

Artigo / Article

## Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes

### *Cardiopulmonary complications of sickle cell disease*

Sandra F. M. Gualandro<sup>1</sup>Guilherme H. H. Fonseca<sup>2</sup>Danielle M. Gualandro<sup>3</sup>

*O pulmão é um dos principais alvos de complicações agudas e crônicas nas doenças falciformes (DF). A síndrome torácica aguda é a segunda causa de internação hospitalar apresentando considerável morbimortalidade. O suporte clínico de alta qualidade é a base do tratamento bem sucedido. A administração adequada de fluidos, a analgesia, a oxigenioterapia, a fisioterapia respiratória ativa e o uso criterioso de transfusões sanguíneas são elementos essenciais do tratamento. A hipertensão pulmonar (HP), por sua vez, tem sido recentemente reconhecida como uma das complicações mais graves e frequentes destes pacientes. A pressão de artéria pulmonar deve ser medida periodicamente por meio de ecocardiografia. Se o diagnóstico de HP for confirmado, o uso de hidroxiuréia, anticoagulação, transfusões e oxigênio deveriam ser considerados. As manifestações cardíacas nas DF incluem cardiomegalia, isquemia miocárdica, disfunção ventricular e cor pulmonale. O tratamento destas complicações deve seguir as recomendações das diretrizes atuais. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):291-298.*

**Palavras-chave:** Hipertensão pulmonar; síndrome torácica aguda; complicações cardíacas; doença falciforme.

Os fenômenos vaso-oclusivos característicos das doenças falciformes (DF) podem ocorrer em qualquer órgão, incluindo o coração e os pulmões. Com o aumento da sobrevida dos pacientes, aumentou a incidência de falência crônica de órgãos e, apesar do acometimento cardíaco ser comum, ainda é pouco diagnosticado. Já as complicações pulmonares estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade destas doenças,<sup>1</sup> sendo a segunda causa de admissão hospitalar e a primeira causa de morte em adultos. Apesar do primeiro paciente descrito com anemia falciforme ter falecido aos 32 anos, em consequência de um quadro pulmonar de rápida evolução,<sup>2</sup> as complicações respiratórias começaram a ser descritas apenas a partir dos anos 30,<sup>3-7</sup> e somente nos últimos anos tem havido algum progresso na compreensão do acometimento pulmonar associado a estas doenças.

### Complicações pulmonares

O acometimento pulmonar pode ser de natureza aguda ou crônica. As complicações agudas são representadas pela hiper-reatividade brônquica, pelo tromboembolismo pulmonar e pela síndrome torácica aguda (STA). As complicações crônicas levam a alterações da função pulmonar (doença restritiva, doença obstrutiva e capacidade anormal de difusão) e à hipertensão pulmonar (HP). A STA e a HP estão entre as causas mais importantes de morbimortalidade nesta população.

### Síndrome torácica aguda

#### Introdução

A síndrome torácica aguda (STA) consiste em uma

<sup>1</sup>Professora da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Ambulatório de Hemoglobinopatias do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup>Médico assistente do Grupo de Doenças Eritrocitárias e Distúrbios do Metabolismo de Ferro do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>3</sup>Médica pesquisadora da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Correspondência:** Sandra F. M. Gualandro

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 1º andar, sala 66 – Cerqueira César

054-03-000 – São Paulo-SP – Brasil

E-mail: sandrafmg@uol.com.br

combinação de sinais e sintomas incluindo dispnéia, dor torácica, febre, tosse e um novo infiltrado pulmonar, em geral multifocal, na radiografia de tórax. É uma forma de doença pulmonar, potencialmente muito grave, que pode progredir para síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). O aparecimento de alterações radiológicas pode ser tardio, dificultando o reconhecimento imediato da síndrome. A STA é mais freqüente nos casos de anemia falciforme (HbSS) com 12,8 eventos a cada cem pacientes/ano. Nos demais genótipos ela ocorre com menor freqüência, sendo a menor incidência em S-beta<sup>+</sup> talassemia, com 3,9 eventos a cada cem pacientes/ano.<sup>8</sup> É estimado que, aproximadamente, metade dos pacientes adultos com anemia falciforme apresenta pelo menos um episódio de STA durante a vida, que 13% necessitam de ventilação mecânica, com um período médio de internação hospitalar de 10,5 dias e uma taxa de mortalidade de 3%. É, também, a principal complicação de cirurgia e anestesia,<sup>9,10</sup> ocorrendo em 25% do pós-operatório das cirurgias maiores. É mais freqüente em crianças do que em adultos, porém a mortalidade é maior entre os adultos. A incidência é maior em pacientes com níveis de hemoglobina mais altos, hemoglobina fetal mais baixa e leucócitos mais elevados.<sup>8,11</sup> A recorrência é comum.

### Fisiopatologia

A fisiopatologia desta complicação vem sendo amplamente estudada, com algumas observações potencialmente relevantes para a abordagem diagnóstica e terapêutica.

O pulmão é um órgão muito propício à falcização devido às suas peculiaridades anatômicas. Nos capilares alveolares os glóbulos vermelhos não marcham em fila, o fluxo é semelhante à cachoeira. As arteríolas pré-capilares e as vênulas pós-capilares se localizam na interseção dos alvéolos, sendo fundamental combater a atelectasia. Experimentalmente, hipóxia e células falcizadas são sinérgicas para aumentar a resistência vascular. Além disso, a fisiologia pulmonar favorece o seqüestro de células densas, sendo a circulação pulmonar um filtro mais eficiente do que a circulação sistêmica. Finalmente, diferente da circulação sistêmica, a vasculatura pulmonar responde à hipóxia com vasoconstrição. Contribuem para agravar o processo o desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores, no sentido da vasoconstrição. Na STA existe aumento da endotelina-1 (potente vasoconstritor) e redução do óxido nítrico (potente vasodilatador). A L-arginina, substrato do NO, está freqüentemente depletada, mesmo no *steady state*. A hipóxia e os eritrócitos falcizados inibem a produção de NO por diminuição da NO-sintase (NOS) no endotélio. A inibição da NOS aumenta a resistência vascular pulmonar. Por outro lado, a hemoglobina livre no plasma, liberada pela hemólise intravascular, promove o seqüestro de NO. Agudamente, a diminuição do NO promove aumento na expressão endotelial de VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule - 1*), que é importante para a interação do antígeno VLA-4 (*very late activation*

*antigen - 4*) presente sobre a membrana do eritrócito falciforme, aumentando a aderência dos eritrócitos ao leito vascular pulmonar. Devido a estes efeitos sobre a circulação pulmonar, o NO pode ser um possível agente terapêutico para a STA.

Na STA causada por embolia gordurosa, há aumento da fosfolipase A<sub>2</sub>, um potente mediador inflamatório que promove a liberação de ácidos graxos livres que levam à ativação das plaquetas e da coagulação, à aderência dos eritrócitos ao endotélio vascular, à inativação do surfactante e à quebra da membrana alvéolo-capilar. Este mediador vem sendo explorado como instrumento de diagnóstico precoce, acreditando-se que seus níveis séricos se elevam durante episódios de dor que evoluem para STA, estando em níveis inferiores nos quadros vaso-oclusivos não complicados.

Do ponto de vista fisiopatológico, todos os fatores que favorecem a hipóxia favorecem também a falcização na circulação pulmonar, podendo deflagrar a STA: infecções, embolia gordurosa decorrente de infarto da medula óssea, hiperidratação, sedação excessiva, atelectasia devida à hipoventilação secundária à dor torácica, tromboembolismo, apnéia do sono, broncospasmo. Num estudo multicêntrico realizado nos EUA, envolvendo 537 pacientes e 671 eventos de STA, a causa mais freqüente foi infecção, e os patógenos mais freqüentes foram *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. A 2ª causa mais comum foi a embolia gordurosa.<sup>8</sup> Estes fatores podem estar presentes isoladamente ou, como é mais comum, em combinação.

### Manifestações clínicas

Os sintomas de apresentação são variados e dependem da idade do paciente. No estudo multicêntrico americano, febre foi o sinal mais freqüente, ocorrendo em 80% dos casos, seguido por tosse, taquipnéia, dor torácica e dispnéia. Os sintomas mais comuns de apresentação em crianças são febre e tosse, e em adultos dor torácica, dispnéia e hemoptise. Aproximadamente 50% dos pacientes são admitidos por outro diagnóstico; em adultos geralmente crise dolorosa e em crianças geralmente doença febril. Em 7% dos adultos existe alteração neurológica à apresentação. Nas crianças, particularmente nos primeiros quatro anos, existe um padrão sazonal, predominando no inverno, período no qual as infecções são mais freqüentes.<sup>8</sup> Nos adultos ocorre em média 2,5 dias após a admissão por crise dolorosa. Ao exame físico pode haver estertores e submacicez à percussão; a presença de sibilos é mais comum em crianças. O 2º achado mais freqüente é a ausculta pulmonar normal, presente em 35% dos pacientes. Em crianças, as alterações radiológicas predominam nos lobos inferiores e médio, progredindo, geralmente, para envolvimento multilobar. O derrame pleural é freqüente. A hemoglobina cai 1g a 2 g/dl, os leucócitos sobem e as plaquetas podem diminuir ou aumentar.<sup>12</sup> A saturação de oxigênio tende a diminuir após a admissão, à medida que o quadro se instala. A presença de complicações é mais freqüente nos

mais velhos. Plaquetopenia e história de doença cardiopulmonar são associadas a maior risco de insuficiência respiratória. Eventos neurológicos ocorrem em 25% dos pacientes adultos com STA, estando associados a pior prognóstico.

### Tratamento

Como a STA pode ser uma complicação de crise dolorosa, particularmente em pacientes com dor torácica, o tratamento inicial destes casos deve visar evitar condições que favoreçam tal evolução. O tratamento da STA instalada se baseia em combater a hipóxia, cobrir os agentes infecciosos mais freqüentes, evitar a sedação excessiva e a hiperidratação. Assim é recomendado:

#### Tratamento da crise dolorosa

- Analgesia adequada da dor e hidratação cuidadosa
- Considerar como fase prodrômica de STA
- Fisioterapia respiratória ativa para prevenir hipóxia
- Utilização de heparina profilática em crises dolorosas com repouso prolongado no leito
  - Monitorização diária para doença pulmonar
  - Monitorização pelos níveis séricos de fosfolipase A2 - em investigação

#### Tratamento da STA

- Antibióticos de amplo espectro (empírico), incluindo celalosporinas e macrolídeos
- Oxigênio para corrigir a hipóxia (monitorizar a saturação de O<sub>2</sub>)
  - Hidratação cuidadosa (1,0 a 1,5 vezes a manutenção)
  - Analgesia se necessário (evitar sedação excessiva)
  - Fisioterapia respiratória ativa (2/2 horas enquanto acordado)
    - Transfusão precoce de concentrado de hemácias para reverter a hipóxia
      - Considerar eritrocitoferese em casos mais graves
      - Ventilação não invasiva e ventilação assistida nos casos mais graves
        - Mucolíticos (N acetil cisteína) podem ser utilizados
        - Broncodilatadores podem ser benéficos (cuidado em adultos)
          - Em investigação: óxido nítrico inalatório

Além disso, cabe lembrar que os tratamentos que melhoram o curso clínico das DF diminuem a incidência de STA (hidroxiuréia, programa transfusional, TMO). O uso de hidroxiuréia está particularmente indicado, para reduzir a chance de novo episódio.<sup>13</sup>

## Hipertensão pulmonar (HP)

### Introdução

A HP é uma complicação com risco de vida observada em várias anemias hemolíticas crônicas. Um corpo crescente

de evidências suporta a existência de um novo mecanismo de doença humana: distonia de músculo liso, vasculopatia e disfunção endotelial associadas à hemólise.<sup>14-17</sup>

A hemólise intravascular com liberação de hemoglobina livre e de arginase no plasma causa uma redução na bioatividade do NO mediada pelo seqüestro de NO pela hemoglobina plasmática e pela redução da síntese causada pela degradação da arginina, substrato do NO, pela arginase.<sup>15,16</sup> Como já citado, o óxido nítrico ocupa uma função primordial na homeostase vascular regulando o relaxamento da musculatura lisa, o tônus vaso-motor, a expressão de moléculas de adesão endotelial e a ativação e agregação plaquetárias. As conseqüências clínicas da deficiência de NO incluem distonias envolvendo os sistemas gastrointestinal, cardiovascular, pulmonar e urogenital, assim como alterações da hemostasia.<sup>14</sup>

Apesar da HP das DF ser tradicionalmente atribuída a episódios vaso-oclusivos de repetição, a hemólise intravascular, através da "descompartimentalização" da hemoglobina, tem sido considerada a principal causa do aumento da resistência vascular pulmonar, devido à redução da disponibilidade de óxido nítrico ao endotélio vascular. Aliado a este quadro de vasculopatia pulmonar possivelmente associado à hemólise, 46% dos pacientes apresentam também componente de hipertensão venosa, secundário à disfunção do ventrículo esquerdo.<sup>18</sup>

### Manifestações clínicas

A HP é comum em adultos embora a freqüência real seja desconhecida. Tem prevalência estimada entre 10% e 30%, sendo causa significativa de morte em adultos e associada à morte súbita em jovens.<sup>19, 20,21</sup>

Os pacientes com DF que evoluem com HP desenvolvem piora da dispnéia e sintomas respiratórios com níveis de hemoglobina anteriormente bem tolerados. O uso do teste dos seis minutos vem sendo advogado como instrumento útil no *screening* e avaliação de tratamento destes pacientes. A partir do momento em que um paciente é diagnosticado como portador de HP, seus sintomas devem ser graduados no sistema de classificação funcional da OMS, similar ao como proposto pela NYHA (New York Heart Association) para insuficiência cardíaca, com a inclusão de síncope na classe funcional IV.<sup>22</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão pulmonar é baseado na presença de elevação sustentada da pressão arterial pulmonar (PAP) em 25mmHg em repouso e 30 mmHg em exercício, com pressão pulmonar capilar média e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo menor que 15 mmHg.<sup>22,23</sup> O diagnóstico da HP é efetuado através da medida direta da PAP por cateter, porém o ecocardiograma, por sua ampla disponibilidade e segurança é atualmente o principal instrumento de diagnóstico.<sup>21</sup> Vários trabalhos têm demonstrado a confiabilidade deste método, mas é importante considerar que esta

é uma técnica dependente do operador, apresentando alguns problemas de reprodutibilidade.<sup>24</sup>

Em pacientes com DF, uma velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide (VFTr) maior que 2,5 m/s é considerada diagnóstica de hipertensão pulmonar.<sup>20,24</sup> As peculiaridades clínicas e fisiopatológicas associadas a estas doenças acrescentam dificuldades adicionais ao diagnóstico de HP.<sup>25,26</sup> A PAP pode elevar-se durante episódios vaso-oclusivos e pode ser muito difícil diferenciar o estado basal exigido para uma medida confiável de PAP, do quadro vaso-oclusivo subclínico, que é característico da lesão orgânica silenciosa destas doenças.<sup>21</sup> Além disso, do ponto de vista técnico, é necessário assegurar pelo menos vinte minutos de repouso prévio ao exame, pois mesmo esforços pequenos podem elevar de forma desproporcional a PAP nestes pacientes.<sup>27</sup> Em um estudo, 13% dos pacientes com PAP normal no início do trabalho evoluíram com HP e 25% dos indivíduos com HP no início evoluíram com PAP normal durante o seguimento.<sup>19</sup>

Do ponto de vista hemodinâmico também há particularidades a serem consideradas. Nos pacientes com hipertensão pulmonar primária ocorre aumento da pressão da artéria pulmonar à custa da elevação da resistência vascular pulmonar (RVP), com débito cardíaco normal ou baixo.<sup>26,27</sup> Nos pacientes com HP secundária às DF, os níveis de resistência pulmonar são aproximadamente cinco vezes menores do que os observados na HP primária, mas aliados a um débito cardíaco elevado para compensar o quadro de anemia. Assim, elevações discretas da PAP são suficientes para causar deterioração hemodinâmica e repercussões clínicas correspondentes a estágios avançados de HP de outras etiologias.<sup>18,28</sup>

Portanto, o diagnóstico de HP deveria ser baseado em repetidas medidas, realizadas em diferentes momentos, devendo-se considerar o estudo hemodinâmico, com medida direta da PAP por cateterismo, especialmente quando a VFTr for maior do que 2,9 m/s.<sup>27</sup>

### **Perspectivas de tratamento**

Não há cura, por enquanto, para a HP das DF. A abordagem é baseada em medidas terapêuticas dirigidas especificamente à doença de base, na identificação de condições associadas que possam elevar a PAP e na tentativa de aliviar a HP através do uso de medicações que agem diretamente na circulação pulmonar.

O racional do tratamento dirigido à doença falciforme baseia-se na constatação de que a PAP pode se elevar de forma drástica durante um evento vaso-oclusivo, especialmente durante um episódio de STA, estando justificado utilizar agentes terapêuticos que diminuam o risco de falcização. Além disso, a maior parte dos pacientes com pressão mais elevada (VFTr acima de 2,9 m/s), apresenta intolerância aos esforços com valores de hemoglobina habitualmente bem tolerados, necessitando de transfusões de concentrado de

hemácias. Em relação ao tratamento específico da HP, o objetivo é provocar vasodilatação da circulação pulmonar através do uso de prostaciclina e bloqueadores de receptores de endotelina, além de tentar restaurar a homeostase no que se refere à produção e consumo de NO, através do uso de inibidores da fosfodiesterase e precursores do NO, como a arginina.

*Hidroxiuréia (HU)* – Apesar da falta de evidências ligando níveis altos de HbF à proteção contra HP, a hidroxiuréia pode ser utilizada com o objetivo de reduzir os eventos associados à exacerbação da hipertensão pulmonar, como os episódios dolorosos e a síndrome torácica aguda. As doses e monitorização são as recomendadas na literatura e alguns autores sugerem o uso de eritropoetina associada à HU, na presença de disfunção renal.<sup>28</sup>

*Transfusões de concentrado de hemácias* – A finalidade do seu uso na HP é reduzir a taxa de eventos vaso-oclusivos, através da diluição da HbS, e melhorar a capacidade de transporte de oxigênio. Seu uso é importante nas complicações agudas em pacientes com HP e em situações onde a administração de hidroxiuréia é contra-indicada ou ineficaz. O objetivo é manter valores de hemoglobina entre 8 e 10 g/dl, com Hb S inferior a 40%.<sup>14</sup> Não se deve esquecer que as transfusões são associadas a complicações tanto agudas quanto crônicas, sendo aconselhável o uso de bolsas fenótipo compatíveis e leucodepletadas. A sobrecarga de ferro, quando presente,<sup>27</sup> deve ser tratada conforme as diretrizes institucionais.

*Tratamento da hipoxemia* – Hipoxemia deve ser pesquisada, sendo prático e confortável para o paciente a utilização da oximetria de pulso. Devido à tendência deste método em subestimar os valores da saturação de O<sub>2</sub>, é aconselhável confirmar os achados através de gasometria arterial e, se estiverem compatíveis, fazer o acompanhamento com a oximetria de pulso. Os pacientes com hipóxia importante têm indicação para utilização de oxigenioterapia domiciliar. Alguns pacientes apresentam apnéia do sono, tendo hipoxemia noturna, que deve ser tratada para minimizar a vasoconstrição pulmonar associada à hipóxia.

*Anticoagulação* – A anticoagulação tem sido usada no tratamento da HP primária, com eficácia clínica difícil de ser avaliada, mas com estudos monocêntricos mostrando bons resultados.<sup>22</sup> A medicação utilizada é a varfarina sódica, com o objetivo de manter o INR entre 2,0 e 3,0. Embora nenhum trabalho tenha demonstrado eficácia do seu uso nas DF, sua utilização parece racional, merecendo estudos controlados, tendo em vista a hipercoagulabilidade e o aspecto histológico pulmonar de necrópsias de pacientes com HP. A monitorização deve ser cuidadosa, especialmente pelo maior risco de hemorragia cerebral em pacientes adultos com DF.

*Terapia vasodilatadora e de remodelação vascular* – Há poucos trabalhos sobre o uso destes agentes na HP associada às DF.

– Bloqueadores de canal de cálcio – Bloqueadores de canal de cálcio têm sido prescritos indiscriminadamente em pacientes com HP. Estes medicamentos possuem propriedades que podem piorar a hipertensão arterial pulmonar incluindo efeitos inotrópicos negativos sobre a função ventricular direita e estimulação simpática reflexa que pode aumentar a frequência cardíaca, mesmo em repouso. Seu uso deve ser desencorajado a menos que haja evidências, obtidas em cateterização da artéria pulmonar, de resposta a estes agentes.<sup>22</sup>

– Prostaciclina – Pelo menos um trabalho demonstrou a queda da resistência vascular pulmonar com o uso de epoprostenol durante cateterização da artéria pulmonar.<sup>27</sup> No entanto, como esta medicação causa diminuição da resistência periférica e aumento do débito cardíaco por ser inotrópica positiva, existem preocupações quanto à possibilidade de insuficiência cardíaca de alto débito em pacientes anêmicos. Além disso, este tratamento exige a implantação de cateter central, com algumas mortes atribuídas à infecção e trombose do dispositivo, o que provavelmente seria um problema nestes pacientes.

– Bloqueadores do receptor de endotelina (bosentan, silatexan) – Seu uso parece atraente nas DF, devido ao aumento do nível sérico de endotelina-1 nesta população. O uso destas medicações em outras causas de HP já é bem estabelecido, com bons resultados. Seu uso nas DF, no entanto, pode ser complicado devido a seus efeitos colaterais incluírem alterações hepáticas, aumento do volume plasmático e anemia (queda de 1 g/dl na hemoglobina, em pacientes sem doença hematológica).<sup>28</sup>

– Inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil) – Estes medicamentos vêm sendo utilizados em HP de outras causas. Aparentemente é eficaz em pacientes com HP associada à hemólise, como visto em pacientes com beta-talassemia intermédia. Existem estudos em andamento utilizando sildenafil em pacientes com DF, aparentemente sem aumento na incidência de priapismo. No entanto, são necessários estudos com maior número de pacientes antes de indicar o seu uso em grande escala.

– Arginina – O uso de arginina é promissor na HP associada à DF, com um trabalho mostrando redução de aproximadamente 15% nos níveis de PAP na população estudada.<sup>29</sup> Não há trabalhos, no entanto, sobre a administração crônica de arginina, havendo o risco teórico de formação de meta-hemoglobina e hipertensão com o uso contínuo.<sup>28</sup>

### Recomendações

- Utilização do ecocardiograma transtorácico com medida da velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide para diagnóstico de hipertensão pulmonar em todos os pacientes com anemia falciforme e S-β<sup>0</sup> talassemia

- Realização do ecocardiograma a cada 3 anos nos pacientes sem diagnóstico de HP e anualmente nos já diagnosticados;

- Avaliação com estudo hemodinâmico por cateterização de artéria pulmonar dos indivíduos com velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide maior que 2,9 m/s;

- Aconselhamento quanto à contracepção em mulheres em idade fértil com HP;

- Avaliação quanto ao uso de hidroxiuréia, programa transfusional, anticoagulação, oxigenioterapia ou de protocolos de estudo que envolvam uso de inibidores da fosfodiesterase, bloqueadores de receptores de endotelina e arginina.

## Complicações cardíacas

### Introdução

As alterações cardiovasculares relacionadas às DF têm sido reconhecidas com mais frequência e incluem aumento da área cardíaca, isquemia miocárdica, disfunção biventricular e hipertensão pulmonar, entre outras. Elas têm sido atribuídas principalmente à anemia hemolítica crônica presente nestes pacientes ou consideradas reflexo das alterações pulmonares ou do depósito de ferro secundário às transfusões de sangue. Atualmente acredita-se que as manifestações cardíacas incluem uma miocardiopatia específica causada pela lesão direta do coração pela doença. A sobrecarga de ferro, secundária às transfusões sanguíneas, poderia agravar o acometimento cardíaco, mas este parece não ser um evento frequente nos pacientes com DF.<sup>30</sup>

### Fisiopatologia

Nas DF, como em outras anemias crônicas, o débito cardíaco está elevado devido a um aumento do volume sistólico. O volume sanguíneo está aumentado devido ao aumento do volume plasmático e a resistência periférica está diminuída. O aumento do débito cardíaco leva ao aumento das câmaras cardíacas e hipertrofia do septo. Estas alterações, entretanto, são mais pronunciadas nas DF do que nas outras anemias.<sup>31</sup> A elevação do débito cardíaco nas anemias de outras naturezas geralmente ocorre quando a taxa de hemoglobina é menor ou igual a 7,0 g/dl. Estudos hemodinâmicos em adultos e crianças com DF confirmam a existência de um aumento importante do débito cardíaco mesmo com valores mais elevados de hemoglobina (entre 9 e 10 g/dl). Estes estudos mostram que, para uma mesma taxa de hemoglobina, o débito cardíaco em repouso é maior em pacientes com anemia falciforme do que naqueles com anemia crônica de outras etiologias. Este fato pode estar relacionado à diminuição da saturação de oxigênio do sangue arterial em consequência da menor afinidade da hemoglobina S pelo oxigênio e à formação de *shunts* intrapulmonares direito-esquerdo. Estes fenômenos de adaptação circulatória à anemia crônica são responsáveis pela grande frequên-

cia de sopros sistólicos (ejetivos ou de insuficiência mitral funcional), hiperpulsatilidade arterial, cardiomegalia à radiografia de tórax e sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular.<sup>32</sup>

Estudos anatomopatológicos têm revelado a presença de microinfartos e fibrose miocárdica resultantes, aparentemente, da oclusão microvascular por hemácias falcizadas e trombos organizados. Entretanto, havia dúvidas se a presença de hemácias falcizadas seria um fenômeno *ante mortem* ou se ocorreria após a morte.<sup>32</sup>

Um estudo feito em dez pacientes com anemia falciforme com sintomas cardiovasculares, nos quais foi realizada biópsia endomiocárdica, revelou fibras miocárdicas degeneradas em graus variáveis com aumento do tecido conjuntivo entre elas e com fibrose, relacionadas a capilares obliterados por hemácias falciformes e por plaquetas, comprovando que o fenômeno da falcização está implicado na lesão cardíaca.<sup>33</sup> Os fenômenos vaso-oclusivos no pulmão, por sua vez, causam infartos pulmonares que levam ao aumento da resistência vascular, à hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.<sup>32</sup>

#### Quadro clínico

À anamnese, freqüentemente, existem queixas de palpitações, dispnéia aos esforços e, eventualmente, dor torácica. Ao exame físico pode ser encontrado desdobramento da 2ª bulha, presença de 3ª bulha ou sopros sistólicos funcionais. O achado de hepatomegalia, edema de membros inferiores e estertores pulmonares não necessariamente implica insuficiência cardíaca.<sup>34</sup> A freqüência cardíaca é, em geral, normal, e, se houver aumento da mesma, deve-se considerar a presença de insuficiência cardíaca ou de queda abrupta do valor da hemoglobina. Os pacientes com anemia crônica têm pressões arteriais sistólicas e diastólicas menores que o esperado. Nos pacientes com DF, a pressão arterial, embora mais baixa do que nos grupos controle de mesma idade, sexo e etnia, costuma ser maior do que o esperado para a gravidade da anemia.<sup>35</sup> Um grande estudo colaborativo analisou 3.317 pacientes com idade entre 5 e 45 anos e detectou elevação da pressão sistólica ou diastólica em 6% dos pacientes com idade acima de 18 anos. Este estudo mostrou também uma diminuição da sobrevida naqueles com pressão sangüínea mais elevada, uma associação positiva da pressão sangüínea sistólica com o acidente vascular cerebral e dados da pressão sangüínea de acordo com o gênero e a faixa etária.<sup>36</sup>

Os sinais e sintomas clínicos compatíveis com insuficiência cardíaca estão presentes em 7% dos casos. Arritmias graves são incomuns, sendo freqüentes extra-sístoles supraventriculares ou ventriculares.<sup>37</sup> O infarto agudo do miocárdio (IAM) é raro e, quando diagnosticado, a cineangiocoronariografia geralmente mostra coronárias epicárdicas normais. Em geral, os pacientes com DF não apresentam aterosclerose. Este fato pode estar relacionado à menor faixa etária deste

grupo e ainda à menor incidência da doença isquêmica do coração na raça negra. Apesar disto, a possibilidade de IAM deve fazer parte do diagnóstico diferencial das dores torácicas, nestes pacientes.<sup>34,38,39,40</sup>

#### Exames complementares

O eletrocardiograma mostra sinais de sobrecarga ventricular esquerda em 50% a 80% dos casos, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T em 58%, bloqueio atrioventricular de primeiro grau em 8% a 10%, aumento do intervalo QT corrigido em 8% e sinais de sobrecarga ventricular direita em 6%. Estas anormalidades eletrocardiográficas não são preditivas de achados clínicos de disfunção ventricular.<sup>41</sup> É relevante a prevalência de bloqueio atrioventricular de primeiro grau nesta população quando comparados à prevalência de 0,5% na população geral.<sup>38</sup> A radiografia de tórax revela aumento da área cardíaca na maioria dos casos e, menos freqüentemente, sinais de hipertensão pulmonar.<sup>32,34,37</sup>

O ecocardiograma mostra aumento dos diâmetros das câmaras cardíacas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada na maioria dos casos e hipertrofia septal.<sup>41</sup> Em um estudo ecocardiográfico de 38 pacientes com DF hospitalizados, o achado mais comum foi hipertensão pulmonar, que estava presente em 58%. Entretanto, este dado pode não ser representativo, pois os pacientes estudados eram mais graves e estavam internados devido a complicações.<sup>30</sup> Um estudo cooperativo no qual foi feito ecocardiograma em 191 pacientes estáveis (sem crises por, no mínimo, duas semanas e sem transfusões por, no mínimo, três meses), não confirmou os resultados encontrados nos pacientes internados. Este estudo mostrou que os pacientes com DF tinham diâmetro do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo (VE), ventrículo direito e espessura do septo interventricular aumentados em relação aos controles. O grau de dilatação do VE foi associado com a gravidade da anemia e com a idade quando o valor de hemoglobina foi inferior a 8 g/dl. Portanto, a duração e a gravidade da anemia podem ter um impacto na dilatação do VE. As pressões da artéria pulmonar não estavam elevadas e a contratilidade do VE estava preservada. Derrame pericárdico foi descrito em 10% dos casos e sua presença foi inversamente relacionada ao nível de hemoglobina.<sup>42</sup> A disfunção diastólica avaliada por ecocardiograma com Doppler tecidual em pacientes assintomáticos não é freqüente, ocorrendo em aproximadamente 10% dos casos.<sup>43</sup>

Em um estudo recente, no qual 22 pacientes foram submetidos à ressonância nuclear magnética do coração com estresse com adenosina e angiotomografia de coronárias, nenhum apresentava coronárias com doença aterosclerótica, mas 13% tinham anormalidades de perfusão miocárdica (isquemia miocárdica). Nenhum paciente tinha sobrecarga cardíaca de ferro. Outros achados foram aumento das câmaras cardíacas, função ventricular esquerda preservada e disfunção do ventrículo direito.<sup>40</sup>

### Recomendações

- Não foram estabelecidas, por enquanto, diretrizes específicas para a avaliação e tratamento cardiológico nas DF. A análise da literatura científica, aliada à experiência clínica, recomenda que a avaliação cardiológica de pacientes com DF seja realizada através de anamnese e exame físico detalhados, eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler transtorácico e radiografia de tórax.

- Na presença de queixa de dor torácica, deve ser investigada isquemia miocárdica, mesmo sabendo que os pacientes com DF têm menos aterosclerose que a população geral e que obstruções significativas nas coronárias epicárdicas, na maior parte das vezes, não são o mecanismo fisiopatológico da isquemia.

- Na presença de palpitações, deve ser realizado ecocardiograma, Holter de 24 horas e teste ergométrico, de acordo com a condição clínica do paciente.

- Na suspeita de sobrecarga de ferro, deve ser realizada ressonância nuclear magnética do coração, com medida do T2\*; em locais onde a ressonância não estiver disponível, deve-se realizar ecocardiograma para avaliação de função ventricular, lembrando que este método não detecta alterações precoces,

- Na presença de hipertensão arterial deve-se ressaltar que, até o momento, não existem, para estes pacientes, estudos para guiar decisões sobre quando iniciar o tratamento anti-hipertensivo, quais as medicações mais efetivas e qual a meta da pressão arterial. Uma abordagem razoável consiste em seguir as recomendações vigentes para a população geral.<sup>44</sup> É relevante lembrar que inibidores da enzima conversora da angiotensina são recomendados para reduzir a proteinúria, mas devem ser utilizados com monitorização do potássio uma vez que estes pacientes podem apresentar hipercalemia devido a acometimento renal. Teoricamente, os diuréticos podem causar hemoconcentração, mas, o uso destes medicamentos, quando necessário, não está contraindicado.

- A insuficiência cardíaca congestiva deve ser tratada da maneira convencional.<sup>45</sup> Pacientes com anemia grave e sintomas de insuficiência cardíaca ou angina podem se beneficiar com o aumento cuidadoso da taxa de hemoglobina, por meio de transfusões sanguíneas.<sup>35</sup>

- Em pacientes com fibrilação atrial, que é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na população geral, o tratamento deve seguir as diretrizes atuais.<sup>46</sup>

### Abstract

*The lung is a major target organ for acute and chronic complications in sickle cell disease. Acute chest syndrome is the second most common cause of hospital admission resulting in considerable morbidity and mortality. The mainstay of successful treatment remains high quality supportive care. Fluid management, analgesia, oxygenation, bronchodilators, incentive spirometry and judicious*

*use of transfusion therapy are essential elements of supportive care management. Pulmonary hypertension (PHT) has emerged as one of the most frequent and serious complications in these patients. The pulmonary artery pressure should be evaluated periodically by echocardiography. If the PHT diagnosis is positive the use of hydroxiurea, anticoagulation, transfusions and oxygen therapy should be considered. Cardiac manifestations are common including enlargement of the heart, myocardial ischaemia, ventricular dysfunction and cor pulmonale. The management of these complications follows the current guidelines. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):291-298.*

**Key words:** Pulmonary hypertension; acute chest syndrome; cardiac complications; sickle cell disease.

### Referências Bibliográficas

1. Darbari DS, Kple-Faget, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2006;81:858-63.
2. Savitt TL, Goldberg MF. Herrick's 1910 case report of sickle cell anemia – the rest of the story. *JAMA.* 1989;261:266-71.
3. Bromberg PA. Pulmonary aspects of sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1974;133:652-7.
4. Yater WM, Hansmann GH. Sickle-cell anemia: a new cause of cor pulmonale-report of two cases with numerous disseminated occlusions of the small pulmonary arteries. *Am J Med Sci.* 1936; 191:474-84.
5. Sidiqqi AW, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease *Postgrad Med J.* 2003;79:384-90.
6. Steinberg B. Sickle cell anemia. *Archives of Pathological and Laboratory Medicine.* 1930;876-90.
7. Diggs LW, Ching RE. Pathology of sickle-cell anemia. *Southern Medical Journal.* 1934;27:839-45.
8. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, *et al.* The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *Blood.* 1994;84:643-9.
9. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1855-65.
10. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, *et al.* A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1995;333:206-13.
11. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood.* 1997;89:1787-92.
12. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, *et al.* Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest* 2000;117:1386-92.
13. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, *et al.* Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995;332:1317-22.
14. Rother R, Bell L, Hillmen P, Gladwin M. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA* 2005;293:1653-62.
15. Hsu LL, Champion HC, Campbell-Lee SA, Bivalacqua TJ, Mancini EA, Diwan BA, *et al.* Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood.* 2007;109:3088-98.
16. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Review.* 2007;21(1):37-47.

17. Kato J, McGowan VR, Machado RF, Little JA, Taylor VJ, Morris CR. 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;107:2279-85.
18. Abete 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; 175:1272-9.
19. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101:1257-61.
20. 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.
21. 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. *British Journal of Haematology.* 2006; 134: 109-15.
22. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Prob Cardiol* 2004;575-612.
23. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1655-65.
24. Chemla D, Castelain V, Hérve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20:1314-31.
25. Gladwin MT, Sachdev V. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2521-2.
26. Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation* 1954;10:653-62.
27. Castro O, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:881-96.
28. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Hematol.* 2005;129:449-64.
29. Morris CR, Morris SM, Hagar W, Van Wardeman J, Claster S, Kepka-Lenhart D, *et al.* Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Resp Crit C Med* 2003;168:63-69
30. Ahmed S, Siddiqui AK, Sadiq A, Shadis RK, Patel DV, Russo LA. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2004;76:195-8.
31. Johnson CS. Arterial blood pressure and hyperviscosity in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2005;19:827-37.
32. Gacon PH, Donatien Y. Manifestations cardiaques de la drépanocytose. *Presse Med.* 2001;30:841-5.
33. Tap O, San M, Mete UO, Kaya M. Ultrastructural alterations in the myocardium of patients with sickle cell anemia. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2001;33:151-6.
34. Tsironi M, Aessopos A. The heart in sickle cell disease. *Acta cardiol* 2005;60(6):589-98.
35. National Institute of Health - publication 02-2117 - The management of Sickle Cell Disease - 4th edition 2002.
36. Pagelow CH, Colangelo L, Steinberg M, *et al.* Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1997;102:171-7.
37. Covitz W. Cardiac disease. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH. *Sickle Cell Disease: basic principles and clinical practice.* New York, Raven Press; 1994. pag 725-734.
38. Barret O, Saunders DE, McFarland DE, Humphries JO. Myocardial infarction in sickle cell anemia. *Am Journal of Hematology.* 1984; 16:139-47.
39. Pavlu J, Ahmed RE, O'Regan DP, Patridge J, Lefroy DC, Layton DM. Myocardial infarction in sickle cell disease. *Lancet.* 2007; 369:246.
40. Raman SV, Simonetti OP, Cataland SR, Kraut EH. Myocardial ischemia and right ventricular dysfunction in adult patients with sickle cell disease. *Hematologica.* 2006;91:1329-35.
41. Lippman SM, Niemann JT, Thigpen T, Ginzton LE, Laks MM. Abnormal septal Q waves in sickle cell disease - prevalence and causative factors. *Chest.* 1985;88(4):543-8.
42. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The heart in sickle cell anemia. The cooperative study of sickle cell disease (CSSCD). *Chest* 1995;108:1214-9.
43. Kanadasi M, Akpınar O, Caylı M, Donmez Y, Acarturk E. Frequency of diastolic dysfunction in patients with sickle cell anemia: a tissue doppler imaging study. *Acta cardiol.* 2005;60(5):471-6.
44. V Brazilian Guidelines for Arterial Hipertension. *Int J Atheroscler* 2006;1(2):71-123.
45. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;20;112(12):e154-235.
46. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, *et al.* ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006;114:e257-e354.

O tema apresentado e o convite aos autores constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Caçado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.  
Publicado após revisão e concordância do editor.  
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 07/08/2007  
Aceito: 22/08/2007