

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E COMPLICAÇÕES PULMONARES EM PACIENTES ACOMETIDOS DE ANEMIA FALCIFORME

*PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND PULMONARY COMPLICATIONS IN
PATIENTS SUFFERING FROM SICKLE CELL ANEMIA*

Beatriz Franciele Lorenzon ¹
Jeanine Marie Nardin ²
Emanuele Cristina Pesenti ³

Recebido em 21 de julho de 2015
Aceito em 12 de agosto de 2015

RESUMO

Anemia se caracteriza laboratorialmente por uma diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina ou de eritrócitos no sangue. Dentre os tipos de anemia, destaca-se a anemia falciforme, considerada uma das doenças hematológicas herdadas de maior incidência mundial, sendo, no Brasil, a doença monogênica mais frequente. Estima-se que existam mais de 8000 portadores da forma homozigótica. Pacientes com doenças falciformes, particularmente a anemia falciforme, apresentam risco de desenvolvimento de complicações pulmonares, que culminam em alta morbidade e mortalidade nestes indivíduos. A Síndrome Torácica Aguda (STA) e a Hipertensão Pulmonar (HP) são complicações de grande incidência em pacientes com a doença e são responsáveis por um pior prognóstico e elevação da mortalidade. A presente revisão de literatura objetivou indicar as causas de Síndrome Torácica Aguda e caracterizar a Hipertensão Pulmonar nesses pacientes. Os estudos indicam serem infecções e enfarte pulmonar duas das principais etiologias da STA em pacientes com anemia falciforme. Outros associam uma pressão pulmonar elevada a risco crescente de baixa sobrevida, comparando-se a pacientes com anemia falciforme, mas sem desenvolvimento de HP. A Hemólise apresenta-se como uma das prováveis causas da HP de acordo com estudos e outros indicam confiabilidade superior da cateterização cardíaca direita na confirmação diagnóstica de HP.

Descritores: anemia; anemia falciforme; Síndrome Torácica Aguda; Hipertensão Pulmonar.

ABSTRACT

Anemia is characterized by a laboratory decreased hematocrit, hemoglobin concentration or erythrocytes in the blood. Among the types of anemia, there is the sickle cell anemia, considered one of the inherited hematologic diseases of highest incidence in the world and being in Brazil the most common monogenic disease. It is estimated more than 8000 patients with the homozygous form. Patients with sickle cell disease, particularly sickle cell anemia, are at risk of developing pulmonary complications, which culminate in high morbidity and mortality in these patients. Acute Chest Syndrome (ACS) and Pulmonary Hypertension (PHT) are complications of high incidence in patients with the disease and are responsible for a worse prognosis and increased mortality. This literature review aimed to indicate the causes of Acute Chest Syndrome and to characterize the Pulmonary Hypertension in these patients. Studies indicate that infection and pulmonary infarction are two of the main etiologies of STA in patients with sickle cell anemia. Others associate a high pulmonary pressure at increased risk of low survival compared to patients with sickle cell anemia, but without HP development. The hemolysis is presented as one of the probable causes of HP according to studies and others indicate higher reliability of right heart catheterization to confirm the diagnosis of HP.

Keywords: anemia; sickle cell anemia; Acute Toracic Syndrome; Pulmonary Hypertension.

¹ Acadêmica do 8º período curso de Biomedicina do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL). Endereço: Rua Konrad Adenauer nº 442, Tarumã, CEP 82821-020, Curitiba, PR, Brasil. Tel: (41) 3361-4200. E-mail: beatriz_franciele22@hotmail.com. ² Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Paraná - UFPR (2002). Docente das disciplinas de Bioquímica e Hematologia do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL). E-mail: jemarie@terra.com.br. ³ Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense (2008), docente das disciplinas Laboratório Clínico e Parasitologias Humana e Clínica do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL). E-mail: emanuelepesenti@gmail.com

INTRODUÇÃO

Anemia é um termo que se refere tanto a uma síndrome clínica como a um quadro laboratorial representado por redução do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue ou da concentração de eritrócitos por unidade de volume em relação a parâmetros de sangue periférico de uma população de referência ⁽¹⁾. Os eritrócitos apresentam a forma de disco bicôncavo, com diâmetro aproximado de 7µm. Após coloração, nota-se tonalidade amarelo-pardacenta, mais escura nas bordas em relação ao centro, equivalente à maior quantidade de hemoglobina das bordas ⁽²⁾.

A hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos dos mamíferos que tem como principal função o transporte de gás oxigênio por todo o organismo ^(3,4,5). Em indivíduos normais, os níveis de hemoglobina e o hematócrito alteram de acordo com a fase do desenvolvimento individual, estimulação hormonal, tensão de oxigênio no ambiente, idade e gênero ^(1,2,6).

Para definir anemia, valores típicos de hemoglobina, ao nível do mar, seriam inferiores a 13,5 g/dL em homens adultos e abaixo de 11,5 g/dL em mulheres adultas, embora os valores de referência variem entre os laboratórios. Dos dois anos de idade até a puberdade, valor de hemoglobina abaixo de 11 g/dL é indicativo de anemia. Os recém-nascidos têm níveis mais altos de hemoglobina. Ao nascimento 14 g/dL é considerado o limite de referência inferior ⁽⁶⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de dois bilhões de pessoas no mundo são anêmicas, correspondendo a um terço da população mundial ⁽⁷⁾. No Brasil, conforme dados da OMS, 30% das crianças abaixo de cinco anos têm anemia, sendo a segunda maior prevalência da América Latina ⁽⁸⁾.

Tomando como parâmetro a porcentagem de reticulócitos encontrados no sangue periférico, separam-se as anemias em dois tipos. Se houver menos de 2% de reticulócitos circulantes, a anemia será do tipo não-hemolítica. Pode ser consequência de uma falha na produção dos precursores eritroblásticos da medula óssea. Esses precursores poderão estar presentes em número normal ou aumentado, mas não apresentam amadurecimento normal ⁽²⁾.

Se a porcentagem de reticulócitos for superior a 3%, suspeita-se de anemia com excesso de destruição e de produção de eritrócitos, ou anemia hemolítica ⁽²⁾, caso da anemia falciforme. As anemias hemolíticas são decorrentes do encurtamento do ciclo vital eritrocitário ^(9,10), de causas extramedulares, intra ou extracorpúsculares, hereditárias ou adquiridas. O processo se instala a partir do momento em que o volume de destruição supera a

capacidade geradora da medula óssea⁽⁹⁾. A destruição eritrocitária precoce é a principal causa de anemia na anemia falciforme⁽¹⁰⁾.

A anemia falciforme é uma das doenças hematológicas herdadas mais comuns em todo o mundo^(5,11). Descrita em 1910 pelo médico James B. Herrick^(5,12,13,14), a doença originou-se na África, estendeu-se para a Península Arábica, sul da Itália e Índia, chegando às Américas pela imigração forçada de cerca de 3 a 4 milhões de escravos africanos^(5,10). No Brasil, a anemia falciforme é a mais comum doença monogênica, sendo predominante entre afrodescendentes, porém também ocorre entre eurodescendentes^(4,10,15). Com base na frequência alélica pode-se estimar a existência no país de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS, mais de 8.000 afetados com a forma homocigótica, atingindo de 0,1 a 0,3% da população afrodescendente brasileira⁽¹⁶⁾. Estima-se o nascimento de 700 a 1000 novos casos anuais de afetados sintomáticos de doenças falciformes no país^(10,15).

As células falciformes são eritrócitos com morfologias intensamente modificadas pela presença de moléculas de hemoglobina S (HbS)⁽¹⁷⁾. A HbS é constituída por duas cadeias globínicas ou polipeptídicas alfa e duas cadeias beta – $\alpha_2\beta_2$ -, cujos códonos que constituem a cadeia polipeptídica α apresentam-se normais, no entanto, um códon que constitui a cadeia polipeptídica β é portador de uma mutação tipo β^s ($\beta^s\beta^s$)^(1,2,6). Quando as moléculas de HbS estão oxigenadas (oxi-HbS), suas estruturas são globulares e, por isso, mantêm os eritrócitos com forma bicôncava. Quando as moléculas de HbS liberam oxigênio se tornam desoxigenadas (desoxi-HbS)⁽¹⁷⁾.

Para que ocorra a falcização da hemácia é necessário que, além de desoxigenada, a HbS esteja em alta concentração no interior do eritrócito, que este apresente fragilidade mecânica e, ainda, que haja um retardo na circulação sanguínea, já que, se a hemoglobina voltar a se oxigenar em tempo hábil, a falcização se desfaz^(4,11). Outra alteração do eritrócito na anemia falciforme se trata da perda do seu poder deformatório, fato que lhe impossibilita transpor o menor diâmetro dos capilares da microcirculação. A perda da elasticidade da célula deve-se ao acréscimo da concentração de HbS intracelular, resultando no aumento da viscosidade no citosol, à polimerização de mais HbS e à rigidez da membrana⁽⁵⁾.

Uma vez formada a falcização, a hemácia passa a apresentar enrijecimento, alteração de proteínas da membrana e aumento da expressão de moléculas de adesão. Ocorre como resultado, adesão dos eritrócitos ao endotélio, desencadeamento de fenômeno inflamatório, ativação da coagulação, hipóxia, isquemia e enfarte local, além de redução da sobrevivência da hemácia. Os reflexos dessas alterações compõem os principais sinais e sintomas da doença falciforme: dor, anemia hemolítica e comprometimento progressivo de múltiplos órgãos, entre

eles, os pulmões^(11,18). Entre as manifestações clínicas mais típicas da anemia falciforme podem-se citar a anemia hemolítica crônica e, decorrente da oclusão da microvasculatura com isquemia tecidual, a insuficiência pulmonar⁽³⁾.

Por a anemia falciforme ser a doença monogênica de maior incidência no Brasil, e diante da apresentação clínica do paciente, cujas complicações pulmonares, a longo prazo, podem resultar em episódios de Síndrome Torácica Aguda e Hipertensão Pulmonar, tomou-se a iniciativa e incitou-se o início desta revisão de literatura. Além disso, a elevada morbimortalidade diante das complicações ocasionadas pela anemia falciforme é um fator instigante para a realização deste trabalho.

A presente revisão de literatura visou analisar duas diferentes complicações pulmonares, especificamente, conseqüentes das doenças das células falciformes, entre estas a anemia falciforme. Da mesma forma, teve por objetivo específico indicar as causas de Síndrome Torácica Aguda e caracterizar a Hipertensão Pulmonar nesses pacientes.

METODOLOGIA

Realizou-se ampla revisão de literatura de livros-texto e artigos. Foram consultadas Bibliotecas Virtuais em Saúde, no caso, os indexadores BIREME, SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), PubMed, MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), *Wiley Online Library*.

Realizada a busca de dados online, de fevereiro a novembro de 2014, seguiu-se a seleção de artigos e dissertações publicados em um período de dezoito anos: 1994-2012. Foram utilizados para a revisão de literatura os artigos pertinentes à anemia falciforme, tendo como foco na revisão de literatura as complicações pulmonares resultantes da anemia falciforme junto às demais doenças das células falciformes.

Os descritores empregados para o estudo foram os seguintes: anemia falciforme; *sickle cell anemia*; doença das células falciformes; *sickle cell disease*; anemia falciforme: complicações pulmonares; *pulmonary complications in sickle cell anemia*.

Após cada busca nos indexadores e livros-texto, utilizou-se de 04 livros-texto, 21 artigos relacionados à anemia falciforme e/ou doença das células falciformes e 18 artigos cujo conteúdo estava relacionado à injúria pulmonar em indivíduos portadores da anemia falciforme e às conseqüências pulmonares da Síndrome Torácica Aguda e da Hipertensão Pulmonar em pacientes portadores dessa anemia.

DESENVOLVIMENTO

Estruturalmente, a hemoglobina é uma proteína esferoide, globular, constituída por quatro subunidades compostas de dois pares de cadeias globínicas, sendo um deles denominado de cadeias do tipo alfa, constituído pelos genes alfa 1- α_1 , alfa 2- α_2 e zeta- ξ e o outro de cadeias do tipo não-alfa ou beta, composto pelos genes beta- β , delta- δ , gama A- $A\gamma$, gama G- $G\gamma$, e epsilon- ϵ . A origem das cadeias globínicas alfa são reguladas por agrupamentos (*clusters*) de genes no cromossomo 16, e no cromossomo 11 para a cadeia beta ^(5,14), nos períodos embrionário, fetal e adulto ⁽⁵⁾. As cadeias polipeptídicas da globina alfa contêm uma sequência de 141 aminoácidos e as cadeias beta, 146 aminoácidos ^(1,2,5).

Os vários tipos de hemoglobina são formados pela associação destas cadeias polipeptídicas: HbA, formada pela associação de duas cadeias tipo α e duas tipo β ($\alpha_2\beta_2$); HbA2, formada pela junção de duas cadeias tipo α e duas tipo δ ($\alpha_2\delta_2$) ^(1,2,4,5). Ambas são hemoglobinas encontradas normalmente em indivíduos adultos ^(2,3,5). Já a HbF, fetal, é formada pela combinação de duas cadeias tipo α e duas tipo γ ($\alpha_2\gamma_2$) ^(1,2,4,5) e está presente nos últimos meses de gestação, sendo gradualmente substituída pela HbA ao longo dos seis meses iniciais de vida da criança ^(2,3,5).

Unida quimicamente à estrutura da hemoglobina está um núcleo prostético de ferro, o grupamento heme, ou ferroprotoporfirina IX, que detém a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio nos tecidos ⁽⁵⁾. O grupamento prostético heme é uma molécula planar não protéica ⁽¹⁾ e compreende a protoporfirina (núcleo tetrapirrólico) e um átomo de ferro. Cada molécula do heme se fixa a uma subunidade da globina ao nível de um resíduo de histidina ⁽²⁾.

As hemoglobinopatias constituem um grupo de doenças de natureza genética em que ocorre modificação de uma parte globínica da hemoglobina. São consequência de mutações nos genes que codificam os aminoácidos da cadeia polipeptídica da globina, alterando sua estrutura ^(2,6). A gravidade da doença depende do tipo de herança. São doenças hereditárias de caráter recessivo, existindo formas homozigóticas e heterozigóticas ⁽²⁾. Os heterozigotos são portadores assintomáticos de um único alelo mutado, produzindo tanto hemoglobina A como S ^(5,11,19).

Doença das células Falciformes ou Síndromes Falcêmicas e Hemoglobinopatia S: Anemia Falciforme ou Drepanocítica

A doença das células falciformes engloba todos os genótipos diferentes em que há herança genética da alteração relacionada à β -globina S (de sickle = foice) ^(4,6,12,20). Essas alterações incluem a anemia falciforme e as duplas heterozigoses, ou seja, uma associação entre duas mutações distintas, criando interações de HbS com hemoglobinas variantes como HbC, HbD, e as interações com as talassemias alfa e beta. As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbF) ^(4,12,14,21). Estima-se que existam no Brasil de 25 mil a 30 mil portadores de doença falciforme e que surjam, anualmente, 3.500 novos casos ^(11,22).

Entre as doenças graves que ocorrem quando há herança homozigótica ou heterozigótica para essas anomalias hemoglobínicas, a anemia de células falciformes é a forma mais comum de doença falciforme ^(1,6,12,19). A anemia falciforme caracteriza-se por uma mutação pontual (GAG-GTG) no agrupamento de genes do cromossomo 11 da globina tipo beta da molécula da hemoglobina, acarretando na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta, originando a hemoglobina mutante S ^(1,2,3,4,5,6,11,12,14,17,18,19,23,24,25). A substituição do ácido glutâmico por valina na posição $\beta 6$ ocorre em um aminoácido situado na superfície da molécula, sem provocar alterações significativas na sua conformação global ⁽²⁶⁾.

Como consequência da substituição, poderia ocorrer uma alteração da estrutura helicoidal desta região. A hemoglobina S na conformação oxi é isomorfa à hemoglobina normal, sugerindo que a estrutura das duas moléculas é similar, exceto pela substituição do aminoácido ⁽²⁶⁾. No entanto, a desoxi-HbS favorece a formação de pontes de hidrogênio entre os aminoácidos valina da posição 1 da β^S globina e a valina mutante, que substituiu o ácido glutâmico da posição 6 da mesma globina ⁽¹⁷⁾. A formação dessas pontes de hidrogênio modificam a conformação espacial da molécula da HbS e favorecem contatos intermoleculares com outros aminoácidos da globina β^S que formam o tetrâmero ^(12,17).

A mutação que origina a hemoglobina S faz com que, em situações de baixas tensões de oxigênio, como a existente nos vasos capilares devido à sua vasoconstrição, essa hemoglobina sofra uma alteração na sua conformação molecular ^(2,5,17), consequência da presença do aminoácido valina, que interage com o receptor fenilalanina (β -85) e leucina (β -88) na molécula de hemoglobina S adjacente ^(5,17). Esta interação hidrofóbica desencadeia a formação de polímeros, compostos por quatorze fibras de desoxi-hemoglobina, enoveladas entre si ^(5,6,11,17), que prossegue com o alongamento e alinhamento de mais fibras, criando uma

estrutura multipolimérica^(2,17). Em consequência, formam-se agregados desses filamentos que se polimerizam e alteram a estrutura globular das moléculas de HbS⁽¹⁷⁾.

Desta forma, cria-se o mecanismo de transformação da forma bicôncava do eritrócito em uma nova estrutura na forma de foice^(2,17). A hemoglobina S possui propriedades físico-químicas distintas da hemoglobina normal em virtude da perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina justamente devido à perda do aminoácido ácido glutâmico. Exibe ainda diferente estabilidade e solubilidade^(5,17). As baixas temperaturas, hiperosmolaridade e a queda do pH também aumentam a formação da desoxi-hemoglobina, dando origem aos eritrócitos falciformes (drepanócitos)^(2,4). Isso ocorre porque a HbS libera o O₂ mais rapidamente do que a HbA, que também existe nas células^(2,12). O tempo de falcização oscila entre dois a quatro minutos⁽¹⁷⁾.

Além das modificações presentes na hemoglobina das células, ocorrem alterações na membrana que resultam na redução da deformabilidade do eritrócito, como fosforilação anormal e falência parcial da bomba sódio/potássio/ATPase, tornando-o impossibilitado de manter o gradiente eletroquímico e resultando na perda de íons potássio e ganho de sódio^(2,5,12,27). A saída de cloretos e potássio da célula facilita a formação de polímeros, causando lesões no citoesqueleto celular e favorecendo a rigidez da membrana eritrocitária, além de estimular a desidratação celular pela perda de água e íons potássio^(5,27). Além disso, há auto-oxidação elevada devido à geração de radicais livres oxidantes e desarranjos das proteínas espectrina e actina^(12,17). Isso estimula a fagocitose por parte dos macrófagos tissulares⁽²⁾.

O diagnóstico inicial da anemia falciforme se baseia em um eritrograma, que sugere anemia grave, associado à análise da morfologia eritrocitária na extensão sanguínea corada, em geral com presença de drepanócitos. A contagem de reticulócitos é alta, característico nos processos hemolíticos juntamente à elevação de bilirrubina indireta. Leucocitose com neutrofilia moderada e trombocitose completam o quadro hematológico durante as crises vaso-oclusivas⁽⁴⁾.

O diagnóstico definitivo das diferentes doenças falciformes é feito por meio da eletroforese de hemoglobina⁽²³⁾ em acetato de celulose ou em agarose, em pH alcalino, variável de 8 a 9⁽²⁸⁾. Nos pacientes com anemia falciforme, verifica-se a presença quase que exclusiva de HbS, acompanhada de pequenas quantidades de HbA₂ e de HbF⁽¹⁰⁾. Não há HbA, que é substituída pela HbS⁽²³⁾.

Implicações pulmonares na anemia das células falciformes

O quadro clínico da anemia falciforme, contrastando com as demais formas de anemia hemolítica, não depende necessariamente dos sintomas causados pela anemia em si, mas sim pela ocorrência de lesões orgânicas causadas pela obstrução vascular e das denominadas crises de falcização⁽²⁶⁾. Os eritrócitos em foice são mais rígidos e densos, sobrevivendo menos em circulação^(2,10,20). Tendem a ficar estagnados em órgãos em que a circulação é lenta⁽²⁾ e podem ocluir diferentes regiões da microcirculação ou de grandes vasos, causando enfarte com lesões de vários órgãos e episódios de dor^(6,10,20). Com isso há anóxia relativa, que, por sua vez, facilita a falcização de mais eritrócitos. Em consequência, formam-se verdadeiros trombos, que levam a enfarte do tecido adjacente⁽²⁾.

As alterações citadas acometem o tecido pulmonar, levando às complicações pulmonares, que habitualmente levam à morbidade e mortalidade em pacientes com doença falciforme^(18,20,24,29,30). No estudo multicêntrico realizado por Platt et al em 1994, com 3764 pacientes, mais de 20% dos adultos sofreram complicações pulmonares fatais⁽²⁹⁾. Entre os 299 pacientes incluídos no estudo de Steinberg et al, doença pulmonar foi a causa mais incidente de mortalidade, sendo responsável por 28% de todas as mortes⁽³¹⁾. Crianças com doença falciforme também apresentam alterações na função pulmonar. Anormalidades restritivas podem se tornar mais proeminentes com o avanço da idade⁽⁴⁾ e jovens adultos com doença pulmonar crônica falciforme têm doença pulmonar restritiva, com capacidade de difusão anormal e hipoxemia⁽³²⁾.

Klings et al, em estudo publicado em 2006, verificaram a função pulmonar de 310 adultos com anemia falciforme, utilizando-se de metodologias como espirometria, volume pulmonar e capacidade de difusão para monóxido de carbono (D_{Lco}), com o objetivo de determinar o padrão de disfunção pulmonar e sua associação com outras complicações sistêmicas da anemia falciforme. Este estudo indicou que a função pulmonar foi anormal em 90% dos pacientes adultos homozigotos para a HbS. A anormalidade mais comum incluiu a capacidade de difusão de monóxido de carbono reduzida⁽²⁴⁾.

As complicações pulmonares agudas da doença das células falciformes incluem Asma e Síndrome Torácica Aguda e complicações crônicas compreendem Fibrose Pulmonar, Hipertensão Pulmonar e Cor Pulmonale⁽²⁰⁾, definida pela OMS como uma síndrome caracterizada pela hipertrofia do ventrículo direito, secundário a uma doença pulmonar que causa hipertensão pulmonar⁽³³⁾. Episódios recorrentes de Síndrome Torácica Aguda, são a principal causa de morte e a segunda causa mais comum de hospitalização/internação de adultos^(12,18,25,29,30,34,35,36,37,38) para doença pulmonar crônica, ocasionada por anemia

falciforme. A STA é definida como o aparecimento de uma infiltração pulmonar na radiografia do tórax, acompanhada de febre, além de uma combinação de sintomas respiratórios que incluem tosse, taquipnéia e dor no peito ^(18,24,25,35,37,38).

Um estudo Multicêntrico sobre STA realizado em 2000 por Vichinski et al reportou os resultados de 671 episódios de STA em 538 pacientes com anemia falciforme utilizando metodologias que incluíam broncoscopia, culturas de sangue e bacteriana, análise histológica para detecção de embolia pulmonar gordurosa, avaliação sorológica de amostras obtidas durante a fase aguda e a convalescência, analisadas para detectar presença de anticorpos contra *Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, *Chlamydia* e parvovírus. Neste estudo, uma causa específica de STA foi identificada em 38% dos episódios ⁽³⁵⁾. As principais causas de STA apontadas neste estudo estão reportadas na tabela 1, juntamente às causas apontadas por outros autores.

Tabela 1. Causas da Síndrome Torácica Aguda de acordo com três autores

Autores	Causas
Vichinski et al, 2000	Embolia pulmonar gordurosa; Infecções/Agentes infecciosos, sendo os mais frequentes <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e vírus sincicial respiratório; Enfarte pulmonar.
Castro et al, 1994	Infecção bacteriana, particularmente infecção pneumocócica; oclusão vascular pulmonar e isquemia/enfarte; infecção viral; infecção por micoplasma; tromboembolismo; embolia gordurosa; hipoventilação-atelectasia devido à enfarte de costela.
Quinn et al, 1999	Infecção: pneumonia bacteriana, pneumonia bacteriana atípica (<i>Mycoplasma</i> e <i>Chlamydia</i>), pneumonia viral e parvovírus B19; Oclusão vascular pulmonar: trombose pulmonar <i>in situ</i> , embolia gordurosa e tromboembolismo periférico; Hipoventilação/Atelectasia: enfarte ósseo torácico.

Fontes: Vichinski, Neumayr, Earles, Williams, Lennette, Dean et al. 2000; Castro, Brambilla, Thorington, Reindorf, Scott, Gillette, Vera, Levy 1994; Quinn, Buchanan 1999.

Infecções bacterianas foram as causas mais incidentes de STA em pacientes com doenças falciformes de acordo com os autores Castro et al e Quinn et al ^(34,38). No estudo realizado por Vichinsky et al uma causa específica da STA foi identificada em 38% dos 671 episódios, entre estas, embolia pulmonar gordurosa, responsável por 8,8% dos episódios e 27

agentes infecciosos diferentes. Enfarte pulmonar foi a causa incidente em 16% dos episódios de STA⁽³⁵⁾.

Por outro lado, o desenvolvimento de hipertensão pulmonar aumenta a mortalidade em aproximadamente cinco vezes⁽³²⁾. A HP é definida por uma velocidade de regurgitação da válvula tricúspide de pelo menos 2,5 m por segundo ao ecocardiograma *Doppler*^(32,39,40,41) ou por uma pressão arterial pulmonar média superior a 25 mmHg na cateterização cardíaca direita^(42,43). É descrita pela existência de hipertensão pulmonar pré-capilar, na ausência de doença cardíaca do lado esquerdo, doença pulmonar ou tromboembolismo crônico. Na classificação da HP, a doença das células falciformes encontra-se no subgrupo de casos de hipertensão arterial pulmonar associada a doenças conhecidas⁽³⁹⁾.

Em estudo publicado no ano 1994 por Sutton et al, tinha-se intenção de caracterizar o significado clínico da HP em pacientes com doença falciforme. Evidência de HP ao ecocardiograma *Doppler* ecocardiográfica de HP foi detectada em 20% dos 60 pacientes do estudo. Os resultados evidenciaram que a presença de HP mostrou-se um indicativo de mortalidade aumentada em comparação com pacientes com doença falciforme, mas sem desenvolvimento de HP. A taxa de óbitos foi de 40% em 22 meses de seguimento dos pacientes⁽³²⁾.

Já no estudo realizado por Parent et al em 2011 na França, foram avaliados 398 pacientes com doença falciforme através do ecocardiograma *Doppler*, com medição da velocidade de regurgitação da válvula tricúspide, com a finalidade de determinar a predominância de HP. A detecção de HP foi equivalente a 27% na ecocardiografia *Doppler* e a confirmação pelo cateterismo cardíaco direito, executado em 96 pacientes, foi de 6% (24 pacientes). Entre os 24 pacientes, 11 apresentaram pressão capilar pulmonar de 15 mmHg ou menos, indicando hipertensão pulmonar pré-capilar. A cateterização cardíaca direita, procedimento recomendado em diretrizes internacionais para padrão de atendimento, possibilita diferenciação entre hipertensão pulmonar pré-capilar, que é causada principalmente por hipertensão arterial pulmonar e hipertensão pulmonar pós-capilar, que está ligada a doença cardíaca do lado esquerdo⁽³⁹⁾.

A tabela 2 contempla a caracterização da Hipertensão Pulmonar de acordo com os estudos de três autores.

Tabela 2. Caracterização da Hipertensão Pulmonar segundo três autores

Autores	Pacientes do estudo/Pacientes com HP definida por Doppler	Riscos associados à HP	Características Laboratoriais ligadas à HP	Ligação (ões) com a HP
Ataga et al, 2006	93/36	Risco aumentado de morte	Aumento de: Lactato desidrogenase, bilirrubina indireta, uréia nitrogenada, creatinina e NT-pro BNP	Hemólise
Castro et al, 2007	125/ 42	Risco aumentado de morte; Aumento da pressão sanguínea sistólica da artéria pulmonar	Aumento de: Lactato desidrogenase, bilirrubina total e ferritina	Proteinúria; Redução das taxas de regurgitação da válvula tricúspide e filtração glomerular
Gladwin et al, 2004	195/62	Risco aumentado de morte; Complicações cardiovasculares e renais; Aumento da pressão sanguínea sistólica da artéria pulmonar	Aumento de: Lactato desidrogenase, fosfatase alcalina. Redução de transferrina	Hemólise

Fontes: Ataga, Moore, Jones, Olajide, Strayhorn, Hinderliter, Orriger 2006; Castro, Jonassaint, Graham, Ashley-Koch, Telen 2008; Gladwin, Sachdev, Jison, Shizukuda, Plehn, Minter et al. 2004.

Conforme dados do estudo de Ataga et al, 75% dos pacientes eram portadores de anemia falciforme. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes com HP foi de $2,4 \pm 1,6$ anos e a taxa de mortalidade em indivíduos com HP correspondeu a 9.24. Os autores definiram que a hemólise está fortemente associada à patogênese da HP dos pacientes acometidos de doenças das células falciformes ⁽⁴¹⁾.

Dentre os 125 pacientes, 77 eram homozigóticos para a hemoglobina S no estudo de Castro et al. O tempo médio de seguimento foi de 62,5 meses e 21,4% dos 42 pacientes com HP confirmada morreram, sendo a média de sobrevivência destes correspondente a 49 meses após o diagnóstico de HP ⁽⁴⁴⁾.

Gladwin, em seu estudo publicado em 2004, associou a velocidade de regurgitação da válvula tricúspide de pelo menos 2,5 m por segundo, em comparação com uma velocidade de menos de 2,5 m por segundo a um risco aumentado de morte. A taxa de mortalidade foi de 10.1 com um tempo de acompanhamento dos pacientes correspondente a 18,3 meses. Além disso, a HP pareceu ser uma complicação de hemólise crônica ⁽⁴⁰⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Complicações pulmonares como a Síndrome Torácica Aguda e Hipertensão Pulmonar são duas das principais causas de morte em pacientes com doença das células falciformes, especialmente a anemia falciforme. Os estudos abordados demonstram que pacientes portadores da anemia falciforme têm inúmeros fatores que desencadeiam a STA. A partir dessa condição, observa-se uma correlação positiva entre a STA e a diminuição da expectativa de vida desses pacientes.

Os estudos de HP primária corroboram uma correlação onde pressões pulmonares aumentadas em pacientes com anemia falciforme estão associadas a um pior prognóstico e risco crescente de baixa sobrevida, se comparados à pacientes portadores de anemia falciforme sem HP. Os dados apontam hemólise como uma das etiologias da HP e outros indicam a maior confiabilidade da cateterização cardíaca direita na confirmação diagnóstica de HP.

REFERÊNCIAS

1. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Editora Atheneu, 2005; 1:103-278.
2. Lorenzi TF. Anemias. In: Lorenzi TF. Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2006; 4:196-294.
3. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2009; 25(1):188-194.
4. Batista A, Andrade TC. Anemia Falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. Univ Ci Saúde 2005;3(1):83-99.
5. Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. J Bras Patol Med Lab 2003; 39(1):51-56.
6. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. Porto Alegre: Artmed Editora LTDA, 2008; 5:22-103.

7. World Health Organization. Iron deficiency anemia: Assessment, prevention and control – a guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
8. Pan American Health Organization. Flour fortification with iron, folic acid and vitamin B12. Santiago: PAHO; 2003.
9. Teixeira JEC. Anemias. In: Teixeira JEC. Diagnóstico Laboratorial em Hematologia. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2006; 1:5-10.
10. Zago MA. Anemia falciforme e doença falciforme. In: Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde, 2001;13-29.
11. Martins PRJ, Souza HM, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter 2010;32(5):378-383.
12. Rees DC, Williams T, Gladwin MT. Sick Cell Disease. Lancet 2010; 376:2018-2031.
13. Diniz D, Guedes C, Trivelino A. Educação para a genética em saúde pública: um estudo de caso sobre a anemia falciforme. Ciência & Saúde Coletiva, 2005; 10(2):365-372.
14. Gibson JS, Ellory JC. Membrane transport in sickle cell disease. Blood Cells Mol Dis 2002; 28(3):303-314.
15. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília, 2005; 2:58-59.
16. Soares LF, Oliveira EH, Lima IB, Silva JM, Mota JT, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do estado do Piauí (Hemopi): conhecendo o perfil epidemiológico para construir a rede de assistência. Rev Bras Hematol Hemoter 2009; 31(6):471-472.
17. Naoum PC. Doença dos eritrócitos. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto 2001; 1-103.
18. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. Postgrad Med J 2003;79:384–390.
19. Zago MA. Considerações gerais. In: Ministério da Saúde: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: Anvisa, 2002; 8-13.

20. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005; 129:449-464.
21. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme. Brasília: Anvisa, 2001; 1:142.
22. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):203-206.
23. Silveira PAA, Gualandro SFM. Anemias. In: Lorenzi, TF. Atlas de Hematologia: Clínica Hematológica Ilustrada. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2011; 301-349.
24. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal Pulmonary Function in Adults with Sickle Cell Anemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1264-1269.
25. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications os sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(11):1154-1165.
26. Costa FF. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Editora Atheneu, 2005; 1:289-308.
27. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007; 117(4):850-858.
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de condutas básicas na doença falciforme. Normas e manuais técnicos; série A. Brasília: Ministério da Saúde, 2006; 55f.
29. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-1644.
30. 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(5):1787-1792.
31. 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. *J Am Med Assoc* 2003; 289:1645-1651.

32. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol* 1994;74:626–628.
33. Ota JS, Pereira CAC. *Cor Pulmonale*. Medicina, Ribeirão Preto 1998; 31:241-246.
34. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1994;84:643-649.
35. Vichinski 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(25):1855-1865.
36. Vichinski EP, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, McQuitty J. Pulmonary Fat Embolism: A distinct cause of severe acute chest syndrome in Sickle Cell Anemia. *J Am Soc Hematol* 1994; 83(11):3107-3112.
37. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *Eur J Hematol* 2011; 87:191-207.
38. Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1999;135:416-422.
39. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365:44-53.
40. 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; 350:886-895.
41. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, Orriger EP. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* 2006; 134:109-115.
42. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1289-1303.

43. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101(4):1257-1261.
44. 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.