomizados, o seu uso pode ser adotado na prevenção da Hipertensão Pulmonar naqueles indivíduos de risco aumentado.

As limitações desse estudo se justificam pelo fato de não ser uma revisão sistemática. Somando-se a isso, há um número crescente de novas armas terapêuticas sendo estudadas com esse mesmo objetivo, como infusão com haptoglobina e terapia com arginina.

A doença falciforme gera lesões orgânicas diversas, sendo as complicações pulmonares as principais causas de óbito nessa população. Ao passo que é a doença monogênica mais comum no Brasil, esforços na tentativa de estabelecer protocolos de rastreio da HP e manejo terapêutico mais agressivo na clínica da Doença Falciforme contribuirá para melhores índices de morbi-mortalidade nessa população.



## 6 REFERÊNCIAS

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser AL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison medicina interna*. 17ª ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008.
2. Cho G, Hambleton IR. Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Systematic Review*. 2014,1,CD008360.
3. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-6.
4. Fonseca G, Souza R, Salemi V, Jardim C, Gualandro S. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012; 39: 112–118.
5. 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.
6. Gordeuk V, Castro O, Machado R. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 18 february 2016; 127(7):820-828.
7. Fonseca G, Souza R. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21 (5):432–437.
8. Amoozgar H, Dastgheib L, Seifi V, karimi M. Evaluation of Cardiac Sequelae in Patients with Sickle Cell Anemia. *Hellenic J Cardiol*. 2015; 56: 242-246.
9. Ataga K, Klings ES. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: diagnosis and Management. *Am J Hematol*. 2014; 425-431.
10. Machado RF. Hipertensão Pulmonar Associada à Anemia Falciforme. *Pulmão RJ*. 2015; 24(2):47-54.
11. Fonseca GH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012; 39: 112–118.
12. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; Vol 185, Iss. 11, pp 1154–1165.
13. Dahoui HA, Hayek MN, Nietert PJ. Pulmonary hypertension in children and young adults with sickle cell disease: evidence for familial clustering. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):398-402.

14. Desai PC, May RC, Jones SK. Longitudinal study of echocardiography-derived tricuspid regurgitant jet velocity in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013; 162(6):836-841.
15. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-895.
16. Gordeuk VR, Campbell A, Rana S. Relationship of erythropoietin, fetal hemoglobin, and hydroxyurea treatment to tricuspid regurgitation velocity in children with sickle cell disease. *Blood.* 2009;114(21):4639- 4644.
17. Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-Asaad A, Friedman A. Prevalence and risk factors of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2008; 121(4):777-782.
18. Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-Asaad A, Friedman A. Longitudinal follow up of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2009; 144(5):736-741.
19. Parent F, Bachir D, Inamo J,. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(1):44-53.
20. Caughey MC, Poole C, Ataga KI, Hinderliter AL. Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review. *Br J Haematol.* 2015; 170, 416–424.
21. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A , Orringer OP. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol.* 2006; 134, 109–115.
22. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint J, Ataga KI, Eckman J , Koch EAE, Telen MJ. Factors Associated with Survival in a Contemporary Adult Sickle Cell Disease Cohort. *Am J Hematol.* 2014 May; 89(5): 530–535.
23. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, Sinopoulou K, Balassopoulou A, Loukopoulos D, Terpos E. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood.* 2010; 115: 2354-2363.
24. Olnes M, Chi A, Haney C, May R, Minniti C, Taylor J, Kato GJ. Improvement in hemolysis and pulmonary arterial systolic pressure in adult patients with sickle cell disease during treatment with hydroxyurea. *Am J Hematol.* 2009; 530-532.
25. Kalff A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. *Br J Haematol.* March 2010; 149, 768–774.

26. Detterich JA, Kato RM, Rabai M, Meiselman HJ, Coates TD, Wood JC. Chronic transfusion therapy improves but does not normalize systemic and pulmonary vasculopathy in sickle cell disease. *Blood*. 2015; 6, 126: 703-710.
27. Colombatti R, Varotto E, Ricato S, Nardo D, Maschietto N, Teso S, Pillon M, Messina C, Milanese O, Sainati L. Tricuspid regurgitant velocity elevation in a three-year old child with sickle cell anemia and recurrent acute chest syndromes reversed not by hydroxyurea but by bone marrow transplantation. *Hematology Reports*. 2011; 3:e12 : 34-36.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 56 p.
29. Indicações transfusionais nas doenças hematológicas. Hemorio. [Acesso em 15 de jun de 2016]. Disponível em: [www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/protocolos/2\\_03.pdf](http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/protocolos/2_03.pdf).
30. De Padua AI, Martinez JAB. Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(1):143-144.
31. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016; 127: 820-828.
32. Noordegraaf AV, Groeneveldt JA, Bogaard HJ. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016; 25: 4–11.
33. Quimby KR, Hambleton IR, Landis RC. Intravenous infusion of haptoglobin for the prevention of adverse clinical outcome in Sickle Cell Disease. *Medical Hypotheses*. 2015; 85 424–432.
34. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary Hypertension in Hemolytic Disorders Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *Chest*. 2010; 137 30S-38S.
35. Klings EK, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, Kato GJ, Ataga KI, Gibbs JS, Castro O, Rosenzweig EB, Sood N, Hsu L, Wilson KC, Telen MJ, DeCastro LM, Krishnamurti L, Steinberg MH, Badesch DB, Gladwin MT. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; Vol 189, Iss 6, pp 727–740.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.