Guilherme Henrique Hencklain Fonseca

Diagnóstico de hipertensão pulmonar em indivíduos adultos com doença falciforme

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Hematologia
Orientadora: Prof[a]. Dr[a]. Sandra Fátima Menosi Gualandro

São Paulo
2008

Dedico este trabalho:

Aos pacientes do Ambulatório de Hemoglobinopatias. O convívio na realização deste trabalho só fez aumentar o respeito e a admiração por estas pessoas que atravessam a vida com determinação e alegria, apesar dos limites impostos pela doença.

À minha família, em especial à minha mãe, Zimar, meus irmãos Alexandre Alberto, João Eduardo e Gustavo Adolfo, suas esposas e filhos e ao nosso saudoso pai, Leonando. Tudo o que sou foi moldado por este lar. É meu orgulho a certeza de que sempre seremos unidos.

À Andrea Tiemi Kondo. Qualquer obstáculo a ser superado é menor quando eu conto com sua alegria e amor. Acima de tudo, este trabalho é dedicado a você.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Drª. Sandra Fátima Menosi Gualandro pela confiança, atenção e carinho. Drª. Sandra é uma das pessoas que, apesar do privilégio da amizade, jamais eu deixarei de chamar de "doutora", em reconhecimento à sua persistência em manter a liberdade profissional e intelectual e à sua devoção diária ao ensino da hematologia.

Ao Prof. Dr. Dalton Alencar Fisher Chamone pela confiança e por prover as condições para o aperfeiçoamento científico e para a realização deste trabalho no serviço de hematologia do HCFMUSP.

À Profª. Drª. Vera Cury Salemi, sem a qual este trabalho não teria sido efetuado. Não há como traduzir em palavras o meu agradecimento a uma pessoa capaz de gastar horas na sala de ecocardiografia, a qualquer momento, sem nunca se queixar, para auxiliar uma pessoa que ela mal conhecia há 2 anos. Fui testemunha do respeito, carinho e bom humor com que ela tratou os nossos pacientes. Que este modesto trabalho seja um marco de uma cooperação duradoura e de uma amizade sincera.

Ao Prof. Dr. Rogério de Souza e ao Prof. Dr. Carlos Poyares Jardim pela generosidade em me auxiliar e orientar no diagnóstico e análise das informações. A cooperação do Dr. Rogério foi fundamental na idealização e no desenho deste trabalho. Ele sempre manteve a tranqüilidade e o espírito cooperador mesmo em meus momentos de impertinência. Seu dinamismo e alegria na condução do grupo de hipertensão pulmonar é exemplar e contagiante.

Ao Prof. Dr. Paulo Augusto Achucarro Silveira pelo apoio contínuo, amizade incondicional, sugestões e pelo ensino maior de manter a curiosidade, não temer a dúvida e sempre procurar as respostas.

Aos colegas da Hematologia do Serviço de Hematologia do HCFMUSP, todos os assistentes, residentes e preceptores, que nos pequenos favores diários permitiram que esta dissertação pudesse ser feita. Não é possível dizer todos os nomes sem incorrer em alguma injustiça, mas agradeço especialmente aos preceptores Rodrigo Dolphini Velasques e Juliana Duarte pelas inúmeras ocasiões que tanto me ajudaram no período de coleta de dados.

Aos colegas e plantonistas do serviço de hematologia do Hospital Brigadeiro, em especial à Profª.Drª. Maria Aparecida Zanichelli, pela paciência e auxílio nos momentos de necessidade.

À Marisa Yamasaki Simic, Deise Miyuki Tsuha Moromizato e Iara Keiko Yokomizo pela organização, responsabilidade, solidariedade e pelo auxílio indispensável ao lidar com os pacientes e com os exames.

Ao grupo do Ambulatório Transfusional, em especial Drª. Youko Nukui pela possibilidade de utilizar as instalações do setor para as entrevistas e à Srª. Clara Mariana dos Santos Silva pelas coletas de exame.

Às fisioterapeutas Ana Paula Breda e Bárbara Martins pelo empenho e dedicação na realização dos testes de caminhada.

À Danielle Gualandro pelo auxílio na versão do resumo para o inglês.

À Teresinha dos Anjos de Oliveira, pela atenção e apoio sempre presente.

Normalização adotada:

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestani, Marinalva de Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO..... 1

2. OBJETIVOS..... 6

3. REVISÃO DE LITERATURA..... 7

3.1 – Histórico da doença falciforme 7

3.2 – Fisiopatologia da doença falciforme 13

3.3 – Fisiologia da circulação pulmonar e hipertensão pulmonar 23

3.4 – Hipertensão pulmonar e doenças falciformes 43

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 57

5. RESULTADOS..... 67

6. DISCUSSÃO..... 87

7. CONCLUSÕES..... 95

8. ANEXOS..... 97

9. REFERÊNCIAS..... 117

Apêndice.....

LISTA DE ABREVIATURAS

AVEh	-	Acidente vascular encefálico hemorrágico
AVEi	-	Acidente vascular encefálico isquêmico
CGS	-	Sistema centímetros-gramas-segundos
DC	-	Débito cardíaco
DF	-	Doença falciforme
DHL	-	Desidrogenase láctica
?P	-	Gradiente de pressão
DPOC	-	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EPO	-	Eritropoetina
HAPI	-	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HP	-	Hipertensão pulmonar
HPN	-	Hemoglobinúria paroxística noturna
ICC	-	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	-	Índice de massa corpórea
NIH	-	*National Institute of Health*
NO	-	Óxido nítrico
NOS	-	Óxido nítrico sintase
NYHA	-	*New York Heart Association*
OMS/WHO	-	Organização Mundial da Saúde/ *World Health Organization*
PA	-	Pressão arterial
PAD	-	Pressão arterial diastólica
PAE	-	Pressão atrial esquerdo
PAEM	-	Pressão média de átrio esquerdo
PAP	-	Pressão de artéria pulmonar
PAPD	-	Pressão diastólica da artéria pulmonar

PAPM	-	Pressão média da artéria pulmonar
POAP	-	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
PAPS	-	Pressão sistólica da artéria pulmonar
PAS	-	Pressão arterial sistólica
PCP	-	Pressão capilar pulmonar
Q	-	Perfusão
R	-	Resistência
RFG	-	Ritmo de filtração glomerular
RVP	-	Resistência vascular pulmonar
RVS	-	Resistência vascular sistêmica
RVS	-	Resistência vascular sistêmica
SC	-	Superfície corpórea
SI	-	Sistema internacional de unidades
STA	-	Síndrome torácica aguda
TC6m	-	Teste de caminhada de 6 minutos
THH	-	Telangiectasia hemorrágica hereditária
TMO	-	Transplante de medula óssea
V	-	Ventilação
V/Q	-	Relação ventilação-perfusão
VRT	-	Velocidade máxima do fluxo retrógrado pela tricúspide
W	-	Unidades Wood

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Complicações da doença falciforme em relação à idade (anos)..... 2

Figura 2- Fisiopatologia da vaso-oclusão na doença falciforme..... 22

Figura 3- Relação entre a progressão clínica e alterações hemodinâmicas..... 36

Figura 4- Parâmetros medidos para estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar por ecocardiograma..... 39

Figura 5- Fluxograma de tratamento proposto para hipertensão pulmonar..... 44

Figura 6- Fisiopatologia da doença falciforme – interação entre hemólise e vaso-oclusão..... 55

Figura 7- Fluxograma mostrando o desenho do estudo e sumário de resultados..... 68

Figura 8 – Fluxo retrógrado pela tricúspide documentado em dopplerfluxometria, paciente número 47 (VRT=1,65 m/s)..... 69

Figura 9 - Fluxo retrógrado pela tricúspide documentado em dopplerfluxometria, paciente número 45 (VRT=4,17 m/s)- cateterismo com PAPM de 47 mmHg..... 69

Figura 10 – Gráfico de correlação entre a VRT estimada no ecocardiograma e a PAPS medida no cateterismo..... 79

Figura 11 – Curva ROC – comparação entre valor discriminatório da VRT e diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito..... 80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - O histórico do reconhecimento das complicações associadas à doença falciforme..... 12

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas ao nível do mar e na altitude..... 29

Tabela 3 – Classificação da Hipertensão pulmonar – OMS..... 32

Tabela 4 - Aspectos histológicos - Classificação de Heath-Edwards..... 34

Tabela 5 – Classificação funcional da OMS para hipertensão pulmonar..... 35

Tabela 6 – Fatores de variabilidade no teste de caminhada de 6 minutos (TC6m)..... 41

Tabela 7 – Parâmetros demográficos e clínicos: comparação entre os grupos separados por velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide ao ecocardiograma..... 71

Tabela 8 - Parâmetros hematológicos e bioquímicos: comparação entre os grupos separados por velocidade do fluxo retrógrado de tricúspide ao ecocardiograma..... 72

Tabela 9- Parâmetros do teste de caminhada de 6 minutos: comparação entre os grupos, conforme separados por velocidade do fluxo retrógrado de tricúspide ao ecocardiograma..... 74

Tabela 10- Parâmetros ecocardiográficos: comparação entre os grupos separados por velocidade do fluxo retrógrado da tricúspide ao ecocardiograma..... 75

Tabela 11- Parâmetros medidos no cateterismo cardíaco direito..... 77

Tabela 12- Comparação entre os parâmetros medidos na cateterização cardíaca direita entre o grupo HP e sem HP..... 78

Tabela 13- Coeficientes de correlação linear de Pearson entre as medidas da VRT e a estimativa de PAPS obtidas no ecocardiograma com as medidas obtidas no cateterismo cardíaco direito..... 78

Tabela 14- Parâmetros demográficos e clínicos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo pulmonar direito..... 82

Tabela 15 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito..... 83

Tabela 16 – Parâmetros do teste de caminhada de 6 minutos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito..... 85

Tabela 17- Parâmetros ecocardiográficos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito..... 86

Tabela 18 – Resultados dos exames hematológicos da população estudada..... 98

Tabela 19 – Valores dos parâmetros antropométricos da população estudada..... 100

Tabela 20 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada..... 102

Tabela 21 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada II..... 105

Tabela 22 – Resultados dos exames de função renal e hepática da população estudada.. 107

Tabela 23 – Resultados dos exames de hemólise da população estudada..... 109

Tabela 24 – Resultados dos exames de metabolismo de ferro e inflamação da população estudada..... 111

Tabela 25 – Resultados dos ecocardiogramas transtorácicos da população estudada..... 113

Tabela 26 – Resultados dos testes de caminhada de 6 minutos..... 115

Tabela 27 – Resultados dos cateterismos de artéria pulmonar..... 117

RESUMO

Fonseca GHH. *Diagnóstico de hipertensão pulmonar em indivíduos adultos com doença falciforme* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.
134 p

INTRODUÇÃO: Pacientes com doenças falciformes (DF) e outras anemias hemolíticas têm prevalência aumentada de hipertensão pulmonar (HP), sendo este diagnóstico associado com maior mortalidade. O objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência desta complicação, suas características clínicas e laboratoriais e determinar o padrão hemodinâmico ao cateterismo de artéria pulmonar. MÉTODOS: Neste estudo transversal 80 pacientes consecutivos com anemia falciforme e $S\beta^0$ talassemia foram submetidos à ecocardiografia por um único observador. Os pacientes foram avaliados clinicamente, para verificar a presença de complicações associadas à DF, realizaram um teste de caminhada e realizaram exames hematológicos e bioquímicos referentes a parâmetros de hemólise, inflamação, função hepática e renal. Foi indicada avaliação hemodinâmica, com cateterismo de artéria pulmonar (Swan-Ganz), para os pacientes com velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide (VRT) ≥2,5m/s, detectada ao ecocardiograma. A HP foi caracterizada por pressão média da artéria pulmonar ≥ 25 mmHg. Os pacientes com HP foram comparados, com relação aos mesmos parâmetros prévios, ao restante da população estudada. RESULTADOS: 40% dos pacientes (32/80) apresentaram VRT≥2,5m/s, sendo indicado avaliação hemodinâmica. O grupo com VRT≥2,5m/s apresentou maior média etária, maior prevalência de úlceras de perna, de proteinúria e de hepatite C, menores valores de hemoglobina e de albumina, maiores valores de uréia, de creatinina, de ácido úrico, de desidrogenase lática, de aspartato aminotransferase e de γglutamiltranspeptidase do que os do grupo VRT<2,5m/s. O grupo VRT≥2,5m/s apresentou também menor distância percorrida no teste de caminhada e saturação de oxigênio mais baixa tanto em repouso quanto após a caminhada. Ao ecocardiograma, este grupo apresentou maior volume atrial direito e esquerdo. 78% dos pacientes (25/32) com indicação de cateterismo se submeteram ao procedimento e em 8 deles foi confirmada HP. Dos 8 pacientes com diagnóstico de HP, 3 apresentaram hipertensão pré-capilar e os demais apresentaram hipertensão capilar (pressão de oclusão da artéria pulmonar acima de 15 mmHg). A VRT medida pelo ecocardiograma apresentou boa correlação com a medida de pressão sistólica de artéria pulmonar aferida no cateterismo (r=0,77). Os pacientes com HP confirmada apresentaram média etária maior, menores concentrações de hemoglobina e de contagem plaquetária e maiores valores de desidrogenase lática, uréia, creatinina, ácido úrico, γglutamiltranspeptidase e ferro do que o grupo sem HP. Os indivíduos com HP tiveram pior desempenho no teste de caminhada do que o grupo sem HP. Pacientes com HP apresentaram dilatação de átrio direito e esquerdo e índice cardíaco mais elevado do que o grupo sem HP. CONCLUSÕES: Pacientes com DF têm prevalência aumentada de HP detectada pelo ecocardiograma e confirmada pelo cateterismo pulmonar. O ecocardiograma

é um bom instrumento de triagem. As populações separadas de acordo com o nível de VRT ao ecocardiograma apresentam diferenças clínicas e laboratoriais, sugerindo maior taxa de hemólise nas com VRT≥2,5m/s. Estas diferenças se mantêm, na maior parte das situações, quando o diagnóstico de HP é confirmado. Indivíduos com diagnóstico de HP podem ter padrões hemodinâmicos de hipertensão capilar ou pré-capilar, denotando diferentes etiologias que podem implicar em diferentes abordagens terapêuticas.

Descritores: 1. Anemia falciforme/complicações 2. Anemia falciforme/diagnóstico 3. Hipertensão pulmonar/etiologia 4. Anemia hemolítica congênita/diagnóstico 5. Cateterismo de Swan-Ganz

SUMMARY

Fonseca GHH. *Diagnosis of pulmonary hypertension in adults with sickle cell disease* [dissertation]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2008
134 p
INTRODUCTION: Patients with sickle cell disease (SCD) and other haemolytic anaemia have increased prevalence of pulmonary hypertension (PH) that is related to higher mortality. The aim of this stdy was to determine the prevalence of PH and, its clinical, laboratorial and hemodynamic features. METHODS: In a cross-sectional study, we evaluated 80 consecutive patients with sickle cell anemia and $S\beta^0$thalassemia who were submitted to a Doppler echocardioghraphy performed by a single observer. Clinical and laboratorial data were collected for all patients in order to verify the presence of SCD complications and to evaluate haemolysis rate, inflammation, liver and renal function. All patients performed a six-minute walk test. Patients who had peak velocity of regurgitant flow of tricuspid (Vrft) of at least 2.5 m/s were referred to pulmonary artery catheterization (Swan-Ganz). PH was defined as a mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg. Clinical, laboratorial and hemodynamic data of patients with confirmed PH were compared to those data of patients without PH. RESULTS: Forty percent of patients (32/80) had Vrft ≥ 2.5m/s and hemodynamic evaluation was recommended. The group of patients with Vrft≥2.5 m/s had higher average age, higher prevalence of leg ulcers, proteinuria and hepatitis C, lower values of hemoglobin and albumin, higher values of urea, creatinine, uric acid, lactic dehydrogenase, aspartate aminotransferase and γglutamyltranspeptidase than the group with Vrft<2.5 m.s. The group with Vrft≥2.5 m/s had poorer performance on the walk test and had lowest oxygen saturation at rest and post-exercise. On echocardiography, this group had greater right and left atrial volume. Only 78% of patients (25/32) underwent pulmonary artery catheterization and, in 8 patients PH was confirmed. Among the patients with PH, 3 had pre-capillary hypertension and 5 had post-capillary hypertension (pulmonary artery occlusion pressure above 15 mmHg). The Vrft measured by echocardiogram showed good correlation with the value of systolic pulmonary artery pressure, measured on Swan-Ganz(r=0,77). The patients with confirmed PH had higher mean age, lower levels of haemoglobin and platelet count and higher values of lactic dehydrogenase, urea, creatinine, uric acid, iron and γglutamyltranspeptidase than the group without PH. Individuals with PH had poorer performance on walk test than the group without PH. Patients with PH showed increased right and left atrium volume and higher cardiac index than the group without PH. CONCLUSIONS: Patients with SCD had increased prevalence of PH detected by Doppler echocardiography and confirmed by pulmonary catheterization. The echocardiogram was a good tool for screening. Patients who had Vrft ≥ 2.5m/s exhibited clinical and laboratorial data consistent with a higher hemolysis rate than those with Vrft<2.5 m/s. Individuals diagnosed with PH may have post-capillary or pre-capillary hypertension, suggesting the existence of several etiologies and the need for different therapeutic approaches.

Descriptors: 1. Sickle cell anemia/complications 2. Sickle cell anemia/diagnosis 3. Pulmonary hypertension/ etiology 4. Catheterization, Swan-Ganz

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM DOENÇA FALCIFORME

1. INTRODUÇÃO

As doenças falciformes são condições que possuem como característica em comum a herança da hemoglobina mutante S, que é o resultado da substituição da adenina pela timina no sexto códon do gene da ß-globina, codificando a valina na posição do ácido glutâmico (Marotta et al, 1977). Tal modificação provoca grandes alterações na solubilidade e estabilidade da hemoglobina, levando à sua polimerização quando desoxigenada e distorção da membrana eritrocitária com o aspecto de foice à microscopia (White, 1974).

Sob o termo doenças falciformes (DF) estão abrigadas a homozigose da hemoglobina S (HbS), que configura a Anemia Falciforme, e as co-heranças da hemoglobina S com a ß-talassemia ($ß^0$ e $ß^+$) e com outras hemoglobinas mutantes. O traço falciforme, a heterozigose para HbS, não é considerado doença (Stuart e Nagel,2004) .

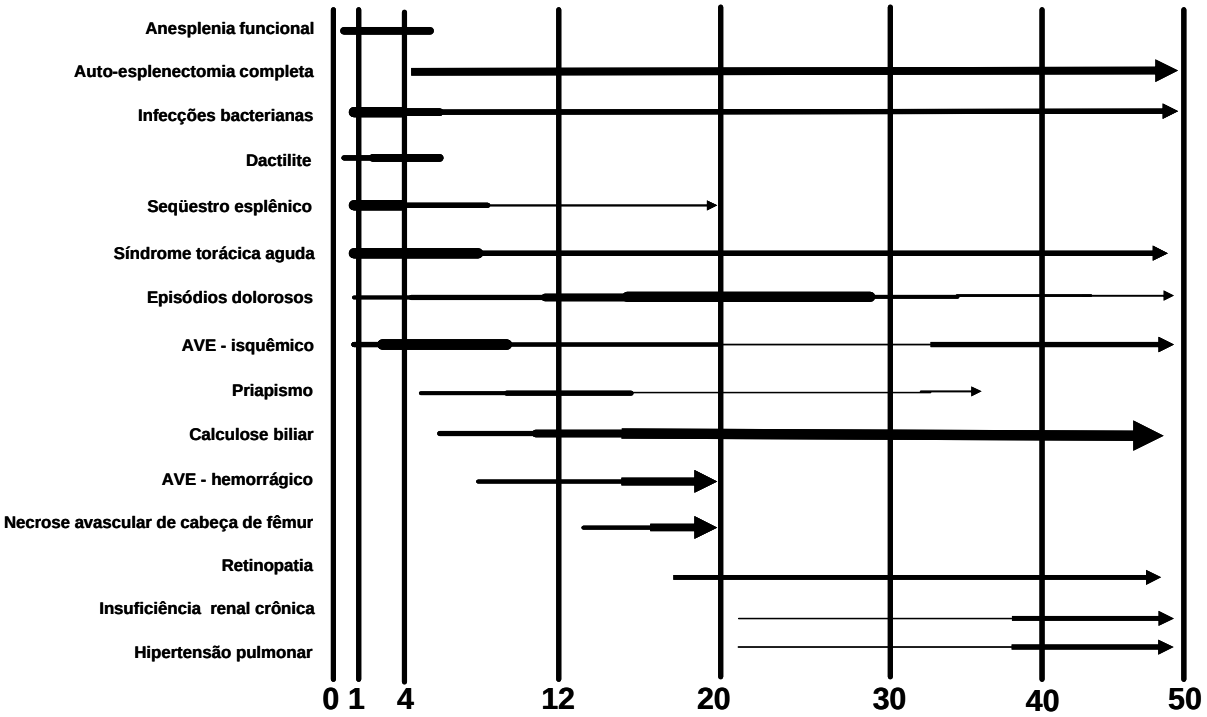
A Anemia Falciforme e a $Sß^0$ talassemia são as formas mais graves, enquanto a Hemoglobinopatia SC e a $Sß^+$ talassemia são condições, que apesar de significativa morbidade, têm manifestações clínicas mais brandas (Powars, 2002).

A gama de sinais e sintomas observados na doença falciforme é decorrente da anemia hemolítica crônica e do dano orgânico generalizado cumulativo, pontuado por episódios dolorosos agudos.

Os sintomas da doença são diversos e abrangem todos os aparelhos e sistemas do organismo, com incidência variável com a idade (figura 1). As

manifestações mais distintivas são os episódios dolorosos, deflagrados por alterações climáticas, ambientais, infecciosas, emocionais ou, freqüentemente, sem causa aparente (Reddinger-Lallinger e Knoll, 2006).

Figura 1 – Complicações da doença falciforme em relação à idade (anos)



FONTE: adaptado de Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease – pathophysiology and treatment. *Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:346-76
ABREVIATURA – AVE – acidente vascular encefálico

As últimas décadas têm testemunhado um aumento na expectativa de vida destes pacientes (NIH, 2002b), mas o peso das complicações ainda leva a significativa diminuição tanto no tempo quanto na qualidade de vida destes indivíduos (Platt et al, 1994; Powars et al, 2005).

A hipertensão pulmonar (HP) emergiu nos últimos anos como uma complicação comum associada a um prognóstico reservado em termos de

sobrevida (Castro et al, 2003). Não está claro se a maior mortalidade é devido à HP *per se* ou se esta é somente um marcador da profunda perturbação vascular e endotelial vista nos casos mais graves da doença falciforme (Gladwin et al, 2004).

Se confirmada a prevalência observada em trabalhos prévios, entre 25 e 45%, a doença falciforme passa a ser uma das causas mais comuns de HP no mundo (Al-Sukhun et al, 2000; Alyiu et al, 2007). Este destaque contrasta com o pequeno número de relatos prévios na literatura.

Tal discrepância é provavelmente explicada por alguns fatores. Os sintomas da anemia são dificilmente distinguidos daqueles de uma doença pulmonar primária (Yater e Hansmann, 1934; Wintrobe, 1946) e os valores de pressão de artéria pulmonar (PAP) e resistência vascular pulmonar (RVP) observados em pacientes com doença falciforme e HP são muito inferiores aos verificados em doentes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), o paradigma de doença neste campo (Leight et al, 1954; Castro et al, 2003). Além disso, a maior parte das casuísticas baseia o diagnóstico de HP pelo ecocardiograma e não no cateterismo, que é o padrão-ouro.

Paralelamente ao aumento na detecção da HP houve uma mudança na compreensão de sua fisiopatologia. A HP é classicamente considerada como o produto final de um *continuum* de doenças pulmonares resultante do acúmulo de múltiplas agressões, como broncopneumonias, episódios de síndrome torácica aguda, trombose e embolia pulmonar (Margolies, 1951; Moser e Shea, 1957; Powars et al, 1988; Castro, 1996).

As informações oriundas de estudos mais recentes vêm colocando a hemólise e a resultante disfunção vascular causada pela alteração do

metabolismo do óxido nítrico (NO) como protagonistas na patogênese da HP (Hsu et al, 2007).

Apesar de ser um assunto dominante na literatura (Kato et al, 2007), inclusive já incorporado a fluxogramas de avaliação de risco de morte (Sebastiani et al, 2007) e a considerações para realização de transplante de medula óssea (TMO) (Panepinto et al), o consenso atual sobre HP foi construído a partir de observações efetuadas praticamente por um único grupo.

Ainda há relativamente poucas informações sobre a história natural e sobre o papel da Hb F (Ataga et al, 2006; Ambrusko et al, 2006), da inflamação (Kato et al, 2005) e da disfunção ventricular esquerda (Anthi et al, 2007), bem como diretrizes de tratamento.

A compreensão dos fatores que levam à HP na DF vai repercutir no tratamento. As propostas atuais de tratamento visam a inibição da hemólise através de transfusões, o uso da oxigenioterapia, o combate à hipoxemia noturna (Weitzenblum e Chouat, 2001) e a anticoagulação (McLaughlin e Rich, 2004). A disponibilidade reduzida de NO poderia ser amenizada com o uso de inibidores da fosfodiesterase (Machado et al, 2005; Derchi et al, 2005) e a reposição de arginina (Morris et al, 2003). Também é alvo de pesquisa o uso de inibidores da endotelina-1 (ET-1), que além das óbvias ações sobre os vasos pulmonares podem agir na inibição do canal de Gardos (Rivera, 2007). A hidroxiuréia diminui o risco de episódios vaso-oclusivos (Machado et al, 2007), que podem estar associados a elevações agudas da PAP e deterioração clínica e pode ter seu efeito ampliado com a combinação com eritropoetina (Little, 2006). Além deste aspecto, a hidroxiuréia provavelmente age sobre o metabolismo do NO, atuando como doador da molécula (Gladwin et al, 2002),

aumentando os níveis de guanilato-ciclase solúvel (Conran et al, 2004) e inibindo a ubiquitinação da óxido nítrico sintase (NOS) (Cokic, 2007). Pacientes com doença ventricular esquerda devem ser tratados de forma diferenciada, com o uso de beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e digitálicos.

Assim, consideramos importante o reconhecimento da prevalência de HP em nossa população, através da triagem com ecocardiografia e confirmação com cateterismo da artéria pulmonar e determinação dos padrões hemodinâmicos, especialmente nas formas mais graves da doença falciforme. Para estabelecer diretrizes de tratamento é fundamental a correta caracterização das populações e a padronização do diagnóstico.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

Objetivos primários:

- Verificar, através de um estudo transversal, a prevalência de hipertensão pulmonar na população de pacientes adultos com doença falciforme, acompanhada no ambulatório de hemoglobinopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

- Correlacionar dados obtidos da avaliação clínica e laboratorial com os derivados de exames ecocardiográficos e hemodinâmicos.

Objetivos secundários:

- Correlacionar dados obtidos na avaliação ecocardiográfica com a medida de pressão arterial pulmonar obtida por cateterismo.

- Avaliar a presença de fatores associados que permita estabelecer um subgrupo onde a vigilância quanto a HP deveria ser mais intensa.

- Iniciar o acompanhamento de uma coorte de pacientes com medidas de pressão pulmonar obtidas de forma sistemática e por um único observador.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Histórico da Doença Falciforme

A doença falciforme é uma das doenças genéticas mais comuns da humanidade. Apesar de causada por uma mutação originada há milênios e ter características clínicas suficientemente distintivas, seu reconhecimento como entidade nosológica só ocorreria no início do século XX.

Antes disso, no entanto, há descrições compatíveis com DF em relatos históricos e na tradição oral da África ocidental. Konotey-Ahulu (1991), através de meticulosa pesquisa médica e histórica, traçou a trajetória dos genes S e C em sua família e foi capaz de inferir o genótipo de seus ancestrais até o ano de 1670. O aspecto mais marcante deste relato, no entanto, é a descrição de que a doença possui denominações locais que evocam, em termos onomatopéicos, o caráter excruciante das crises dolorosas.

No século XIX e início do século XX houve diversos relatos sugestivos de doença falciforme nos Estados Unidos e na África (Dresbach, 1904; Steinberg, 1930; Margolies, 1951; Serjeant, 2001; Firth, 2004; Clendennen e Lwanda, 2003; Okpala, 2005).

O primeiro caso, porém, com alterações clínicas e laboratoriais irrefutavelmente atribuíveis à anemia falciforme, foi descrito por James Bryan Herrick (1910) com significante contribuição de Ernest Eduard Irons, em Chicago (Savitt e Goldberg, 1989). Este autor relatou o caso de um jovem estudante negro de odontologia, Walter Clement Noel, oriundo da ilha caribenha de Granada, que apresentava um quadro de fraqueza, icterícia, dispnéia, úlceras crônicas de membros inferiores e “reumatismo muscular”. No esfregaço de sangue periférico Irons notou a presença de “hemácias de forma

peculiarmente alongadas”. Em maio de 1910, três anos após perder contato com Noel, Herrick publicou um artigo descrevendo o caso no *Archives of Internal Medicine*. Walter Noel morreria de pneumonia em 1916, aos 32 anos (Savitt e Goldberg, 1989).

Serra de Castro, no Rio de Janeiro (*apud* Accioly, 1947), descreveu os três primeiros pacientes brasileiros. A primeira publicação é referente à autópsia de um desses pacientes por Azevedo em 1935, com um segundo relato dois anos depois.

Emmel, em 1917, observou o fenômeno da falcização em indivíduos com anemia e também em seus pais, assintomáticos (Margolies, 1950). Mason, em 1922, foi o primeiro a usar o termo anemia falciforme. Hahn (1928) fez a distinção entre anemia e traço falciforme.

Alguns anos se passaram para que houvesse uma interpretação adequada do fenômeno da falcização e de sua correlação com a expressão clínica da doença. Inicialmente acreditou-se que houvesse portadores latentes e ativos de falcização, com fatores ambientais ou adquiridos atuando como determinantes da manifestação da doença (Serjeant, 2001).

O mecanismo de transmissão foi debatido por vários anos. Em 1949 Neel propôs a natureza autossômica recessiva da doença. De forma independente, Beet em 1949 (*apud* Serjeant; 2001), na Zâmbia, então Rodésia do Norte, e Accioly, em 1947, no Brasil, chegaram a conclusões semelhantes. Casos em que um dos pais não apresentava falcização foram mais tarde identificados como portadores de dupla heterozigose, como a hemoglobinopatia SC (Itano e Neel, 1950) e Sß talassemia (Silvestroni e Bianco, 1952; Powell et al, 1950; Margolies, 1951).

Em 1944, Andersh *et al* separaram hemoglobina fetal usando a técnica de eletroforese (Feldman e Tauber, 1997). Em 1949, Pauling *et al* demonstraram, pela mesma técnica, que indivíduos com anemia falciforme tinham uma forma quimicamente modificada de hemoglobina e que indivíduos com traço falciforme tinham tanto a forma normal quanto a anormal. Esta foi também a primeira prova de que um mecanismo mendeliano recessivo determinava características específicas das proteínas e não somente a sua presença ou ausência.

Ingram (1956) demonstrou a diferença na seqüência de aminoácidos da cadeia polipeptídica da hemoglobina de portadores de anemia falciforme e que esta discrepância nos aminoácidos era devido a uma mutação na cadeia ß (Ingram, 1957). O seqüenciamento dos nucleotídeos da cadeia dos genes da ß-globina revelou que o códon GAG na posição 6 foi substituído por GUG (Marotta et al*,* 1977).

Hoje se sabe que a doença falciforme é uma das condições clínicas de natureza monogênica mais comuns do mundo (Alyiu et al, 2007). O número de pacientes é estimado ao redor de 5 milhões em todo o planeta. Possui ampla distribuição, sendo mais comum na África, onde se encontram 3,5 milhões de doentes. As implicações para saúde pública são significativas neste continente, onde a anemia falciforme é responsável por 5% das mortes em crianças até 5 anos de idade, alcançando 9% na África ocidental (OMS/WHO, 2006). Devido a esta distribuição geográfica, há a má concepção de considerar a doença e o traço falciforme como condições exclusivas das pessoas de ancestralidade africana, especialmente subsaariana. A hemoglobina S é, no entanto, bem documentada em países da Europa mediterrânea, Turquia, Arábia Saudita e

Índia, onde há mais de 1 milhão de pacientes (Serjeant, 2001). Com os fluxos migratórios e o tráfico de escravos o gene se disseminou para boa parte do mundo. Nos Estados Unidos 7% da população afro-descendente é heterozigota para HbS, com 50 mil indivíduos portadores de anemia falciforme. Neste país, em 2004, houve 113 mil internações por DF, a um custo estimado de 448 milhões de dólares (Platt, 2008). No Brasil há entre 25.000 e 30.000 casos de doenças falciformes e mais de 7 milhões de heterozigotos, aproximadamente 4% da população. (Cançado e Jesus, 2007; Mendonça, 1942).

A distribuição original corresponde, grosso modo, às áreas de alta prevalência de malária no Velho Mundo (Allison, 1954). O traço falciforme confere proteção parcial, especialmente na infância, contra as formas graves de malária, o chamado efeito protetor do polimorfismo balanceado. Esta hipótese foi sugerida nos anos 50 por Allison em seu trabalho de campo na África. As formas homozigóticas não apresentam o mesmo tipo de imunidade e nos ambientes com alta prevalência de malária têm uma elevada taxa de mortalidade (Konotey-Ahulu, 1991). Cruz Jobim, médico da corte imperial brasileira observou, em 1835, no Rio de Janeiro, a tolerância aos ataques de malária entre escravos africanos recém-chegados ao Brasil (Azeredo; 1978). Esta mesma observação já teria sido registrada em papiros egípcios (Clendennen e Lwanda, 2003). É difícil diferenciar nestes relatos a contribuição do traço falciforme daquela conferida pela imunidade humoral e celular observada nas populações oriundas de regiões com alta prevalência de malária (Krogstad, 2004).

Com o decorrer das décadas as manifestações clínicas da DF foram sendo progressivamente reconhecidas (tabela 1). O melhor conhecimento da

história natural da doença está sendo traduzido em intervenções mais eficazes nos pacientes (Bonds, 2005). Entre estas intervenções está a triagem neonatal (NIH, 1987), a antibioterapia profilática na infância (Gaston *et al*, 1986; Faletta et al, 1995), a vacinação sistemática (NIH, 2002), a educação parental para reconhecimento precoce do seqüestro esplênico (NIH, 2002), programas transfusionais para profilaxia secundária (Russel, 1984) e primária (Adams, 1998) do acidente vascular encefálico (AVE), uso adequado de transfusão em cirurgias (Vichinsky *et al*, 1995), o uso da hidroxiuréia (Charache *et al*, 1992, 1995; Kinney *et al*, 1999; Steinberg *et al*, 2003) e o transplante de medula óssea (Johnson *et al*, 1984; Vermylen *et al*, 1998). O sucesso destas medidas, especialmente na infância, tem levado a um aumento na expectativa de vida destes indivíduos (Wierenga et al, 2001; NIH, 2002b).

Com o maior número de indivíduos chegando à vida adulta, as complicações crônicas associadas à DF vem ganhando maior destaque. Os problemas pulmonares estão entre as principais causas de morbidade e letalidade nesta população (Bromberg, 1973; Gerry, 1978; Haque et al, 2002; Manci et al, 2003; Darbari et al, 2006). A compreensão das peculiaridades fisiopatológicas da doença falciforme é importante para ajudar a elucidar estes quadros crônicos.

Tabela 1 – O histórico do reconhecimento das complicações associadas à doença falciforme

Manifestação clínica e laboratorial	Ano de descrição e reconhecimento
Anemia	1910 (Herrick)
Icterícia	1910 (Herrick)
Úlcera de membros inferiores	1910 (Herrick);1940 (Cummer e La Rocco)
Hipostenúria	1910 (Herrick)
Atraso de desenvolvimento sexual	1911 (Washburn)
Cálculos biliares	1911 (Washburn)
AVE isquêmico	1923 (Sydenstricker); 1935 (Arena); 1936 (Kampmeier)
Atrofia esplênica	1923 (Sydenstricker); 1924 (Grahan); 1927 (Jaffe)
Necrose da cabeça femoral	1923 (Huck)
Reticulocitose e hemólise	1923 (Sydenstricker)
Vaso-oclusão pulmonar	1924 (Grahan)
Alterações ósseas e radiológicas	1924 (Grahan); 1937 (Diggs)
Osteomielite por Salmonela	1925 (Carrington e Davidson); 1951 (Hodges e Holt)
Infecções pneumocócicas	1928 (Wolstein e Kreidel)
Retinopatia	1930 (Cook), 1937 (Hardin)
AVE hemorrágico	1930 (Cook)
Tromboembolismo pulmonar	1930 (Steinberg)
Priapismo	1934 (Obendorff; Diggs e Ching); 1980 (Emond)
Hipertensão pulmonar	1934 (Diggs); 1936 (Yater e Hansmann)
Dactilite	1941 (Danford)
Sequestro esplênico	1945 (Tomlinson)
Proteinúria	1950 (Henderson)
Insuficiência renal crônica	1950 (Henderson)
Crise aplástica	1950 (Singer)
Crise megaloblástica	1953 (Zuelker e Rutzky)
Síndrome torácica aguda	1979 (Charache)

NOTA – complicações ordenadas de acordo com ano original de descrição
ABREVIATURA – AVE – acidente vascular encefálico

3.2. Fisiopatologia da doença falciforme

A compreensão da patogenia da DF vem mudando com o tempo. O dano isquêmico causado pela obstrução mecânica por hemácias rígidas e distorcidas, tem sido considerado, desde a sugestão de Diggs nos anos 30, o principal componente responsável pela hemólise e pelas lesões agudas e crônicas observados na doença.

No decorrer dos anos diferentes pesquisadores têm notado que pacientes com DF apresentam, a despeito de compartilharem o mesmo defeito genético, grande disparidade de manifestações clínicas e no prognóstico (Powars, 2005).

Apesar da polimerização da hemoglobina S ser, sem dúvida, o acontecimento central e indispensável para desencadear os eventos fisiopatológicos responsáveis pelas manifestações clínicas (Vekilov, 2007); características extra-eritrocitárias, como número e atividade de neutrófilos, monócitos e plaquetas, quantidade de mediadores inflamatórios, disponibilidade alterada de fatores vasomotores, grau de ativação endotelial e do sistema de coagulação (Cappellini, 2007) são importantes. A membrana eritrocitária é o ponto de intersecção entre os eventos intra e extracelulares e apresenta diversas alterações (Kuypers, 2007).

3.2.1. Considerações fisiopatológicas relacionadas ao eritrócito

A manutenção de altas concentrações de hemoglobina dentro das hemácias (32-34 g/dl) requer um alto grau de solubilidade desta proteína (White, 1974). A simples substituição do ácido glutâmico pela valina na superfície da cadeia da hemoglobina resulta em uma diminuição dramática da solubilidade da proteína quando em estado desoxigenado (Bunn, 2001).

A polimerização da Hb S, formando uma substância gelatinosa extremamente viscosa, é o evento primário da patogênese molecular da DF. A taxa e extensão da formação de polímeros na hemácia falciforme são dependentes de três variáveis primárias (Bunn, 2001):

- da concentração da hemoglobina corpuscular;

- da concentração intra-eritrocitária de Hb S e de outras hemoglobinas (em especial da Hb Fetal);

- do grau e velocidade da desoxigenação;

Outros fatores, que têm menor participação, são o pH, a temperatura e a concentração de fosfatos orgânicos.

A polimerização é uma reação iniciada por nucleação, com um período de latência, durante o qual não há polímeros detectáveis. Ao final da latência há expansão dos polímeros em velocidade exponencial de aproximadamente 250 tetrâmeros por segundo (Samuel, 1990).

O polímero é uma estrutura composta de 14 fitas de tetrâmeros dispostas em uma estrutura helicoidal, que se dispõe no eixo longitudinal do eritrócito, distorcendo a célula, que assume o formato clássico de foice ou crescente (Bunn, 2001).

O trânsito dos eritrócitos pela microcirculação, onde ocorre a desoxigenação e polimerização, é de menos de 1 segundo, geralmente menor do que o tempo de latência. Nesta situação, aproximadamente 5 % das hemácias são submetidas à falcização. O tempo de latência, porém, é sensível às condições da solução.

A população de células falciformes de um dado paciente é heterogênea por causa das diferenças da concentração de hemoglobina S. Os efeitos desta

heterogeneidade são evidentes nos estudos cinéticos onde os tempos de latência de hemácias de um determinado indivíduo variam de poucos milissegundos a mais de 100 segundos. Se houver algum tipo de atraso no trânsito dos eritrócitos pela circulação venosa, a polimerização é potencializada.

Com a reoxigenação os polímeros se desfazem e a célula reassume seu formato original. Os diversos ciclos de falcização e recuperação levam a alterações permanentes da membrana eritrocitária, que se torna irreversivelmente deformada, mantendo aspecto de foice independente da tensão de oxigênio (Bertles e Milner, 1968 apud NIHb, 2002).

Dos fatores ligados à diminuição da taxa de polimerização os principais são a co-herança com a-talassemia e a presença da hemoglobina fetal. Ambos são considerados fatores de prognóstico bem estabelecidos de complicações clínicas associadas à DF (Steinberg, 2005).

A HbF é a mais potente inibidora da polimerização. Tal propriedade foi inferida pela pediatra americana Janet Watson (1948), ao constatar que a anemia falciforme raramente se manifesta antes dos 6 meses de idade (Williams, 2004) e que hemácias de recém-nascidos levam mais tempo para falcizar, com menor número de células falcizadas quando comparadas com a das mães. Nos anos 50 e 60 vários trabalhos mostraram relação entre a gravidade da DF e os valores de HbF, mas a prova mais contundente viria das observações clínicas de Gelpi (1970), na Arábia Saudita, onde indivíduos com anemia falciforme apresentam uma doença distinta da observada na África e nas Américas; caracterizada por anemia mais branda, esplenomegalia persistente no adulto e níveis elevados de hemoglobina fetal.

O controle dos níveis de HbF é complexo e envolve vários genes. É ilustrativo o impacto destas interações na análise dos haplótipos da ß-globina. A identificação dos haplótipos é baseada na análise dos polimorfismos genéticos definidos por endonucleases de restrição dos genes localizados nas adjacências do agrupamento da ß-globina no cromossomo 11 (Kan e Dozy, 1978). O gene da $ß^S$-globina está ligado a três haplótipos africanos distintos, denominados Senegal, Benin e Bantu. A diáspora provocada pelas guerras, tráfico de escravos e imigração disseminou estes genes pelo mundo. Um quarto haplótipo, denominado árabe-indiano, é distribuído na península arábica e Ásia (Stuart e Nagel; 2004). A heterogeneidade na gravidade clínica entre estes grupos é, em grande parte, atribuída à variação da concentração de HbF. O haplótipo Bantu é associado com maior gravidade clínica. O haplótipo Benin tem gravidade intermediária, enquanto os haplótipos Senegal e Árabe-Indiano são associados a quadros clínicos mais brandos. Mesmo dentro destes grupos a variação nos valores de HbF é grande (Steinberg, 2005). A associação do haplótipo com a gravidade clinica e com a resposta a hidroxiuréia (Bakanay et al, 2005) deve ser interpretada cuidadosamente. O efeito clínico dos haplótipos é observado especialmente nas regiões de origem, não sendo possível extrapolar automaticamente para as Américas, onde a relação entre haplótipo é gravidade clínica é conflitante.

A deleção concomitante de genes da α-globina diminui a disponibilidade destas cadeias para síntese da hemoglobina fazendo com que as hemácias sejam menores, mais hidratadas, mais deformáveis e menos aderentes ao endotélio. Aproximadamente 3% dos pacientes com DF apresentam coexistência com α-talassemia minor. Estes indivíduos têm menor taxa de

hemólise, valores mais elevados de hemoglobina, menor taxa da AVE, úlcera de membros inferiores e microalbuminúria, aumentando, no entanto a prevalência de osteonecrose de cabeça femoral e retinopatia proliferativa (Powars et al, 1990; De Ceulear et al, 1983; Higgs et al, 1982; Milner et al, 1991; Hayes et al, 1981).

3.2.2. Considerações fisiopatológicas relacionadas a características da membrana eritrocitária

As alterações da membrana eritrocitária observadas na DF são complexas. Podem ser constatadas alterações tanto nos componentes protéicos quanto nos lipídicos. A geração de micropartículas da membrana é maior e os mecanismos de regulação do volume celular estão alterados. A adesão dos eritrócitos ao endotélio está aumentada.

- **Alteração das proteínas da membrana**

A estrutura e função das proteínas, tanto da face citoplasmática quanto da superfície da membrana, estão alteradas na DF. A aderência da Hb S à face citoplasmática da membrana contribui para a sua rigidez. As proteínas de superfície estão anormalmente agregadas. Estes agregados contribuem para a vaso-oclusão por aumentar a adesão endotelial ou por prover uma superfície trombogênica, além de aumentar a ligação de imunoglobulinas à superfície e potencializar a retirada dos eritrócitos pelo sistema mononuclear-macrofágico (Bunn, 2001; Gallagher e Benz, 2001; Cappellini, 2007).

A oxidação de proteínas de membrana e da hemoglobina está aumentada na DF. A liberação de ferro da molécula de hemoglobina está implicada na formação de hemicromos (Bunn, 2001).

- **Alteração dos lipídeos de membrana**

A distribuição dos lipídeos da membrana está profundamente alterada. A membrana eritrocitária normal tem uma distribuição assimétrica dos lipídeos (Gallagher e Benz, 2001). Aproximadamente 75% dos fosfolipídios que contém colina (fosfatidilcolina e esfingomielina) estão localizados na porção externa da membrana, enquanto os aminofosfolípides (80% da fosfatidiletanolamina e toda a fosfatidilserina) estão na porção interna. Na DF há perda da assimetria lipídica, com a exteriorização de aminofosfolípides, especialmente fosfatidilserina (Stuart e Nagel, 2005).

O gradiente de fosfolipídios de membrana é mantido de forma ativa por uma translocase dependente de adenosina-trifosfato (ATP), que catalisa a transferência de fosfatidiletanolamina (PE) e fosfatidilserina (PS) do plasma para a porção citoplasmática da membrana. A atividade desta translocase está diminuída na DF pela ativação prematura da apoptose na medula óssea e a lesão da membrana causada pela falcização(Stuart e Nagel, 2005).

A perda da assimetria está ligada às manifestações vaso-oclusivas da doença e ao potencial trombogênico de microvesículas liberadas da membrana. A peroxidação lipídica está aumentada e pode contribuir para o encurtamento da vida média das hemácias, por incrementar a sinalização associada à senescência eritrocitária normal (Bunn, 2001; Kuypers, 2007).

- Geração de micropartículas

As fibras que são formadas na polimerização se agrupam em feixes que penetram a membrana eritrocitária, provocando o desacoplamento das proteínas da dupla camada lipídica. Com a reoxigenação e o desaparecimento dos polímeros, as porções danificadas da membrana são liberadas na circulação na forma de microvesículas. Estas estruturas contêm

exclusivamente lípides e proteínas da banda 3. Fisiologicamente elas têm a função de prover superfície de expansão ao trombo normal (Simak e Gelderman, 2006). Na DF elas contribuem para o potencial trombótico observado nestas condições (Shet et al, 2003).

- **Alteração dos mecanismos de regulação do volume celular**

O aumento da concentração de hemoglobina corpuscular está ligado à patogênese da doença por potencializar a polimerização da hemoglobina S. As alterações do controle do volume celular aumentam a tendência da célula em elevar a concentração corpuscular.

Na DF existem três anormalidades no transporte de cátions na membrana (Stuart e Nagel, 2004). A primeira é a hiperatividade do transportador potássio-cloreto, que está fisiologicamente ativo somente nos reticulócitos, atuando na diminuição do volume corpuscular médio (VCM) associado ao amadurecimento do eritrócito (Bunn,2001). Na DF há hiperatividade deste mecanismo deflagrada por acidose eritrocitária ou hiposmolaridade. A segunda anormalidade é a alteração inespecífica da permeabilidade da membrana aos cátions, elevando o aumento da entrada de cálcio na célula e deflagrando a hiperatividade do canal de Gardos. A terceira é a hiperatividade do canal de efluxo de potássio sensível ao cálcio (Canal de Gardos)**,** levando à perda de água e potássio, com conseqüente desidratação celular. Os níveis elevados de endotelina–1 (ET-1) e prostaglandina E2 (PGE-2) também alteram a cinética do canal de Gardos, contribuindo para a desidratação celular (Rivera, 2007).

- **Aumento da adesão eritrocitária ao endotélio**

As observações iniciais quanto ao aumento da adesão do eritrócito falciforme ao endotélio e relação com a gravidade da doença são do final dos anos 70 (Hoover, 1979). Há mecanismos de adesão dependentes e independentes das moléculas de membrana (Bunn, 2001).

As primeiras moléculas de adesão a terem seu papel descrito nas DF foram o CD36 e o complexo VLA4 (*Very Late Antigen*)/integrina a4ß1. Esta integrina se liga ao endotélio via VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) e após alterações induzidas por agonistas pode se ligar à fibronectina (Stuart e nagel, 2004). O VCAM-1 não é constitucionalmente expresso no endotélio e sua indução é dependente de citocinas e hipóxia (Chiang, 2005). O CD 36 liga-se a trombospondina, derivada da ativação plaquetária, que atua como ponte entre os reticulócitos e o endotélio (Sugihara et al, 1992). Outras proteínas associadas à adesão mediada por receptores são o CD47 (uma proteína associada ao complexo RH) e os multímeros de alto peso molecular do fator de Von Willebrand (via receptores a5ß3 e a glicoproteína Ib (GPIb)-IX-V). (Bunn, 2001).

Os glicolípides sulfatados e a fosfatidilserina provêem mecanismos de adesão que não envolvem receptores. Uma observação interessante é que a laminina liga-se fortemente aos eritrócitos via B-CAM/Lu, uma proteína que transporta antígenos do grupo sanguíneo Lutheran. O aumento de epinefrina potencializa a expressão de B-CAM/Lu, fornecendo uma possível conexão entre estresse emocional e a deflagração de episódios dolorosos (Chiang et al, 2005).

3.2.4. Considerações fisiopatológicas associadas a fatores extra-eritrocitários

- **Leucócitos**

A alteração do número e função dos leucócitos está envolvida na modulação da atividade das DF.

Contagens elevadas de leucócitos são associadas com mortalidade (Platt et al, 1994) e gravidade (Miller et al, 2000) e são fatores de risco independentes para síndrome torácica aguda (Castro, 1994) e acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) (Kinney et al, 1994b).

Anormalidades qualitativas dos leucócitos circulantes apontam para a presença de um fenótipo “ativado” evidenciado por aumento da liberação dos grânulos e aumento da expressão de moléculas de adesão, como a L-selectina, ativação do *burst* oxidante e elevação da concentração de leucotrieno B4 (Chiang et al, 2005).

As alterações numéricas e funcionais dos leucócitos estão possivelmente ligadas ao estado inflamatório crônico observado nas DF.

- **Hemostasia primária: Plaquetas**

Há mudanças tanto quantitativas, como resultado da anesplenia funcional, quanto qualitativas, relacionadas à ativação plaquetária. Não está estabelecida uma ligação conclusiva entre episódios dolorosos e ativação plaquetária, embora as plaquetas estejam envolvidas na doença dos grandes vasos que acomete o sistema nervoso central e os pulmões (Stuart e Nagel, 2002).

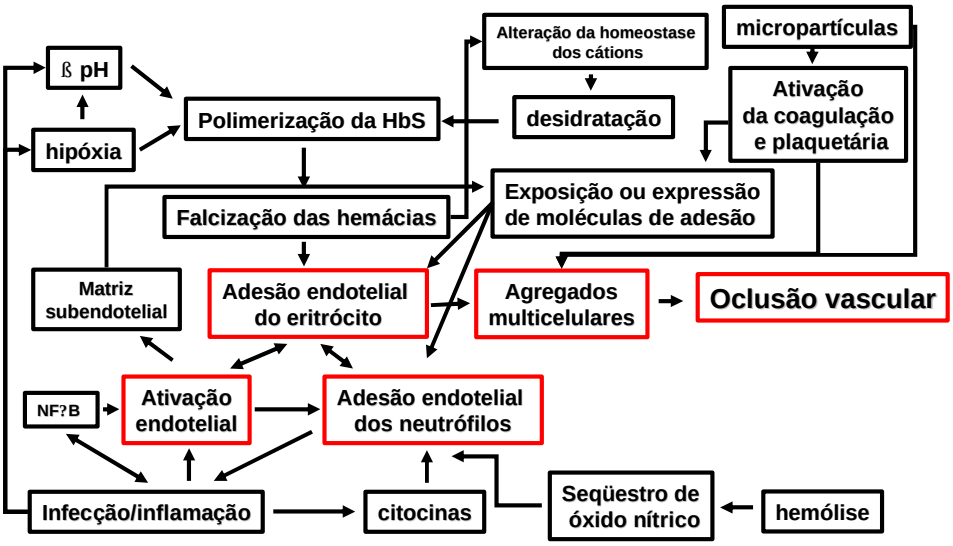
- **Hemostasia secundária**

São evidentes as alterações da hemostasia secundária. Além da geração aumentada de micropartículas e células endoteliais, que possuem alta

expressão de fator tecidual, a exposição de fosfatidilserina na superfície do eritrócito potencializa a ativação da coagulação.

A trombina mimetiza alguma das ações de citocinas, representando uma conexão entre a ativação da coagulação e adesão endotelial (Stuart e Nagel,2002). As alterações da hemostasia secundária podem estar implicadas na gênese da doença de grandes vasos. Marcadores biológicos de ativação da coagulação (fragmento 1.2 da trombina) estão correlacionados com a velocidade do fluxo da artéria cerebral média medida por dopplerfluxometria craniana usada na profilaxia primária de AVEi na infância (Styles,1997 apud Stuart e Nagel, 2002).

Figura 2 - Fisiopatologia da vaso-oclusão na doença falciforme



FONTE: Adaptado de Chiang EY,Frenette OS. Sickle Cell Vaso-Occlusion. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:771-84
ABREVIATURAS: HbS-hemoglobina S ;NFκB – fator nuclear κB; pH – potencial de hidrogênio

-**Inflamação crônica**

Várias linhas de pesquisa apontam para aumento da atividade inflamatória nas DF, tanto no estado basal quanto durante o episódio vaso-oclusivo. A adesão do eritrócito ao endotélio deflagra a formação de espécies reativas de oxigênio e a ativação do fator de transcrição NFκB (fator nuclear κB) em células endoteliais (Okpala, 2006). A ativação deste mediador aumenta a síntese e expressão de moléculas de adesão no endotélio. Várias citocinas inflamatórias (VCAM-1, interleucina1, fator de necrose tumoral α e fator de crescimento de colônia de granulócitos e macrófagos) têm seus níveis séricos aumentados na DF e quando neutralizadas em modelos animais levam à diminuição da vaso-oclusão (Kaul et al, 2004).

A interação dos fatores intra e extra-eritrocitários confere a grande diversidade fenotípica observada nas doenças falciformes (figura 2). O aprofundamento dos estudos moleculares está permitindo identificar outras associações e aumentando a complexidade da fisiopatologia.

3.3. – Fisiologia da circulação pulmonar e hipertensão pulmonar

O estudo da hipertensão pulmonar necessita de uma compreensão básica da fisiologia da circulação pulmonar e dos princípios de hemodinâmica. Os princípios clínicos e fisiopatológicos observados nas outras formas de HP, em especial, na HAPI também são importantes para compreender as similaridades e diferenças observadas nas doenças falciformes. Há discussões amplas sobre o assunto, nas quais basearemos nossa revisão (Rigatto,1976; Chemla,2002; McLaughlin e Rich,2004).

3.3.1. Fisiologia da circulação pulmonar

A circulação pulmonar é um pré-requisito básico para a existência dos animais homeotérmicos (Norman, 2005). Estes organismos necessitam manter um sistema sangüíneo altamente pressurizado, com suprimento constante de oxigênio e nutrientes, em especial para o encéfalo e músculos. A manutenção das complexas funções cerebrais e enzimáticas com eficiência máxima depende da estabilidade da temperatura corporal, que não é possível em organismos ectotérmicos e sem circulação pulmonar.

A circulação pulmonar é chamada, em comparação com a circulação sistêmica, de “pequena circulação”. Apesar do termo, esta é a maior circulação visceral do organismo. Em seu leito capilar ocorrem, emtrocas gasosas equivalentes à soma de todas as trocas similares realizadas em todos os outros leitos capilares do organismo os quais, somados, possuem superfície pelo menos cem vezes maior que a sua (Rigatto, 1976).

A circulação pulmonar cumpre funções respiratórias e não-respiratórias. As funções respiratórias são ligadas à hematose, já as funções não respiratórias incluem conexão anatômica entre o VD e o AE, reservatório sanguíneo, regulação nervosa, filtração do sangue, regulação térmica, eliminação de substancias voláteis e funções metabólicas (Rigatto,1976).

A circulação pulmonar está constituída de modo a explorar de forma eficiente as diferenças de pressão e de difusão molecular, que regem as trocas gasosas. O objetivo é fazer com que o ar alveolar tenha a maior superfície de contato possível, reduzindo ao mínimo a barreira anatômica que separa o ar do sangue. O leito capilar pulmonar de um indivíduo adulto, de porte médio, é de cerca de 90 m^2 e as estruturas anatômicas que se interpõe entre o sangue e a atmosfera têm espessura média de 0,7 micra.

Além destas características que facilitam a difusão dos gases, há estratégias para assegurar que o sangue e o ar se encontrem em quantidades proporcionais no leito pulmonar. As porções apicais do pulmão, menos ventiladas que as basais são proporcionalmente menos irrigadas. Isto é decorrente da ação combinada dos movimentos respiratórios e da distribuição gravitacional.

Em condições basais, a ventilação alveolar de um adulto é da ordem de 4 litros por minuto e o débito cardíaco (DC), e conseqüentemente o volume de perfusão pulmonar, é de 5 litros por minuto. A relação entre ventilação (V) e perfusão (Q), a relação V/Q, é de 0,8. Desequilíbrios nesta relação levam a ajustes fisiológicos. Os mecanismos de ajuste minimizam as variações da relação V/Q em diferentes pontos do pulmão apesar das marcantes diferenças no valor absoluto das variáveis da relação.

A mais potente forma de regulação é a vasoconstrição em resposta a hipóxia (Dumas, 1999), um efeito oposto ao observado na circulação sistêmica.

3.3.2. Hemodinâmica Pulmonar

O leito vascular pulmonar normal, portanto, é um sistema altamente complacente, de baixa pressão e resistência, com capacidade para acomodar grandes aumentos do fluxo sanguíneo com elevações mínimas da pressão arterial pulmonar (PAP) (Chemla et al, 2002).

O estudo da hemodinâmica pulmonar só é possível pelo cateterismo dos vasos pulmonares (Fishman, 2004). A introdução do cateter na artéria pulmonar possibilita a mensuração das pressões e do DC. O avanço deste até a oclusão (posição *wedge*) dos ramos periféricos da artéria pulmonar permite

medir a pressão capilar pulmonar (PCP) venosa, que estima de forma acurada a pressão do átrio esquerdo (PAE).

O montante de sangue que passa pela circulação pulmonar equivale a aproximadamente 99% da quantidade que passa simultaneamente pela circulação sistêmica. A diferença equivale às parcelas da circulação brônquica e coronária que retornam ao ventrículo esquerdo sem passar pelo VD.

Os fatores físicos que regulam o fluxo nos vasos sangüíneos seguem princípios que incorporam o equivalente hidráulico da equação de resistência da lei de Ohm e equação de Poiseuillle-Hagen. Estes princípios foram definidos para tubos rígidos preenchidos por fluidos com propriedade newtoniana. Tais pré-requisitos não estão presentes na circulação pulmonar, já que o diâmetro, volume, geometria e número de vasos podem mudar (Rigatto,1976). O sangue, por ser uma solução coloidal, não tem comportamento newtoniano, com sua viscosidade mudando conforme a velocidade e à força de deformação a que é submetido (Wood, 1987).

Para fins práticos, no entanto, o fluxo sangüíneo através dos vasos pulmonares é estudado como se seguisse a dinâmica prevista pelo equivalente hidráulico da lei de Ohm:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Onde Q=fluxo; ?P=gradiente de pressão (a diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e a pressão média do átrio esquerdo) e R= resistência oferecida pela vasculatura pulmonar à sua perfusão.

O fluxo pulmonar é, pois, diretamente proporcional ao gradiente de pressão que impele o sangue através dos pulmões e inversamente proporcional à resistência oferecida pelo leito pulmonar à sua perfusão.

O gradiente de pressão é dependente do trabalho dos ventrículos cardíacos. O ventrículo direito gera a PAP durante sua sístole e o esquerdo tem a PAE reduzida ao mínimo durante sua diástole (Chemla et al, 2002).

A circulação pulmonar normal é um circuito de baixa resistência, com pouco tono vascular em repouso, e os fatores mais importantes influenciando a pressão média da artéria pulmonar (PAPM) são as pressões hidrostática, intra-alveolar, atrial esquerda e a exercida pelos gases alveolares.

A PAPM é da ordem aproximada de 14 mmHg (sistólica de 21 mmHg e diastólica de 9 mmHg). No átrio esquerdo a pressão média é de 5 mmHg. O gradiente de pressão é, portanto, de aproximadamente 9 mmHg. Esse gradiente é de um oitavo a um décimo do vigente na circulação sistêmica (McLaughlin e Rich, 2004).

A resistência interposta pela vasculatura pulmonar é função, como nos demais circuitos vasculares, da interação das variáveis contidas na equação de Poiseuille:

$$R = \frac{l.h.8}{r^4.p}$$

Portanto, a resistência (R) oferecida por um conduto à perfusão é diretamente proporcional ao comprimento do conduto (ι) e a viscosidade do fluido (η) conduzido e inversamente proporcional à quarta potência do raio da luz do conduto (r). A resistência é principalmente relacionada à geometria das

arteríolas pulmonares. Como é impossível, na prática, aferir estes valores, a resistência pode ser calculada usando a equação fundamental:

$$R = \frac{\Delta P}{Q}$$

A unidade de resistência (din.seg.cm^{-5}) pode ser derivada desta relação, segundo o sistema de pesos e medidas CGS (centímetros-gramas-segundos), que precedeu o atualmente utilizado SI (SI brochure – Système International d'Unités, 2005), mas ainda é o mais usado nos estudos sobre hemodinâmica pulmonar. Em unidades do sistema CGS, o gradiente de pressão é medido em din.cm^{-2} e o fluxo em cm^{3}.seg. Como se segue:

$$R = \frac{\Delta P}{Q} \qquad R = din.seg.cm^{-5}$$

Na prática a resistência vascular pulmonar é expressa em unidades mais simples, que se obtêm quando se enuncia o gradiente de pressão em mmHg e o fluxo em litros por minuto. Com esta notação a resistência é expressa em mmHg . min/L^{-1} (Rigatto, 1976)

A unidade de resistência mmHg.min/L^{-1} é chamada, em homenagem ao cardiologista inglês Paul Wood, como unidade Wood. Uma unidade Wood é equivalente a aproximadamente 80 din.seg.cm^{-5}. (Chemla, 2002)

A RVP normal oscila entre 1 e 2 unidades Wood (80 e 160 din.seg.cm^{-5}). Em indivíduos normais tem de ser levada em conta a altitude ao determinar os valores de normalidade para a pressão e RVP (tabela 3). Há certa variação na determinação da normalidade, com a PAPM chegando a 25mmHg e PAPS chegando a 30mmHg. A RVP e as pressões tendem a aumentar com a idade, índice de massa corpórea (IMC) e pressão atrial direita (PAD). Na tabela 2 são

colocados os valores das variáveis hemodinâmicas mais comuns (Barst, 2004b).

As pressões de um sistema são independentes do tamanho deste, já a resistência varia com as dimensões do circuito estudado. Os valores de resistência devem ser indexados pela superfície corpórea (Chemla, 2002)

Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas ao nível do mar e na altitude

Parâmetro medido	Nível do mar		Altitude (@4500 m)
	Repouso	Exercício leve	
Pressão arterial pulmonar média (mmHg)	15	20	26
Pressão atrial esquerda (mmHg)	5	9	5
Resistência vascular pulmonar (Wood/ din.seg.cm^{-5})	1,7/136	0,9/72	3,3/264
Débito cardíaco (L/min)	6	12	6

FONTE: Adaptado de Barst RJ. Pulmonary hypertension. In Cecil Textbook of Medicine ed by Goldman L, Ausiello D – 22nd ed. Saunders Elsevier Inc; 2004

ABREVIATURAS: din.seg.cm^{-5} - dinas por segundo por centímetro $^{-5}$, L/min – litros por minuto; m - metros mmHg – milímetros de mercúrio; Wood – unidades Wood – equivalentes em mmHg/L^{-1}

3.3.3. Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar era tradicionalmente classificada como primária (idiopática) ou secundária (McLaughlin e Rich, 2004). Há doenças, no entanto, incluídas dentro da categoria de hipertensão pulmonar secundária que possuem aspectos clínicos, resposta ao tratamento e quadros histopatológicos

semelhantes à hipertensão pulmonar “primária”. Com o decorrer dos anos, várias entidades clínicas envolvidas com a hipertensão pulmonar foram identificadas, com o diagnóstico da doença primária se convertendo em um quadro de exclusão (Barst, 2004a).

- **Definição**

A hipertensão pulmonar é definida como aumento da pressão *média* da artéria pulmonar (PAPM) acima de 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg durante o exercício, com a pressão pulmonar sendo medida de forma invasiva através da cateterização da artéria pulmonar.

A resistência vascular pulmonar (RVP) é maior que 3 unidades Wood (240 din. cm^{-5}.seg) e a pressão capilar pulmonar (PCP) menor que 15 mmHg, ou seja, HP pré-capilar. Quando a PCP se eleva acima deste nível, é mais provável o diagnóstico de disfunção ventricular esquerda, com HP capilar (Chemla et al, 2002).

A triagem diagnóstica é geralmente efetuada pelo ecocardiograma com dopplerfluxometria, que permite estimativa não invasiva da PAPS (Bossone et al, 2005). Os valores máximos normais de PAPS variam entre 40 e 50 mmHg em repouso (Chemla et al, 2002).

- **Classificação**

Em virtude das dificuldades em manter uma lista com base clínica e etiológica, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2003, decidiu adotar uma classificação fundamentada no mecanismo fisiopatológico e na localização das lesões vasculares (McLaughlin e Rich 2004). Desta forma, a hipertensão pulmonar é dividida em cinco grupos (tabela 3).

- **Fisiopatologia**

As doenças falciformes eram tradicionalmente classificadas entre as HP com origem trombo-embólica. No congresso de Evian, em 1998, ela passou a ser classificada entre as causas familiares de hipertensão arterial pulmonar. A doença paradigmática deste grupo é a HAP idiopática (HAPI), anteriormente conhecida como HAP primária.

A HAPI é uma doença rara, de causa desconhecida, com incidência aproximada de 1-2 casos por milhão de pessoas na população geral. Durante a infância a condição afeta ambos os gêneros em proporção similar. Após a puberdade se torna mais comum na mulher (relação homem/mulher 1:1,7), com uma média etária de detecção ao redor dos 35 anos. Apesar da maior parte dos casos ser esporádica, em aproximadamente 10% dos indivíduos é possível identificar um componente familiar (Domenighetti , 2007).

A HP pode ser identificada durante exames em pacientes sintomáticos, durante avaliação dirigida a pacientes de alto risco ou pode ser descoberta de forma incidental (Barst et al, 2004a). Por ser uma condição rara, com sintomas inespecíficos, o diagnóstico tardio é freqüente. No registro de hipertensão arterial pulmonar (HAP) do *National Institute of Health* (NIH), o intervalo médio do início dos sintomas ao diagnóstico foi de 2 anos, com aproximadamente 2,5 anos para progressão até a morte (McLaughlin e Rich, 2004).

A patogênese da HAP é complexa e envolve a interação entre fatores genéticos e estímulos ambientais ou patológicos que podem deflagrar o desenvolvimento da arteriopatia pulmonar, através de três mecanismos: vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular.

Tabela 3 – Classificação da Hipertensão pulmonar – OMS

1- Hipertensão Arterial Pulmonar
    - 1.1 – Idiopática
    - 1.2 – Familiar
    - 1.3 – Associada a:
        - 1.3.1.Doenças vasculares do colágeno
        - 1.3.2.*Shunts* sistêmico-pulmonares congênitos
        - 1.3.3.Hipertensão Portal
        - 1.3.4.Infecção pelo HIV
        - 1.3.5.Fármacos/Drogas/Toxinas
        - 1.3.6.Outras (Doenças tireoidianas, Teleangiectasia Hemorrágica Hereditária, Hemoglobinopatias, Doença de Gaucher, Doenças Mieloproliferativas, Esplenectomia).
    - 1.4 – Associada a acometimento capilar/venoso significativo
        - 1.4.1 Doença pulmonar veno-oclusiva
        - 1.4.2 Hemangiomatose capilar pulmonar
    - 1.5 – Hipertensão persistente do recém-nascido

2 – Hipertensão Venosa pulmonar
    - 2.1 – Cardiopatia de câmaras esquerdas
    - 2.2 – Valvopatias à esquerda

3 – Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares ou hipoxemia
    - 3.1 – Doença pulmonar obstrutiva crônica
    - 3.2 – Pneumopatia intersticial
    - 3.3 – Doenças respiratórias relacionadas ao sono
    - 3.4 – Hipoventilação alveolar
    - 3.5 – Exposição crônica a altas altitudes
    - 3.6 – Anormalidades do desenvolvimento

4 – Hipertensão pulmonar devido à embolia ou trombose crônica
    - 4.1 – Trombose ou embolia das artérias pulmonares proximais
    - 4.2 – Obstruções das artérias pulmonares distais
    - 4.3 – Embolia pulmonar não trombótica (tumor, parasitas, material estranho)

5 – Miscelânea
    - Sarcoidose, histiocitose de células de Langherhans, linfangioleiomiomatose, compressão de vasos pulmonares (adenopatia, tumores, mediastinite fibrosante)

FONTE: Adaptado de Farber HW. Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2004; 351:1655-65

Na maior parte dos pacientes é possível identificar desequilíbrio entre moléculas com propriedades vasomotoras. Vários estudos detectaram aumento da produção de tromboxane A2, serotonina, ET-1, VEGF-1 (*vascular endothelial growth factor -1*) e adrenomedulina e diminuição da produção de

prostaciclina e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). São observadas alterações na função e expressão tecidual de canais de potássio voltagem-dependente (McLaughlin e Rich, 2004). O efeito resultante deste desequilíbrio é o aumento do tônus vascular e de trombose *in situ*.

O remodelamento vascular, que é uma modificação estrutural e funcional dos vasos pulmonares, com diminuição da luz do vaso e redução da capacidade de vasodilatação, é um achado constante e pode ser decorrente de uma série de estímulos, como alterações do fluxo, oferta de oxigênio ou inflamação (Budhiraja, 2004).

Vários fatores ambientais já foram implicados na patogenia da HP. Três destes, a hipóxia, o uso de anorexígenos e de estimulantes do sistema nervoso central, possuem base fisiopatológica ou epidemiológica plausível (McLaughlin e Rich, 2004).

Nos maior parte dos casos familiares são encontradas mutações no gene BMPR-II (*Bone Morphogenetic Protein Receptor – type II*), um membro da família TGF-ß (*Transforming growth factor - ß*). Esta mutação leva a proliferação da musculatura lisa dos vasos pulmonares. Outras mutações ligadas à família TGF- ß são dos genes da endoglina e ALK-1 (*activin-like kinase 1*), que são associados à teleangiectasia hemorrágica hereditária (Doença de Rendu-Osler-Weber). Alterações genéticas vêm sendo documentadas nas vias serotoninérgicas e no metabolismo do óxido nítrico.

Em todas as doenças associadas à HAP são observadas alterações histopatológicas similares, conforme a classificação de Heath-Edwards (tabela 4), utilizada nas descrições anatomopatológicas e nos raros casos submetidos à biópsia (menos de 5% dos casos). O aspecto histológico reflete o progressivo

remodelamento vascular. Os mecanismos patogênicos, no entanto, são diversos.

Tabela 4 – Aspectos histológicos – Classificação de Heath-Edwards

Grau 1	Hipertrofia da camada média das pequenas artérias pulmonares
Grau 2	Proliferação excêntrica ou concêntrica da camada íntima e espessamento das pequenas artérias e arteríolas pulmonares
Grau 3	Fibrose da camada íntima relativamente acelular com acúmulo de tecido fibroso levando a oclusão de pequenas artérias e arteríolas pulmonares
Grau 4	Dilatação generalizada, progressiva, das artérias musculares e surgimento de lesões plexiformes, que são estruturas vasculares complexas compostas de uma rede endotelial altamente proliferativa, circunscrita por uma estrutura sacular de paredes adelgaçadas, freqüentemente acompanhada por trombose.
Grau 5	Fibrose e adelgaçamento da camada média, sobreposta à formação de numerosas lesões dilatadas complexas
Grau 6	Arterite necrotizante dentro da camada média, com áreas vizinhas apresentando reação inflamatória e tecido de granulação

FONTE: Adaptado de Barst RJ. Pulmonary hypertension. In Cecil Textbook of Medicine ed by Goldman L, Ausiello D – 22nd ed. Saunders Elsevier Inc; 2004

- Diagnóstico

- **Manifestações Clínicas**

O sintoma de apresentação mais comum da hipertensão pulmonar é a dispnéia, descrita na consulta inicial de 98% dos casos da série do NIH. A apresentação clínica depende da causa subjacente, com destaque para aquelas associadas a doenças auto-imunes. Os sintomas e achados do exame físico são mais exuberantes conforme o avanço da doença.

É importante caracterizar o estado funcional de base do paciente através da escala da Organização Mundial de Saúde (OMS), que é semelhante à escala da *New York Heart Association* (NYHA) para doenças cardíacas, com a inclusão da pré-síncope e síncope nas classes funcionais III e IV (tabela 5).

Tabela 5 – Classificação funcional da OMS para hipertensão pulmonar

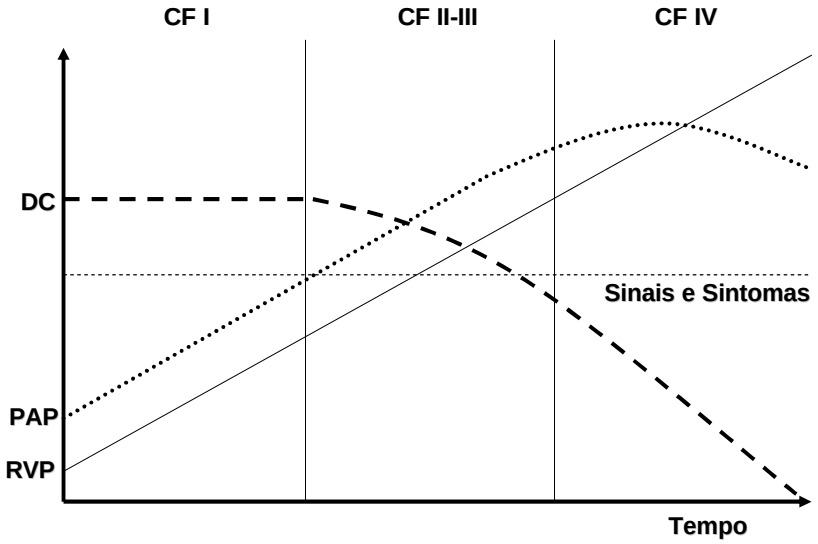
Classe	Perfil sintomático
Classe I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação resultante da atividade física. Atividade física comum não causa dispnéia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe II	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em limitação leve da atividade física. Os pacientes ficam confortáveis em repouso. Atividade física comum causa dispnéia ou fadiga indevida, dor no peito ou pré-síncope.
Classe III	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em marcada limitação da atividade física. Os pacientes ficam confortáveis em repouso. Atividades menos intensas que as atividades comuns causam dispnéia ou fadiga indevida, dor torácica ou pré-síncope.
Classe IV	Pacientes com hipertensão pulmonar com inabilidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência do ventrículo direito. Mesmo em repouso podem apresentar dispnéia ou fadiga. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física

FONTE: Adaptado de McLaughin VV, Rich S. Pulmonary Hypertension. Curr Probl Cardiol 2004; 29:579-634

A HP é caracterizada pela elevação crônica da PAP e da RVP levando a dilatação e hipertrofia ventricular direita. Inicialmente a PAP é normal em repouso, mas eleva-se anormalmente com o exercício. Em estágios mais avançados a hipertensão se mantém mesmo em repouso. Quando os mecanismos adaptativos do VD não são capazes de compensar a sobrecarga hemodinâmica ocorre a insuficiência cardíaca direita (*Cor Pulmonale*), que é de prognóstico ominoso (figura 3).

A insuficiência ventricular direita é caracterizada pela piora da dispnéia, hepatomegalia, ascite e edema periférico. Indivíduos com HAP grave apresentam pulso venoso jugular com onda *v* proeminente, terceiro som cardíaco de origem ventricular direita e sopro holosistólico devido à regurgitação tricúspide. Outros sintomas presentes são a angina, cianose, rouquidão por compressão do nervo laríngeo e nos quadros mais avançados síncope e pré-síncope.

Figura 3 – Relação entre a progressão clínica e alterações hemodinâmicas



FONTE: adaptado de Domenighetti G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007;137:331-6
ABREVIATURA: CF – classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS); DC-débito cardíaco; PAP - pressão da artéria pulmonar; RVP – resistência vascular pulmonar.

A qualidade de vida, aferida por questionários, também está alterada e pode ser usada para avaliação da eficácia de tratamentos (Souza et al, 2007).

A causa mais comum de morte é a progressão da insuficiência ventricular direita. Em pacientes com classe funcional IV a morte súbita é mais comum, demonstrando que este evento é uma manifestação de doença avançada e não um fenômeno que ocorre de forma imprevisível e precoce na história natural. As causas restantes de morte são infecções e embolia pulmonar, sugerindo que pacientes com HP não toleram bem intercorrências clínicas.

- **Exames complementares**

Além da história e do exame físico, a abordagem diagnóstica inclui o uso de exames tradicionais de avaliação cardiorrespiratória (eletrocardiograma e radiografia de tórax), exames laboratoriais, testes de capacidade funcional (como o de caminhada de 6 minutos), ecocardiograma e a cateterização de artéria pulmonar. Alguns exames são importantes em contextos clínicos específicos e em eventual planejamento cirúrgico (Nauser e Stites, 2001).

-**Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma (ECG) tem especificidade de 70% e sensibilidade de 55% na detecção de HAP e geralmente demonstra aumento atrial e ventricular direito (Galiè et al, 2004). Podem estar presentes bloqueios do ramo direito e mudanças inespecíficas da onda T e do segmento ST. A presença de aumento atrial esquerdo ou fibrilação atrial sugere a presença de hipertensão venosa, ao invés de HAP (McLaughlin e Rich, 2004).

- **Radiografia de tórax**

A radiografia de tórax pode ser útil na diferenciação entre a HAPI e outras causas de hipertensão pulmonar, como a doença trombo-embólica crônica (Satoh et al, 2005).

- Alterações laboratoriais

Os estudos laboratoriais são, em geral, pouco específicos. É imperativo excluir causas subjacentes de HAP através de testes para HIV 1 e 2, avaliação da função tireoidiana e hepática. No caso das doenças auto-imunes, é preciso ter em mente que a proporção de FAN (fator antinuclear) em baixos títulos, sem significado clínico, é levemente superior do que na população geral (Galiè et al, 2004).

Alguns exames bioquímicos são propostos como marcadores biológicos da doença. Ainda não há, porém, um teste sangüíneo com capacidade discriminatória suficiente para ser proposto como instrumento de triagem ou acompanhamento no lugar do ecocardiograma. Os peptídeos natriuréticos estão entre os marcadores mais promissores (Aubert, 2005).

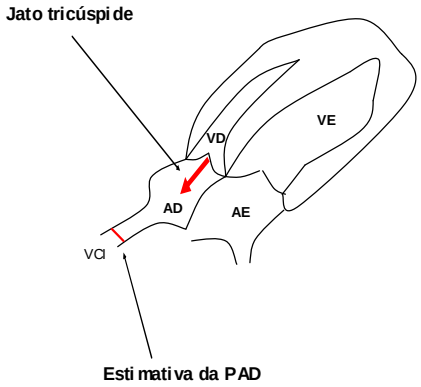
O ácido úrico, que está elevado devido à deterioração do metabolismo oxidante dos tecidos, é um marcador independente de mortalidade, correlacionado com a RVP (Njaman et al, 2007). Outros marcadores biológicos eventualmente utilizados na literatura são a troponina, a ET –1, a serotonina e os produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio (Aubert,2005).

- **Ecocardiograma**

O ecocardiograma é especialmente importante na avaliação inicial da doença, excluindo alterações anatômicas. Por ser um exame não invasivo e possuir grande especificidade, ele é o preferido como instrumento de triagem e acompanhamento (Bossone, 2005). O cateterismo pulmonar, porém, ainda é o

exame essencial para o diagnóstico preciso e determinação do tratamento (McGoon et al, 2004).

Figura 4 – Parâmetros medidos para estimativa da pressão sistólica de artéria pulmonar por ecocardiograma



FONTE: Adaptado de Otto CM. Função Sistólica do ventrículo direito e esquerdo. In Otto CM *Fundamentos de Ecocardiografia Clínica* –ed Elsevier,2008
ABREVIATURA: AD – átrio direito, AE-átrio esquerdo, PAD – pressão de átrio direito, VCI – veia cava inferior, VD – ventrículo direito, VE-ventrículo esquerdo.

A estimativa da pressão pulmonar pelo ecocardiograma é efetuada através da medida da velocidade do fluxo retrógrado pela válvula tricúspide (VRT), como mostrado na figura 4. A tricúspide não é competente o suficiente para prevenir a regurgitação de pequena parte do volume impelido durante a sístole ventricular direita. Este refluxo pode ser detectado em até 86% dos indivíduos na população geral, mas a detecção é dependente do operador. As principais variáveis envolvidas na taxa de detecção são o treinamento do ecocardiografista, a janela acústica e o desempenho do aparelho.

A VRT reflete a diferença de pressão (?*P*) entre o ventrículo direito (VD) e o átrio direito (AD), conforme expresso na equação de Bernoulli, que é um equivalente do princípio da conservação de energia:

$?P_{VD\text{-}AD} = 4\ (VRT)^2$

Quando se adiciona a este valor a estimativa de pressão do átrio direito (PAD), inferida pelo grau de colapso da veia cava inferior (VCI) quando em inspiração profunda, obtém-se a pressão sistólica de ventrículo direito (PSVD):

$PSVD = ?P_{VD\text{-}AD} + PAD$

Na ausência de estenose pulmonar (rara em adultos), a PSVD iguala-se à pressão sistólica de artéria pulmonar (PAPS), de modo que:

$PAP_{sistólica} = 4\ (VRT)^2 + PAD$

A maioria dos estudos aponta boa correlação (0,57-0,93) entre a ecocardiografia e as medidas obtidas por cateterismo. A sensibilidade varia entre 0,79 e 1 e a especificidade entre 0,6 e 0,98. Apesar da boa correlação, a diferença entre as pressões medidas e confirmadas varia entre 3 e 38 mmHg, mas há relatos de variações de até 100 mmHg (McGoon et al, 2004).

O mesmo conceito aplicado na detecção de PAPS pode ser aplicado à curva de velocidade do fluxo retrógrado pulmonar para determinação de PAPD.

- Avaliação funcional – teste de caminhada de 6 minutos (TC6m)

O TC6m vem ganhando destaque na avaliação funcional cardiorrespiratória pela sua simplicidade, segurança e reprodutibilidade.

Apesar de possuir limitações (tabela 6), o TC6m é um indicador prognóstico de sobrevida na HAPI, sendo inversamente correlacionado com o *status* funcional, DC e RVP, mas não com a PAPM. Queda da saturação de

oxigênio, medida por oximetria de pulso durante o exame, é associada com pior sobrevida (McLaughlin e Rich, 2004).

Tabela 6- Fatores de variabilidade no teste de caminhada de 6 minutos (TC6m)

Fatores associados com pior desempenho no TC6m	Fatores associados com melhor desempenho no TC6m
• Baixa estatura	• Alta estatura
• Idade avançada	• Gênero masculino
• Obesidade	• Alta motivação
• Gênero feminino	• Prévia realização do exame
• Dificuldade cognitiva	• Medicação para doença debilitante tomado previamente ao exame
• Pista curta	• Suplementação de oxigênio em pacientes hipoxêmicos
• Doença pulmonar intrínseca	
• Doença cardíaca	
• Doenças músculo-esqueléticas	

FONTE: Adaptado de ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166:111-7.

- Cateterismo da artéria pulmonar

O cateterismo da artéria pulmonar permite estabelecer o diagnóstico preciso da HP, a gravidade da doença, as conseqüências sobre a função cardíaca esquerda e a quantidade de reserva de vasodilatação do leito vascular pulmonar. A medida do DC, pelo método de termodiluição de Fick, permite, juntamente com as pressões aferidas, determinar a RVP (Barst et al, 2004, Chemla et al, 2002).

O cateterismo possibilita a avaliação da resposta vasodilatadora através da utilização de prostaciclinas e óxido nítrico. Os raros pacientes que respondem a bloqueadores de canal de cálcio podem ser identificados e são parte de um grupo de sobrevida mais prolongada.

Apesar de ser um procedimento seguro em mãos experientes, há relatos de ocorrências graves durante o cateterismo direito (arritmias, infarto pulmonar, perfuração do ventrículo direito e laceração da artéria pulmonar), com alguns deles levando à morte. Em uma das maiores casuísticas da literatura, Shah et al (1984) relatam uma morte (0,016%) entre 6245 procedimentos, devido a hemorragia pulmonar incontrolável. O teste com vasodilatadores seletivos da circulação pulmonar também carreia risco adicional (Runo, 2003).

O cateterismo é importante para ajudar a estabelecer o prognóstico de um paciente individual e para planejamento terapêutico.

- **Outros exames**

Alguns exames são importantes para formas específicas da doença (ESC guidelines, 2004).

A cintilografia V/Q, a angiotomografia e a angiografia são importantes para excluir doenças trombóticas e embólicas crônicas e no planejamento cirúrgico.

Os testes de função pulmonar são indispensáveis na avaliação de doença de vias aéreas associadas.

A polissonografia está indicada na suspeita de hipoxemia noturna. O ecocardiograma transesofágico pode ser utilizado em algumas situações onde o diagnóstico de *shunts* intracardíacos é difícil.

A biópsia pulmonar é raramente utilizada, sendo indicada em menos de 5% dos casos (Rubin, 1989), especialmente quando há dúvidas no diagnóstico de vasculites, doenças granulomatosas e doenças intersticiais.

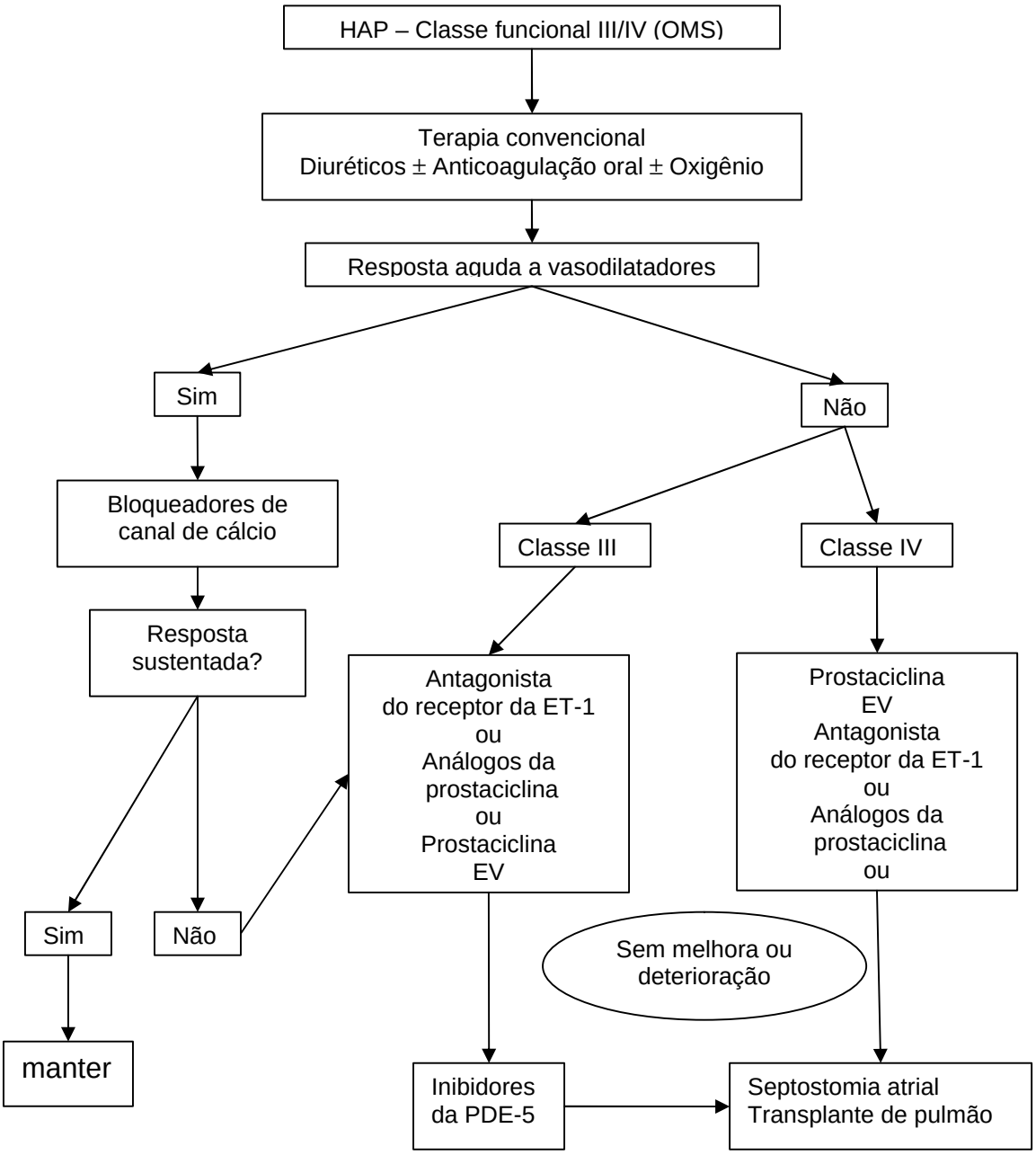
O início precoce dos tratamentos disponíveis quando os mecanismos patogênicos reversíveis ou dinâmicos ainda estão presentes pode aumentar a probabilidade de sucesso no tratamento (ESC guidelines,2004). A abordagem atual privilegia o uso precoce de oxigenioterapia ambulatorial, terapia anticoagulante crônica, vasodilatadores (quando o cateterismo indicar resposta), prostaciclina, inibidores da endotelina-1 e da fosfodiesterase-5 (figura 5) (Humbert et al, 2004). Há testes clínicos em andamento com o uso de VIP inalatório e antagonistas da serotonina.

3.4- Hipertensão Pulmonar e Doença Falciforme

O envolvimento pulmonar é responsável por grande morbidade e mortalidade na população de indivíduos com doenças falciformes (DF), sendo a segunda causa de admissão hospitalar e a primeira causa de morte.

Complicações pulmonares agudas vêm sendo reconhecidas desde os anos 30. A apresentação pulmonar aguda representa um desafio diagnóstico e desde os relatos iniciais havia grande dificuldade em se efetuar o diagnóstico diferencial entre os eventos deflagradores, como infecções, embolia pulmonar, congestão ou trombose *in situ*. Estes diferentes agentes causais e aspectos histopatológicos freqüentemente se sobrepõem e agem de forma sinérgica. No final dos anos 70 estes quadros passaram a ser coletivamente chamados de Síndrome Torácica Aguda (STA) (Charache et al, 1979). Apesar da STA ter critérios muito abrangentes, sua caracterização permitiu estabelecer uma abordagem preventiva, diagnóstica e terapêutica racional.

Figura 5 – Fluxograma de tratamento proposto para hipertensão pulmonar



FONTE: Adaptado de Humbert M, Sitbom O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Hypertension. *New Engl J Med* 2004;351:1425-36
ABREVIATURAS: Classe – conforme determinado de I a IV pela classificação da *NYHA –New York Heart Association;* ET-1 endotelina; OMS – classificação da Organização Mundial da Saúde; PDE-5 - fosfodiesterase-5

A doença pulmonar crônica pode se manifestar por alterações espirométricas, como obstrução de vias aéreas ou quadros restritivos, hipoxemia e hipertensão pulmonar (Powars et al, 1988). Esta última vem sendo estudada com maior ênfase nos últimos anos por sua prevalência e impacto nas taxas de morbidade e letalidade.

A hipertensão pulmonar crônica e o *Cor Pulmonale* foram reconhecidos como complicações da DF em 1936. Yater e Hansmann descreveram as autópsias de duas pacientes com Anemia Falciforme apresentando alterações obliterativas em vasos pulmonares. O primeiro caso, uma paciente de 38 anos, apresentava múltiplos trombos, em vários estágios de organização, com ampla distribuição na circulação pulmonar e hipertrofia do VD. A interpretação dos achados patológicos era complicada pela coexistência de um carcinoma de mama em estádio avançado, que poderia ter contribuído na predisposição trombótica. O segundo caso era de uma jovem de 25 anos com aumento do VD e obliteração arterial e arteriolar do leito vascular pulmonar, com marcante hipertrofia da camada média e alterações arteriais degenerativas. Apesar da paciente estar no puerpério, não havia sinais de trombo ou recanalização e o aspecto histológico era similar ao visto em pacientes com hipertensão pulmonar onde “a anemia falciforme não existe”.

Steinberg (1930), Diggs e Chings (1936, *apud* Yater e Hansmann) já haviam descrito a presença de trombos e infartos nos pulmões, mas Yater e Hansmann fizeram a primeira correlação clínico-patológica com o *Cor Pulmonale*. Mallory (1941), Moser (1957), Durant e Cortes (1966) e Rubler e Fleischer (1967) relataram casos adicionais tanto na anemia falciforme quanto

em doenças heterozigóticas compostas. Kessler e Scot (1964) relataram o primeiro caso na infância.

Os trabalhos posteriores procuraram estabelecer o perfil clínico e hemodinâmico destes pacientes. Uma compreensão mais abrangente sobre a HP em doenças falciformes exige entender as repercussões que um regime crônico de anemia traz à circulação pulmonar (Wintrobe, 1946).

O regime de anemia crônica leva a adaptações que mantém a oferta adequada de oxigênio aos tecidos. Isto ocorre através de mecanismos hemodinâmicos e não-hemodinâmicos. Os mecanismos não-hemodinâmicos atuam pelo estímulo à eritropoese, via aumento da produção de eritropoetina, e diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, através do aumento dos níveis de 2-3 difosfoglicerato (2-3DPG) nas hemácias. Este mecanismo permite uma maior liberação de oxigênio aos tecidos a uma dada pO_2. Em repouso, a compensação por mecanismos não-hemodinâmicos permite que o indivíduo permaneça assintomático com níveis de hemoglobina ao redor de 10 g/dL.

Quando os fatores não-hemodinâmicos são superados, a hipóxia tecidual passa a ser compensada pelo aumento do fluxo sanguíneo e do débito cardíaco. Os mecanismos de compensação hemodinâmica são múltiplos, complexos e ainda não completamente elucidados. Ocorre redução da pós-carga, aumento da pré-carga e melhor desempenho da função ventricular esquerda (Serjeant,1992).

A redução da pós-carga é mediada pela diminuição da resistência vascular sistêmica. Esta situação é uma conseqüência direta da redução da viscosidade sangüínea e da dilatação arterial. A viscosidade está diminuída pelo menor número de corpúsculos eritrocitários na circulação. A dilatação

arterial é resultado tanto de vasodilatação *sensu stricto*, pelo aumento do diâmetro vascular, quanto da formação de novos vasos e recrutamento de outros, aumentando a área de seção transversa do território arterial. A dilatação vascular pode ser devida à hipóxia, quanto pela liberação de fatores vasoativos, como o óxido nítrico.

O aumento da pré-carga é resultado do aumento do retorno venoso. A vasodilatação arterial (através da criação de um gradiente favorável ao retorno venoso) e a diminuição da resistência venosa agem sinergicamente nesta variável.

O aumento do desempenho da função ventricular esquerda resulta do aumento da pré-carga e de estímulos inotrópicos advindos da maior atividade simpática. A elevação do DC é alcançada na anemia aguda por meio da taquicardia, enquanto na anemia crônica é secundária ao aumento do volume-minuto. Os mecanismos hemodinâmicos de compensação permitem manter o paciente com poucos sintomas mesmo com valores de hemoglobina ao redor de 5 g/dL, dependendo da velocidade de instalação e da presença de doença cardiovascular subjacente.

O VD lida com um volume de sangue equivalente ao do VE. A resistência vascular pulmonar (RVP) cai em resposta à elevação do DC (Roy, 1963). Em 1954 Leight submeteu 13 pacientes com anemia falciforme escolhidos aleatoriamente, com idade média de 22 anos e hemoglobina média de 7,9 g/dL, ao cateterismo direito em repouso e com o exercício. A RVP média foi de 0,69 unidades Wood (55 din. seg.cm^{-5}) variando em 12 pacientes de 0,36 unidades Wood (29 din.seg.cm^{-5}) a 0,77 unidades Wood (62 din.seg.cm^{-5}). Estes valores contrastam com os observados em indivíduos sem anemia, onde

os valores de RVP se situam entre 1 e 1,5 unidades Wood (80 a 120 din.seg.cm^{-5}). Um paciente desta série apresentava RVP de 2,35 unidades Wood (188 din.seg.cm^{-5}) com PAPM de 40 mmHg e capilar pulmonar de 10 mmHg. Ele recebeu o diagnóstico de HP, sendo o primeiro relato na literatura desta doença diagnosticada por cateterismo.

Em 1982, Collins e Orringer ao revisarem a literatura referente à HP em doenças falciformes, relataram três casos adicionais. Os autores chamaram a atenção para a falta de adequada caracterização clínica e hemodinâmica dos pacientes. Em 1988, Powars et al ressaltou a grande prevalência de doença pulmonar crônica, associada a maior mortalidade. Nos anos 90, Sutton (1994) e Castro (1996) enfatizaram que o achado de hipertensão pulmonar não é incomum, sendo associado a maior mortalidade e lançaram algumas hipóteses fisiopatológicas. Haque, em 2002, encontrou sinais de hipertensão pulmonar em 20 indivíduos com doença falciforme submetidos à autópsia. A crítica neste trabalho é o achado de sinais de HP em 6 indivíduos classificados como portadores de traço falciforme.

Em 2003, Castro *et al* publicaram estudo referente à cateterização direita em indivíduos com DF, com e sem hipertensão pulmonar. Havia 20 pacientes com hipertensão pulmonar, definido como a presença da pressão arterial pulmonar média maior que 25 mmHg. Não houve diferença entre o débito cardíaco (8,60 L/min X 8,62 L/min) nos dois grupos. A pressão capilar pulmonar no grupo com HP variou entre 7 a 28 mmHg, com uma média de 16 mmHg, apesar do ecocardiograma prévio não ter denotado qualquer doença à esquerda. O aumento da pressão arterial pulmonar média foi associado com pior sobrevida. A cada incremento de 10 mmHg na PAPM há elevação de 1,7

vezes na taxa de mortalidade, com uma sobrevida mediana de 25,6 meses para o grupo com hipertensão pulmonar.

O passo seguinte foi um levantamento prospectivo utilizando a ecocardiografia como método de triagem. Gladwin et al (2004) analisaram de sobrevida entre 195 pacientes com doença falciforme submetidos à ecocardiografia como triagem para HP. O valor que foi utilizado para análise foi o da velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide, sendo o grupo dividido entre aqueles com menos de 2,5 m/s e aqueles com velocidades superiores a 2,5 m/s e 2,9 m/s. Hipertensão pulmonar foi detectada por ecocardiograma em 32% dos pacientes, tendo sido associado com maior risco de morte durante o seguimento (OR=10,1). Foram identificados como fatores de risco na análise multivariada uma história referida pelo próprio paciente de complicações cardiovasculares e renais, aumento da pressão arterial sistólica (PAS), baixos níveis da transferrina, altos níveis da fosfatase alcalina (FA) e da desidrogenase láctica (DHL). Os níveis da HbF e o uso prévio de hidroxiuréia não alteraram a prevalência de HP. Dos 61 pacientes identificados com HP, 18 (30,8%) foram submetidos a cateterismo direito, tendo sido observado uma boa correlação com a PAPS medida com o ecocardiograma (r=0,77).

Apesar da alta mortalidade observada entre os portadores de velocidade de fluxo retrógrado de tricúspide maior que 2,5 m/s, o padrão hemodinâmico observado, com DC alto e RVP baixa, contrasta com o padrão clássico da hipertensão pulmonar, que cursa com redução do DC e elevação da RVP. Esta discrepância nos padrões hemodinâmicos foi notada por outros grupos (Klings e Farber, 2004, Hassoun e Krishnan, 2004), que contestaram o diagnóstico de HP deste trabalho. Outra crítica a este trabalho foi o pequeno número de

pacientes submetidos ao cateterismo pulmonar e a ausência de relato dos critérios para realização do procedimento.

Apesar da alta mortalidade descrita neste trabalho, havia poucas manifestações clássicas de HP. Os autores observaram que não é possível saber se as mortes associadas às maiores pressões pulmonares são secundárias à HP ou se esta é somente um marcador das graves alterações vasculares associadas à DF. Aumentos da PAP observados durante eventos vaso-oclusivos poderiam ser mal tolerados pela vasculatura pulmonar já sobrecarregada pela elevação, modesta para os padrões clássicos da HP, mas relativamente alta no contexto da doença falciforme e levar a maior mortalidade durante infecções ou intercorrências associadas aos episódios vaso-oclusivos.

A HP seria, portanto, mais um exemplo, ao lado da hipertensão sistêmica e da insuficiência renal, da necessidade de interpretar os achados clínicos e patológicos da DF à luz do conhecimento da fisiopatologia peculiar desta doença. Os parâmetros fisiológicos basais são diferentes e as faixas de referência clássicas para normalidade são inadequadas.

Trabalhos posteriores demonstraram que o aumento da velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide está significativamente associado a aumento nos níveis de peptídeo natriurético atrial (BNP) e pré-BNP (Machado et al, 2006; Voskaridou et al, 2007), a alterações da função renal, a proteinúria (De Castro, 2007) e a um conjunto de alterações clínicas observadas na doença falciforme, como o priapismo, o AVEi e as úlceras de membros inferiores (Kato et al, 2006a). Outros grupos também mostraram uma prevalência de hipertensão pulmonar medida pelo ecocardiograma, com impacto na sobrevida

comparável ao observado no estudo original (Ataga, 2006; De Castro, 2007; Billy-Brissac et al, 2008).

A patogênese da HP é tradicionalmente atribuída a infartos pulmonares de repetição e a lesões cardíacas. A lógica também levava a conclusão básica de que quanto maior o número de agressões prévias, especialmente eventos como a STA, maior a possibilidade de alterações permanentes da pressão pulmonar (Powars et al, 1988; Castro, 1996). Os trabalhos modernos, no entanto, falharam em demonstrar esta relação. A história pregressa de STA ou pneumonia não vem sendo associadas ao achado de HP (Gladwin et al, 2004) .

Outras doenças hemolíticas, não relacionadas com vaso-oclusão, também têm sido ligadas à HP, como a ß-talassemia *intermedia*, a doença da hemoglobina H, a esferocitose hereditária, a estomatocitose hereditária e a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (Castro, 2005).

O ponto de convergência entre hemólise e regulação do tônus vasomotor da circulação pulmonar viria das pesquisas sobre a função da hemoglobina e o metabolismo do óxido nítrico (Clini e Ambrosino, 2002; Wallis, 2005; Minecci et al, 2005 Kato et al, 2007).

Os pacientes que apresentam maior chance de HP, conforme detectado pelo ecocardiograma, são aqueles que possuem marcadores de hemólise em níveis mais elevados. A desidrogenase láctica (DHL), que é um marcador clássico de hemólise intravascular, é significativamente associada com o risco de HP nestes trabalhos (Kato et al, 2006a).

A liberação da hemoglobina no plasma parece ser importante na gênese da HP, e vem sendo considerado um mecanismo fisiopatológico original (Rother et al, 2005). O grupo heme está presente em diversos organismos,

inclusive vegetais (Weber e Vinogradov, 2001) e pode ser convertido a metaemoglobina sob ação do NO (Nathan,1992). Esta capacidade de clarear o NO do ambiente é apontada por alguns estudiosos como a provável função primordial da molécula heme. A elevada capacidade de seqüestro do NO provavelmente é uma das razões fisiológicas para manter a hemoglobina segregada dentro do eritrócito (Kim-Shapiro, 2006). Outros imperativos seriam manter a pressão oncótica em níveis aceitáveis, prevenir a perda renal e evitar a denaturação protéica (Wood, 1987).

No final dos anos 80, o NO emergiu como uma molécula importante em diversas funções biológicas, especialmente na área imunológica, neurológica e vascular. Em 1987 o NO foi identificado como sendo o EDRF (*endothelial derived relaxing factor*) (Nathan, 1992).

O NO é sintetizado no organismo pela ação de óxido nítrico sintases (NOS). As NOS sintetizam NO a partir da conversão do aminoácido semi-essencial arginina para citrulina na presença do cofator tetraidrobiopterina (Nathan, 1992). A NOS é posteriormente degradada via proteossoma, após ubiquitinação (Cokic, 2007). Alguns pacientes com HAPI têm mutações em genes produtores de NOS (McLaughlin e Rich, 2004).

O NO age como vasodilatador através de sua interação com a molécula heme presente na guanilato ciclase (GC). A GC converte a guanosina monofosfato cíclico (GMPc) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e provoca o relaxamento do vaso. A degradação destes metabólitos, com oposição ao relaxamento endotelial, é feita por fosfodiesterases (Wallis, 2005), cujo inibidor farmacológico mais conhecido é a sildenafila, usado no tratamento da disfunção erétil e da hipertensão pulmonar.

O NO é uma molécula extremamente volátil no sangue total. Sua meia-vida no plasma é de poucos milissegundos, diminuindo ainda mais na presença das hemácias e acentuadamente em contato com a hemoglobina livre. A administração respiratória ou intravenosa de compostos que geram NO leva a efeitos hemodinâmicos duradouros, por vezes tardios, incompatíveis com uma molécula de existência efêmera na circulação.

A explicação mais provável para este paradoxo seria a existência de moléculas que transportariam o NO na corrente sangüínea e preservariam sua ação hemodinâmica. A forma como ocorre este efeito duradouro do NO ainda é cercada por incertezas. Em 1994, Stamler propôs uma teoria onde o NO participaria do ciclo respiratório através de mecanismos alostéricos, pela interação com um resíduo cisteína na posição 93 da cadeia da ß-globina, que está conservada em todo o reino animal (Wallis, 2005).

Apesar da elegância do modelo de Stamler, ele não vem resistindo incólume ao acúmulo dos dados experimentais. A maior parte destes sugere a existência de um mecanismo “parácrino” de ação do NO em oposição a um efeito “hormonal”, como proposto por Stamler (Schechter e Gladwin, 2003a). Neste modelo, o NO age na camada média do endotélio nas proximidades do seu sítio de síntese. Como o NO fica muito próximo ao endotélio, não há contato com as hemácias ou com a hemoglobina. Quando são administradas doses farmacológicas de NO poderiam ocorrer interações com as hemácias, mas com pouca chance de regulação alostérica. A geração de nitrito pelas hemácias vem ganhando maior preponderância (Wallis, 2005). A polêmica envolvendo estes modelos ainda é grande e leva a debates acirrados na

literatura (Stamler,2003; Schechter e Gladwin,2003b; Pawloski,2003, Singel, 2003).

Quando ocorre hemólise intravascular, a liberação de hemoglobina livre no plasma reduz a disponibilidade do NO para o endotélio. A hemólise rompe as barreiras à difusão do NO, proporcionadas pela sua ação estritamente endotelial, pela presença da membrana eritrocitária e pela disposição central das hemácias na corrente sanguínea, causada pelo fluxo laminar (Rother, 2005).

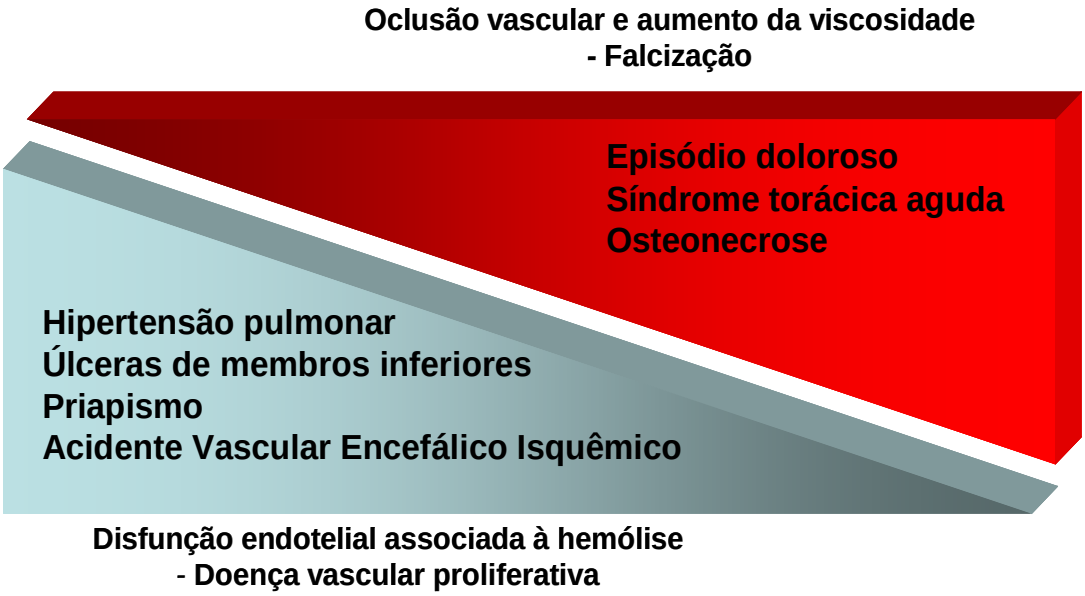
A hemólise acentua a depleção do NO pela diminuição da disponibilidade de arginina para as NOS (Rother, 2005). Este efeito é decorrente da liberação de arginase, que é presente no tecido hepático dos vertebrados em geral e nas hemácias dos primatas, em particular. A presença de arginase nos eritrócitos dos animais que assumiram posição bípede pode ser um indicador da necessidade de manter a pressão no sistema vascular cerebral (Wallis, 2005).

Os efeitos agudos da depleção de NO explicam os sintomas clássicos das reações transfusionais agudas, da administração de soluções livres de hemoglobina e da hemoglobinúria paroxística noturna(Rother, 2005).

Os efeitos crônicos do esgotamento do NO, por outro lado, podem explicar alterações como as úlceras de membros inferiores e o priapismo. O agrupamento dessas alterações vem apontando para a existência de um fenótipo “hemolítico” em contraposição a um fenótipo “vaso-oclusivo” nas doenças falciformes (figura 6), com boa parte dos pacientes compartilhando estas características (Morris et al, 2005; Kato et al, 2006).

Apesar deste modelo ser atraente, outros fatores presentes na DF podem explicar o aumento da prevalência de HP. Pacientes submetidos à esplenectomia por diversos motivos apresentam aumento na prevalência de HP (Hoeper et al, 1999; Jaïs et al,2005). A anesplenia funcional e a auto-esplenectomia também poderiam ter papel na gênese da HP em DF.

Figura 6 – Fisiopatologia da doença falciforme – interação entre hemólise e vaso-oclusão



FONTE: Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of the hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Reviews 2007;21:37-47

Os fenômenos que levam ao remodelamento vascular também estão presentes na DF, como hiperfluxo, hipóxia e inflamação. Pacientes com DF têm níveis elevados de ET-1, que são associados com HP de outras causas. Alterações mais sutis, do ponto de vista genético, também poderiam estar implicadas e ainda não foram totalmente estudadas. O papel de doenças cardíacas, quadros pulmonares pregressos e episódios trombóticos e

embólicos não podem ser descartados na patogenia e em trabalhos recentes foi associado com maior chance de HP em crianças (Hagar, 2007).

De certa forma, estas visões estavam sumarizadas no relato inicial de Yater e Hassmann, onde um dos casos exibia múltiplos trombos e o outro apresentava alterações que chamaríamos hoje de secundárias ao remodelamento vascular. Provavelmente a fisiopatologia da hipertensão pulmonar na doença falciforme envolva diversos fatores.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística

Após aprovação do projeto pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (protocolo de pesquisa n° 0691/07), foram convidados a participar do estudo 94 pacientes portadores das formas mais graves de doença falciforme (genótipos SS e Sß^{0}), selecionados consecutivamente, conforme sua ida ao Ambulatório de Hemoglobinopatias do Serviço de Hematologia do HCFMUSP. Dos 94 pacientes que poderiam ser incluídos de acordo com os critérios de exclusão listados a seguir, 80 concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice).

Critérios de Exclusão

- Pacientes que haviam apresentado episódio doloroso agudo nas últimas duas semanas
- Doença psiquiátrica sem controle adequado e/ou disfunção cognitiva
- Gestantes
- Pacientes com diagnóstico de estenose da artéria pulmonar
- Menores de 18 anos de idade

Métodos

- **Avaliação clínica**

A avaliação clínica constou de dados antropométricos e dados clínicos relacionados às principais complicações da doença.

1 - Dados antropométricos

Foram obtidos peso, altura, superfície corpórea e índice de massa corpórea de todos os pacientes.

2 - Complicações da doença falciforme

Os pacientes foram questionados e seus prontuários revisados para verificação da presença de complicações associadas com DF. Foram consideradas as seguintes complicações:

2.1. Acidente vascular encefálico (AVE)

Os AVEs, isquêmicos ou hemorrágicos, foram definidos pela presença de alterações clínicas e tomográficas compatíveis com estes diagnósticos em qualquer momento da vida. Para os pacientes oriundos dos serviços de pediatria o diagnóstico foi considerado confirmado se referido no relatório de encaminhamento para o serviço de adultos.

2.2. Priapismo

Foi considerado como diagnóstico de priapismo a presença, em qualquer momento da vida do indivíduo, de ereção dolorosa, por período superior a 4 horas consecutivas ou em padrão “claudicante”, com ciclos seguidos de ereção e detumescência, com menos de 4 horas de duração.

2.3. Úlceras de membros inferiores

O diagnóstico de úlcera de membros inferiores foi baseado na presença de solução de continuidade da pele em membros inferiores, que persistiu sem cicatrização após 6 meses de seguimento. Foi levada em consideração tanto a presença de lesões ativas quanto já cicatrizadas.

2.4. Osteonecrose de cabeça femoral

Este diagnóstico foi feito através do registro em prontuário ou em relatório de radiografia, da presença de deformação característica da cabeça femoral ao exame radiológico da bacia, sem história prévia de traumatismo.

2.5. Síndrome torácica aguda (STA)

A STA foi classificada como presente ou ausente conforme registro no prontuário e relato do paciente. Não foi possível revisar todos os diagnósticos porque os pacientes, em geral, são atendidos em diferentes unidades de emergência, não sendo possível o acesso a estes prontuários.

2.6. Doença retiniana

As doenças da retina foram diagnosticadas pela presença de alterações proliferativas, de acordo com a classificação de Goldberg, para os estágios III e IV, caracterizados, respectivamente, pela presença de neovascularização retiniana em *Sea Fan* e hemorragia vítrea.

2.7. Necessidade transfusional

Foi considerado o número de transfusões nos 12 meses precedentes. Pacientes sob terapia transfusional crônica por troca, seja manual ou por aférese, foram incluídos neste grupo sem diferenciação.

2.8. Número de episódios dolorosos

Foram computados os episódios dolorosos referidos pelo paciente nos últimos 12 meses.

2.9. Complicações infecciosas

Foram consideradas como complicações infecciosas as infecções potencialmente transmissíveis por transfusão de sangue, sendo obtidos os dados das sorologias para hepatite C, hepatite B, HIV e doença de Chagas.

2.10. Trombose venosa profunda (TVP)

O antecedente de trombose venosa profunda diagnosticada por ultra-sonografia com dopplerfluxometria foi obtido através de análise do prontuário ou de informação do paciente.

- **Exames bioquímicos e hematológicos específicos**

1 - Exames bioquímicos

Foram avaliados os seguintes exames de rotina colhidos durante o estudo e nas avaliações periódicas no Ambulatório de Hemoglobinopatias do HCFMUSP.

1.1 Exames do metabolismo do ferro: ferro sérico (Fe), capacidade total de ligação do ferro (CTLF), saturação de ferro da transferrina (SatTf) e ferritina (FTI)

1.2 Exames de função renal: uréia (U), creatinina (Cr), ácido úrico, proteinúria de 24 horas (Prot) e ritmo de filtração glomerular (RFG).

A proteinúria foi definida pela presença de pelo menos 2 exames de urina com teste positivo para proteínas e confirmado por proteinúria de 24 horas.

O RFG foi estimado a partir do índice de depuração da creatinina pela fórmula de Cockroft e Gault (1976).

1.3 Exames de função hepática: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil-transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e albumina (alb).

1.4 Exames de hemólise: desidrogenase láctica (DHL), aspartato-aminotransferase (AST) e bilirrubinas totais e bilirrubina indireta (não-

conjugada). A contagem de reticulócitos será exposta nos exames hematológicos.

1.5 Exames de atividade inflamatória: proteína C reativa (PCR) e proteína amilóide sérica (PAS)

2. Exames hematológicos específicos

Foram realizados hemogramas com contagem diferencial de leucócitos, contagem de reticulócitos, eletroforese de hemoglobina e determinação da porcentagem de hemoglobina fetal no Laboratório de Hematologia Geral do Serviço de Hematologia do HCFMUSP.

O hemograma foi efetuado em contador de células automatizado (Beckman Coulter GEN'S). Em todos os casos foi realizada a inspeção do esfregaço de sangue periférico corado pelo Leishman. Para os valores de hemoglobina foi estabelecida uma média das três últimas determinações em estado basal, para minimizar a influência de transfusões na análise.

A contagem de reticulócitos foi feita em esfregaço de sangue periférico corado pelo azul-cresil-brilhante.

A eletroforese de hemoglobina foi efetuada em suporte de acetato de celulose em pH alcalino e confirmada em agar em pH ácido (ICSH, 1978). A porcentagem de hemoglobina fetal foi determinada pelo método de resistência ao álcali (Betke,1959). Nas amostras em que o valor de hemoglobina fetal estava alterado pela presença de transfusão recente ou uso de hidroxiuréia, foi optado utilizar valores observados em testes anteriores.

- **Teste de caminhada de 6 minutos**

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6m), realizado para avaliar a capacidade cardiorrespiratória, foi efetuado de acordo com as recomendações da ATS (ANEXO A). Foi executado no laboratório de função pulmonar da Disciplina de Pneumologia e Cirurgia Torácica, a cargo de fisioterapeutas devidamente treinadas.

Antes e após o teste foram verificadas a pressão arterial, a freqüência cardíaca e a saturação de oxigênio por oximetria digital.

- **Exames para diagnóstico de hipertensão pulmonar**

1 - Exame ecocardiográfico

O estudo ecocardiográfico foi realizado por um único observador no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O aparelho utilizado foi o *Acuson* (Sequóia 512, Montain View, CA), equipado com transdutor de múltiplas freqüências de 2,5 - 4,0 MHz. Os pacientes foram mantidos em repouso por pelo menos 30 minutos antes do exame. Foram realizados estudos ecocardiográficos completos, com o paciente em decúbito lateral esquerdo e dorsal, sendo obtidas pelo menos três medidas de cada variável e, a seguir, calculadas a média de cada valor obtido.

As medidas, em modo-M, foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi determinada pelo método de Teichholz.

O fluxo mitral foi obtido por dopplerfluxometria pulsátil em corte apical 4 câmaras, com a amostra de volume posicionada nas bordas dos folhetos

valvares, com redução do ganho e filtro para obter melhor definição do fluxo. Foram medidos os picos de velocidade das ondas E e A, e a relação entre elas (relação E/A), o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do ventrículo esquerdo e o tempo de desaceleração (TD).

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PAPS) foi estimada através da medida da velocidade máxima do fluxo retrógrado pela tricúspide (VRT). A aferição do refluxo foi efetuada nos cortes ecocardiográficos postero-anterior (eixo curto e eixo longo) e apical. Foi levada em consideração a medida mais elevada. Refluxos superiores a 2,5 m/s, foram considerados suspeitos de hipertensão pulmonar, conforme literatura prévia (Gladwin,2004). A pressão atrial direita foi estimada pelo grau de colapso da veia cava inferior (VCI) em inspiração profunda. Foi utilizada a fórmula de Bernouille [$PAPS=(4xVRT^2)+PAD$] para determinar a pressão sistólica estimada da artéria pulmonar.

Todos os exames ecocardiográficos foram gravados em duplicata em fitas VHS e disco óptico para eventual revisão ou coleta de novas informações. As variáveis volumétricas foram indexadas pela superfície corpórea.

Pacientes com velocidade de refluxo da tricúspide maiorou igual a 2,5 m/s foram encaminhados para aferição direta das pressões pulmonares por cateterismo de artéria pulmonar.

2- Cateterismo de artéria pulmonar

O cateterismo foi efetuado na unidade de hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. A cateterização da artéria pulmonar foi realizada com cateter de Swan-Ganz, 7 F

(Edwards, Irvine, CA, EUA) através da punção de veia jugular interna, sob anestesia local com lidocaína a 2%.

O cateter foi posicionado na zona III de West, com a adequação da posição verificada pela variação da pressão diastólica da artéria pulmonar em relação à variação da pressão de oclusão de capilar pulmonar com o ciclo respiratório.

A monitorização das pressões, do débito cardíaco e do traçado eletrocardiográfico foi realizada com aparelho Hewlett-Packard modelo M1176-A (Hewlett-Packard, Waltham, MA, EUA).

Após calibração do monitor, foram obtidos, de forma direta, os dados da pressão venosa central, pressões sistólica, média e diastólica de artéria pulmonar (PAPS, PAPM, PAPD, respectivamente) e a freqüência cardíaca.

A mensuração do débito cardíaco foi realizada através da técnica de termodiluição. Foram feitas medidas com injeções de 10 mL de soro fisiológico à temperatura ambiente, em qualquer fase do ciclo respiratório, até que fossem obtidas 3 medidas com variação menor que 10%, sendo considerada, para o estudo, a média dessas 3 medidas.

As medidas de débito cardíaco e resistência vascular pulmonar foram indexadas, ou seja, corrigidas pela superfície corpórea. Foi considerado como diagnóstico de HP o achado de PAPM=25 mmHg (Anthi et al,2007). Os valor de POAP distintivo entre hipertensão pulmonar venosa e arterial foi de 15 mmHg.

- **Análise estatística**

Os pacientes foram divididos de acordo com a classificação obtida na ecocardiografia em dois grupos, um com velocidade de regurgitação da tricúspide menor que 2,5 m/s (grupo **VRT<2,5 m/s**) e o outro com velocidade de regurgitação da tricúspide maior ou igual a 2,5 m/s (grupo **VRT=2,5 m/s**) e posteriormente comparado entre o grupo **HP** e **não-HP**, após confirmação diagnóstica por cateterismo. Nesta segunda comparação os pacientes com diagnóstico excluído por cateterismo eram agrupados aos indivíduos com VTR<2,5 m/s. Indivíduos que não se submeteram ao cateterismo foram retirados desta segunda análise, não sendo arrolados em nenhum dos grupos.

Os grupos foram comparados em relação aos parâmetros hematológicos, bioquímicos, ecocardiográficos e aos obtidos no teste de caminhada de 6 minutos.

As variáveis qualitativas foram resumidas em freqüências simples e relativas. As variáveis quantitativas foram expressas em médias, medianas, desvios-padrões, valores mínimos e máximos.

Para comparar os dois grupos em relação às variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher quando havia freqüências menores que 5.

Nas comparações quanto às variáveis quantitativas, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. Para as variáveis com distribuição não-paramétrica, o teste t de Student foi utilizado após transformação logarítmica das variáveis utilizando a base 10. Variáveis que não satisfaziam critérios de normalidade mesmo após transformação logarítmica, eram anlisadas com o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

As variáveis com p<0,10 nas comparações entre os grupos foram selecionadas para um modelo de regressão logística múltipla onde a **VRT** foi considerada como variável independente. Os resultados foram apresentados em estimativas de razão de chances (*odds ratio*) e intervalos de confiança de 95%.

A variável PAPS, PAPM, PAOP obtidas no cateterismo de artéria pulmonar foi comparada por regressão linear simples com a estimada pelo ecocardiograma, conforme a fómulas de Bernouille. As variáveis hemodinâmicas forma comparadas entre o gruppo ccom diagnóstico de HP e sem diagnóstico de HP. Para avaliação da sensibilidade e especificidade do ecocardiograma foi construída uma curva ROC (*receiver operating characteristic*).

O nível de significância adotado foi 0,05.

O programa estatístico para efetuar os cálculos foi o SPSS *for Windows*, versão 12.0.

5. RESULTADOS

Participaram do estudo 80 pacientes, sendo 49 (61,3%) do gênero feminino e 31 (38,8%) do masculino. A média de idade foi de 33,3±10,2 anos, variando de 19 a 65 anos. A grande maioria (85%) tinha diagnóstico de anemia falciforme e os demais tinham diagnóstico de $S\beta^0$ talassemia.

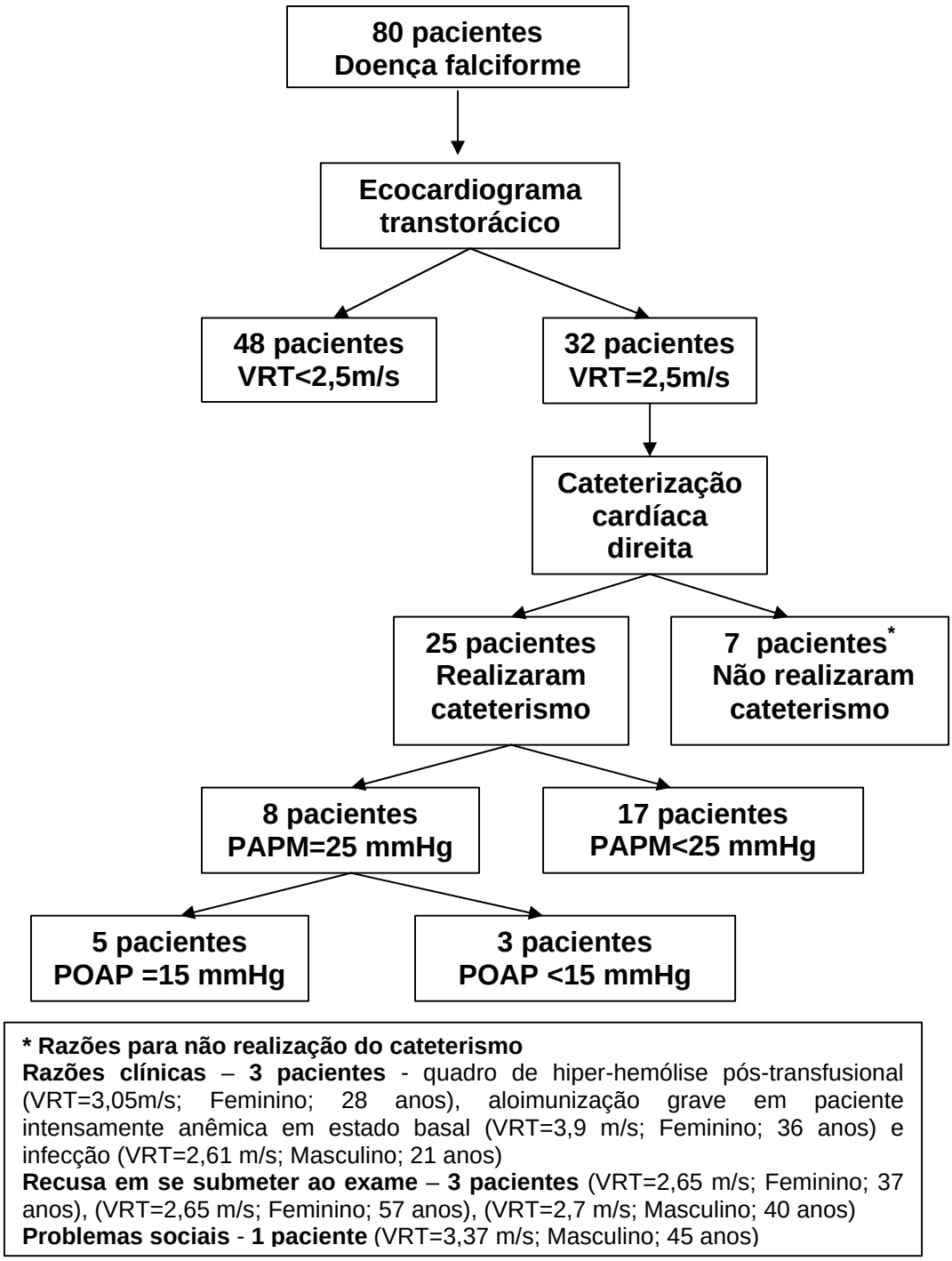
Na figura 7 é mostrado um fluxograma com o desenho do estudo e um sumário dos resultados. Os resultados dos exames bioquímicos, hematológicos, ecocardiográficos e do teste de caminhada de 6 minutos estão integralmente mostrados no ANEXO B

O ecocardiograma efetuado durante o estudo identificou fluxo retrógrado pela tricúspide em todos os pacientes, variando de 0,79 m/s a 4,19 m/s. Nas figuras 8 e 9 estão exemplificados os fluxos obtidos em dois pacientes.

Nas tabelas a seguir são mostrados os parâmetros demográficos e clínicos (tabela 7), hematológicos e bioquímicos (tabela 8), do teste de caminhada de 6 minutos (tabela 9) e o sumário dos resultados de ecocardiograma (tabela 10). Os pacientes estão separados conforme os valores obtidos na medida da velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide (VRT) em 2 grupos: VRT<2,5m/s e VRT=2,5 m/s.

O grupo VRT=2,5 m/s apresentou média maior de idade, prevalência aumentada de hepatite C e de úlceras de membros inferiores, maior taxa de proteinúria, de alteração da função renal e de elevação nos valores de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e gamaglutamiltranspeptidase), menor valor de albumina, valores mais elevados de ácido úrico e maior aumento nos valores de marcadores de hemólise (desidrogenase lática, aspartato aminotransferase).

Figura 7 – Fluxograma mostrando desenho do estudo e sumário de resultados



ABREVIATURAS: DF-doença falciforme, mmHg – milímetros de mercúrio; m/s-metros por segundo; PAPM – pressão de artéria pulmonar média, POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar; VRT – velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

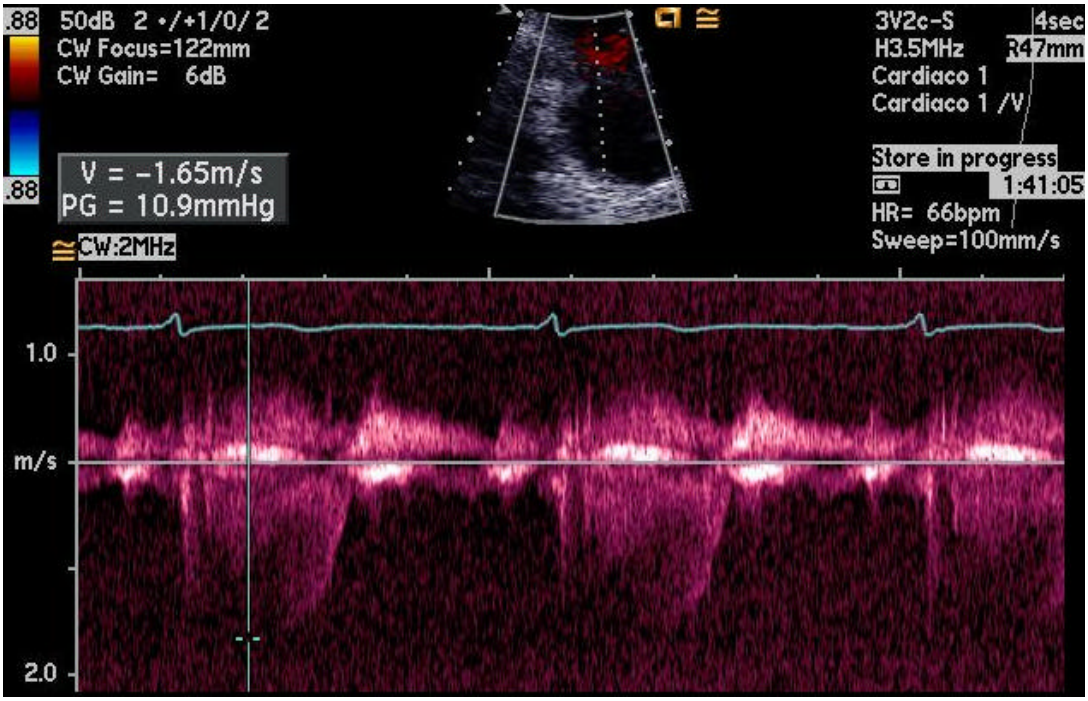


Figura 8 – Fluxo retrógrado pela tricúspide documentado em dopplerfluxometria, paciente número 47 (VRT=1,65m/s).

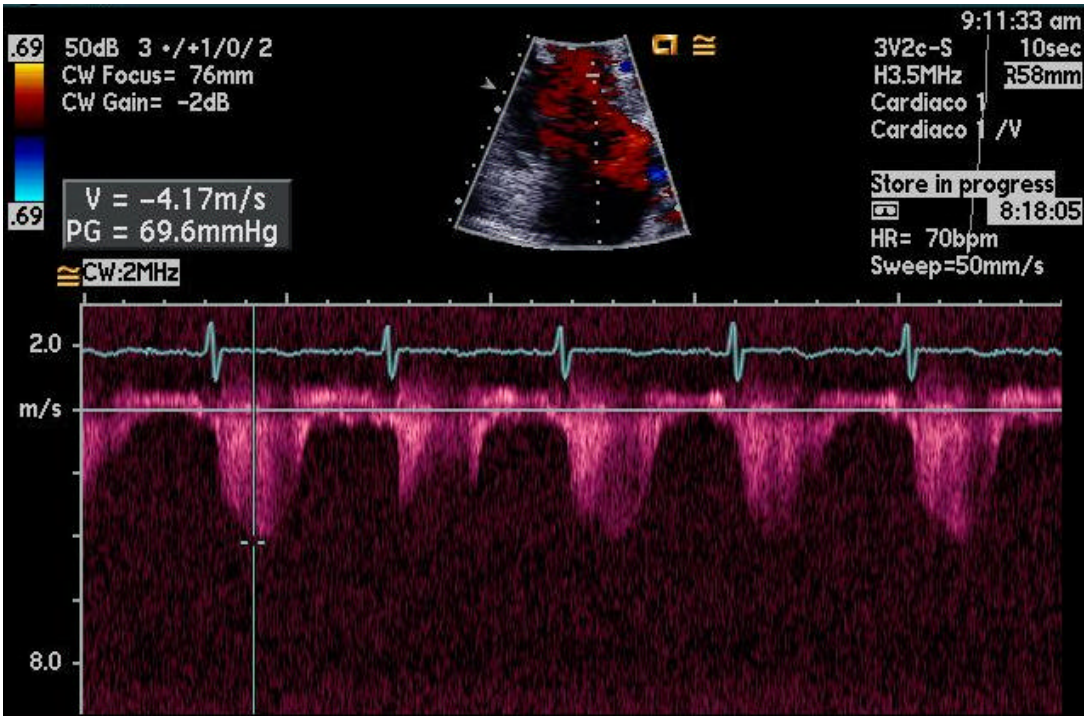


Figura 9 – Fluxo retrógrado pela tricúspide – paciente número 45 (VRT=4,17) m/s - cateterismo com PAPM de 47 mmHg

Em relação ao teste de caminhada de 6 minutos foi observado pior desempenho na distância percorrida e nos valores de saturação de oxigênio antes e após a caminhada. Não houve aumento da diferença antes e após a caminhada. Os valores de pressão arterial sistêmica, tanto sistólica quanto diastólica, não foram significantemente diferentes entre os grupos estudados, mesmo após a caminhada.

Quanto ao ecocardiograma, não houve diferença na fração de ejeção entre os grupos. No entanto, os indivíduos com VRT≥2,5 m/s apresentaram aumento na área medida do átrio direito, aumento do volume diastólico atrial esquerdo e valores mais elevados do índice cardíaco. Não houve diferença nos demais parâmetros ecocardiográficos.

O cateterismo pulmonar foi indicado nos 32 pacientes com VRT≥2,5 m/s, tendo sido realizado em 25 indivíduos. Os pacientes que não realizaram o procedimento são os de número 3 (que teve procedimento contra-indicado pela anemia grave com aloimunização eritrocitária intensa), número 10 (que não tem acompanhante para realização ambulatorial do exame), número 24 (que apresentou episódio doloroso grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, secundária a parotidite) e o número 43 (que apresentou reação hiper-hemolítica pós-transfusional, com internação prolongada em unidade de terapia intensiva). Os pacientes de números 39, 44 e 52 se recusaram a fazer o exame, mesmo tendo assinado TCLE.

Tabela 7 - Parâmetros demográficos e clínicos: comparação entre os grupos separados por velocidade do fluxo retrógrado de tricúspide ao ecocardiograma.

Variável	VRT <2,5 m/s n=48	VRT =2,5 m/s n=32	p*
Idade (anos)	30,4 ± 8	37,7 ± 11,5	0,001
Gênero Feminino (%)	68,7 (n=33)	50 (n=16)	0,07
Genótipo SS (%)	85,4 (n=41)	84,4 (n=27)	0,99
Índice de massa corpórea (IMC)	21,1±2,77	20±2,35	0,6
Superfície corpórea (m^2)	1,63±0,16	1,63±0,18	0,86
Uso de hidroxiuréia (%)	18,75 (n=9)	6,25 (n=2)	0,102
Priapismo (%)	60 (n=9)	80 (n=13)	0,18
Hepatite C (%)	16,6 (n=8)	43,8 (n=14)	0,01
Doença de Chagas (%)	2,1 (n=1)	3,1 (n=2)	0,65
Úlcera de membros inferiores (%)	12,5	50	0,001
Proteinúria (%)	25	50	0,022
Retinopatia (%)	16,6	12,5	0,225
Trombose venosa profunda (%)	4,2	18,8	0,054
AVE isquêmico (%)	14,58	12,5	0,53
ONF (%)	16,7	15,6	0,241
História de STA (%)	18,8	6,3	0,185
Transfusão (%)	41,6	43,7	0,179

* test t de Student para variável idade; os demais teste exato de Fisher
ABREVIATURAS: AVE – acidente vascular encefálico; ONF – osteonecrose de cabeça femoral; STA – síndrome torácica aguda

Tabela 8 - Parâmetros hematológicos e bioquímicos: comparação entre os grupos separados por velocidade do fluxo retrógrado de tricúspide ao ecocardiograma.

Variáveis	VRT <2,5 m/s n=48	VRT =2,5 m/s N=32	p*
Hemoglobina (g/dL)			
média±sd	8,67±1,61	7,55±1,21	<0,0001
Mediana (IIQ)	8,55 (7,9-9,4)	7,33(6,77-8,2)	
Reticulócitos(%)			
média±sd	10,9±5,33	11,8±5,65	0,51
Mediana (IIQ)	9 (7-14,5)	11,55 (6,73-14,15)	
Leucócitos (x10^3/dL)			
média±sd	11±3,5	12,1±3,2	0,11
Mediana (IIQ)	10,45 (8,8-12,2)	11,4 (9,9-14,65)	
Plaquetas (x10^3/dL)			
média±sd	427±121	378±126	0,082
Mediana (IIQ)	430,5 (346,75-486,25)	389 (298,5-451,5)	
Hemoglobina fetal (%)			
média±sd	8,29±5,78	6,22±4,64	0,15
Mediana (IIQ)	6,8 (4,55-12,2)	5,7(2,7-8,7)	
Uréia (mg/dL)			
média±sd	21,2±10	31,6±22,56	0,006
Mediana (IIQ)	19 (15-24)	26,5 (17,25-39,75)	
Creatinina (mg/dL)			
média±sd	0,64±0,26	0,81±0,41	0,027
Mediana (IIQ)	0,57 (0,49-0,66)	0,68 (0,51-0,92)	
RFG (mL/min)			
média±sd	134,5±37,9	110,5±46,9	0,013
Mediana (IIQ)	139 (107,7-161,1)	107,4 (74,6-148,2)	
Ácido úrico (mg/dL)			
média±sd	4,9±1,84	6,64±2,09	0,0002
Mediana (IIQ)	4,7 (3,8-5,7)	6,45 (5,35-8,50)	
Desidrogenase láctica (U/L)			
média±sd	917,4±430,8	1427±561	<0,0001
Mediana (IIQ)	835 (584,5-1143,5)	1487,25 (915,5-1794,25)	
Bilirrubina total (mg/dL)			
média±sd	3,62±3,38	4,18±3,23	0,38
Mediana (IIQ)	2,7 (1,7-4,5)	3,09 (2,44-5,24)	
Bilirrubina indireta (mg/dL)			
média±sd	3,12±3,3	3,14±2,45	0,211
Mediana (IIQ)	2,7 (1,8-4,55)	2,35 (1,82-3,63)	
Aspartato aminotransferase (U/L)			
média±sd	42,6±17,6	54,9±22,6	0,0071
Mediana (IIQ)	40 (31,7-54,2)	54 (41,7-61,5)	

*test t de Student, exceto bilirrubinas, teste de Mann-Whitney

ABREVIATURAS: CTLF – capacidade total de ligação do ferro, RFG – ritmo de filtração glomerular pelo índice de depuração da creatinina; Sat Fe- saturação de ferro da transferrina

continua

conclusão

Variáveis	VRT <2,5 m/s n=48	VRT =2,5 m/s N=32	p*
Alanina aminotransferase (U/L)			
média±sd	14,53±7,06)	32,65±24,18	<0,0001
Mediana (IIQ)	13,00 (8,45 – 19,19)	26,50 (17,75 – 35,75)	
Fosfatase alcalina (U/L)			
média±sd	97,5±50,8	88,25±86	0,55
Mediana (IIQ)	84,5 (62-116,5)	54,5 (23-123)	
?-glutamiltranspeptidase (U/L)			
média±sd	71±64,5	120±45,6	<0,0001
Mediana (IIQ)	49 (22,5-96)	118 (103-132,7)	
Albumina (mg/dL)			
média±sd	4,47±0,34	4,22±0,44	0,011
Mediana (IIQ)	4,5 (4,3-4,7)	4,3 (4,1-4,5)	
Proteína C reativa (ng/mL)			
média±sd	5,3±5,5	7,98±9,92	0,36
Mediana (IIQ)	4,22 (2,15-6,08)	3,89 (2-8,75)	
Proteína amilóide sérica (mg/dL)			
média±sd	14,1±15,7	14,1±15,1	0,88
Mediana (IIQ)	9,6 (5,6-12,6)	8,5 (6,1-18)	
Ferro sérico			
média±sd	115,6±49,6	126±47,7	0.3
Mediana (IIQ)	104 (82,2-139)	111 (91,25-166)	
Sat Fe (%)			
média±sd	47,7±23	53,6±23,5	0,24
Mediana (IIQ)	40 (30,9-63,8)	42,8 (37-81,3)	
CTLF			
média±sd	251,3±47,3	250,7±48	0,95
Mediana (IIQ)	246,5 (222-279)	249 (214,7-278)	
Ferritina (ng/dL)			
média±sd	1273,8±1892	926,2±1335,8	0,459
Mediana (IIQ)	378,5 (106,2-1582)	240,5 (101-1282,5)	

*test t de Student, transformação logarítmica, exceto bilirrubinas, teste de Mann-Whitney

ABREVIATURAS: CTLF – capacidade total de ligação do ferro, RFG – ritmo de filtração glomerular pelo índice de depuração da creatinina; Sat Fe- saturação de ferro da transferrina

Tabela 9 - Parâmetros do teste de caminhada de 6 minutos: comparação entre os grupos, conforme separados por velocidade do fluxo retrógrado de tricúspide ao ecocardiograma.

Variáveis	VRT <2,5 m/s (n=48)	VRT =2,5 m/s (n=32)	p*
Distância percorrida (m)			
Média±dp	549,84±65,86	501,707±6,86	0,005
Mediana (IIQ)	546,00 (512,50 – 604,00)	505,50 (436,00 – 550,50)	
SatO2 – repouso			
Média±dp	94,8±5,4,	89,89±6,24	0,001
Mediana (IIQ)	96,00 (92,00 – 97,50)	91,50 (85,00 – 95,00)	
SatO2 – após caminhada			
Média±dp	90,5±3,7	85,64±6,37	0,006
Mediana (IIQ)	93,00 (85,50 – 96,00)	85,50 (71,00 – 80,25)	
PAS – repouso			
Média±dp	107,55 ±15,34	113,93±20,33	0,145
Mediana (IIQ)	106,50 (96,00 – 118,75)	109,00 (99,75 – 126,00)	
PAS – após caminhada			
Média ±dp	124,14±19,86	129,50±19,70	0,283
Mediana (IIQ)	123 (111,00 – 132,50)	125 (115,00 – 146,50)	
PAD – repouso			
Média ±dp	65,80±14,05	65,11± 10,49	0,826
Mediana (IIQ)	62,50 (58,25 – 70,00)	66,50 (58,75 – 73,50)	
PAD – após caminhada			
Média ±dp	73,66±16,00	72,50±10,48	0,740
Mediana (IIQ)	72,00 (63,75 – 86,75)	71,00 (65,50 – 79,50)	

*teste t de Student, transformação logarítmica

ABREVIATURAS: PAD – pressão arterial sistêmica diastólica; PAS - pressão arterial sistêmica sistólica; SatO2 – saturação de oxigênio estimada pela oximetria de pulso

Tabela 10 - Parâmetros ecocardiográficos: comparação entre os grupos separados por velocidade do fluxo retrógrado de tricúspide ao ecocardiograma.

Variáveis	VRT <2,5 m/s (n=48)	VRT =2,5 m/s (n=32)	p*
Variáveis			
Fração de ejeção (nl>55%)	64,39±7,48	63,72±6,18	0,674
Média±dp	65,55 (58,85 – 69,18)	64,85 (58,20 – 68,10)	
Mediana (IIQ)			
Área do átrio direito indexada (nl-8,5 cm/m^2)	9,12±1,93	11,41±2,61	<0,001
Média±dp	9,05 (7,50 – 10,88)	10,80 (9,4 – 13,43)	
Mediana (IIQ)			
Tempo de desaceleração (nl – 150-200 ms)	177,21±34,46	179,10±31,12	0,807
Média±dp	182,0 (156,0 – 202,0)	184m0 (153,0 – 207,0)	
Mediana (IIQ)			
Relação E/A (nl=1,2-2,9)	1,97±0,72	1,94±0,81	0,856
Média±dp	1,84 (1,42 – 2,38)	1,66 (1,36 – 2,29)	
Mediana (IIQ)			
TRIV (nl=54-74 ms)	97,08±16,16	102,39±19,36	0,211
Média±dp	99,5 (83,0 – 108,0)	103,0 (83,0 – 122,0)	
Mediana (IIQ)			
ITVvsvd (nl=54-74 ms)	16,39±3,22	16,48±3,54	0,904
Média±dp	15,70 (13,70 – 18,70)	17,00 (13,33 – 18,77)	
Mediana (IIQ)			
Índice cardíaco (nl= 4L/min/m^2)	4,05±1,07	4,78±1,42	0,018
Média±dp	4,09 (3,38 – 4,71)	4,72 (3,48 – 5,87)	
Mediana (IIQ)			
Volume atrial esquerdo (nl=20mL/m^2)	32,31±11,01	49,48±21,01	<0,001
Média±dp	32,25 (24,50 – 38,98)	47,20 (37,85 – 58,90)	

*teste t de Student, transformação logarítmica

ABREVIATURAS: ITVvsvd – integral tempo velocidade da via de saída do ventrículo direito, TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

Os resultados do cateterismo de artéria pulmonar efetuados nos 25 pacientes que realizaram o procedimento estão na tabela 11. Considerando o diagnóstico de hipertensão pulmonar a presença de PAPM ≥ 25 mmHg, 8 pacientes alcançaram esta definição. São os pacientes de número 8, 10, 25, 45, 54, 56, 57 e 60. Destes 8 indivíduos, 5 apresentaram elevação da POAP ≥ 15 mmHg (pacientes de número 8, 10, 25, 56 e 60), sendo definidos como portadores de hipertensão venosa (pós-capilar). Os restantes (pacientes de número 45, 54 e 57) foram definidos como portadores de hipertensão arterial pulmonar (pré-capilar).

A VRT e a PAPS estimada no ecocardiograma transtorácico (pela fórmula de Bernouille modificada, com a soma da pressão atrial direita estimada pelo grau de colapso da veia cava inferior à inspiração profunda) foi comparada com a medida no cateterismo pulmonar e com as demais variáveis hemodinâmicas obtidas (tabela 12). A VRT apresentou boa correlação com a PAPS (figura 10), a PAPM e a RVP. A PAPS calculada com a fórmula de Bernouille modificada apresentou pior correlação com a medida no cateterismo e com as outras medidas.

Na tabela 12 está a comparação entre as medidas hemodinâmicas obtidas dos pacientes com diagnóstico de HP e aqueles onde a hipótese não foi confirmada.

Tabela 11 - Parâmetros medidos no cateterismo cardíaco direito

N	Id	Gên	VRT	PAPS eco	PAPS cate	PAPM	PAPD	POAP	IC	RVPi
			m/s	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	L/Min/m^2	W/m^2
5	29	M	2,67	38,5	23	18	8	13	6,15	0,28
8	44	F	3,01	46	39	26	12	17	5,73	1,04
10	41	M	3,37	55,4	58	40	12	18	7,35	0,86
18	43	F	2,57	31,5	25	18	6	14	4,62	0,31
25	65	F	3,32	54	36	28	12	19	1,67	2,84
26	43	F	2,69	33,9	30	15	8	10	6,36	0,3
27	19	M	2,97	50,2	30	20	10	15	5,99	0,3
29	21	F	2,88	36,5	28	20	9	14	5,53	0,42
33	44	F	3,2	55,9	26	18	6	10	2,11	1,7
37	39	M	3,09	43	30	21	13	15	4,04	0,52
41	54	F	2,59	31,8	35	21	8	12	3,31	1,47
45	58	M	4,17	79,5	70	43	30	8	3,86	2,92
49	28	F	2,65	42,5	26	20	9	14	5,15	0,4
50	26	M	2,65	43	31	20	12	17	4,62	0,5
54	47	F	2,99	50,8	35	25	8	10	5,03	1,34
56	37	M	2,77	51,2	37	25	16	20	4,88	0,36
57	37	M	3,25	52,2	50	31	13	12	6,5	1,09
60	36	M	3,21	45,7	60	47	5	25	4,19	0,89
62	29	M	2,54	35,8	29	20	5	13	6,97	0,41
65	30	M	2,75	45,2	24	14	5	10	5,18	0,07
67	32	F	2,67	43,5	35	22	8	13	3,6	1,13
69	27	F	2,86	47,7	30	20	5	15	7,17	0,23
70	28	F	2,56	36,2	20	13	10	12	4,12	0,08
74	55	M	2,94	39,6	25	16	8	12	4,24	0,36
75	31	M	2,78	40,9	28	17	7	15	6,65	0,06

ABREVIATURAS:F- feminino; Gen – gênero IC – índice cardíaco (débito cardíaco corrigido pela superfície corpórea); Id – idade em anos; M-masculino; PAPD –pressão diastólica da artéria pulmonar; PAPM – pressão média da artéria pulmonar; PAPS – pressão sistólica da artéria pulmonar (eco – estimada pelo ecocardiograma transtorácico; cate – medida através do cateterismo de artéria pulmonar); POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar, RVPi – resistência vascular pulmonar indexada pela superfície corpórea; VRT – velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide; W/m^2 – Unidades Wood indexada pela superfície corpórea.

Tabela 12 – Comparação entre os parâmetros medidos na cateterização cardíaca direita entre o grupo HP e sem HP.

Variáveis	Sem HP (n=17)	Com HP (n=8)	p
Idade	34±10,6	45,6±10,7	0,02
RVPi (W/m^2)	0,5±0,5	1,4±0,9	0,003
IC (L/min/m^2)	5,04±1,4	4,9±1,7	0,82
POAP (mmHg)	13±2	16±5,6	0,07
PAPS	27,9 ± 4	48,1 ± 13,3	<0,001
PAPM	18,4± 2,6	33,1±8,9	<0,001
PAPD	8±2,3	13,5± 7,4	0,01

ABREVIATURAS: IC – índice cardíaco; PAPD – pressão diastólica da artéria pulmonar, PAPM – pressão média da artéria pulmonar; PAPS – pressão sistólica da artéria pulmonar, POAP

Tabela 13 – Correlação entre a medida da VRT e a estimativa de PAPS obtidas no ecocardiograma com as medidas obtidas no cateterismo cardíaco direito

Variáveis medidas no cateterismo	Correlação com PAPS estimada no eco r (p-valor)	Correlação com VRT r (p-valor)
PAPS	0,429 (0,041)	0,774 (<0,001)
PAPM	0,454 (0,030)	0,742 (<0,001)
POAP	0,194 (0,374)	-0,076 (0,725)
IC	-0,107 (0,627)	-0,253 (0,233)
RVPi	0,452 (0,030)	0,724 (<0,001)

ABREVIATURAS: IC – Índice cardíaco (débito cardíaco indexado pela superfície corpórea); PAPM – pressão média da artéria pulmonar; PAPS – pressão sistólica de artéria pulmonar; POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVPi- resistência vascular pulmonar indexada pela superfície corpórea

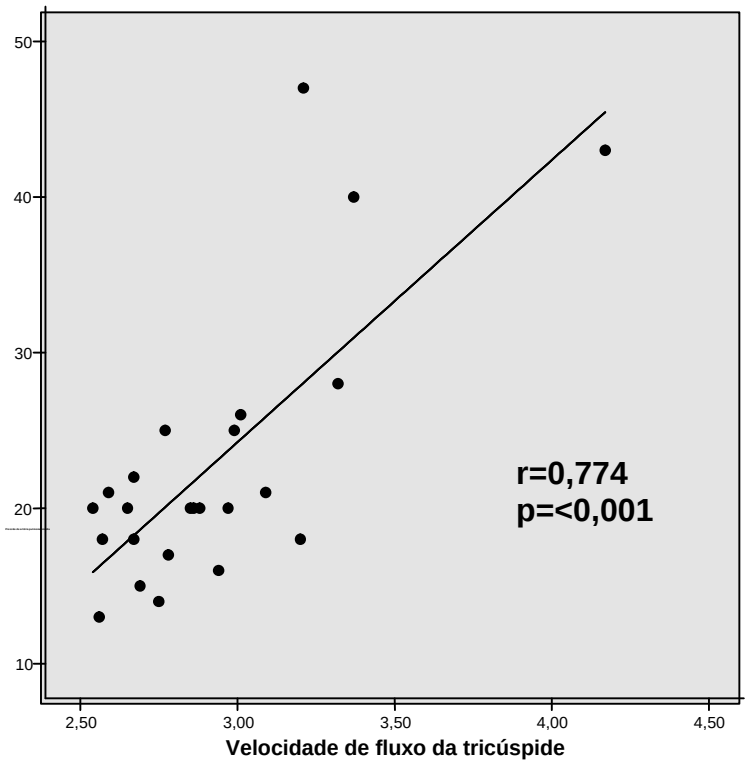


Figura 10 – Gráfico de correlação entre a VRT estimada no ecocardiograma e a PAPS medida no cateterismo

Como o número de pacientes foi pequeno, não foi possível calcular com precisão a sensibilidade e especificidade do valor de VRT ≥ 2,5 m/s para o diagnóstico de HP. Foi possível, no entanto, observar que indivíduos que não tiveram o diagnóstico confirmado estão mais próximos do valor de 2,5 m/s. Em caráter especulativo foi desenhada uma curva ROC (*receiver operating characteristic*)

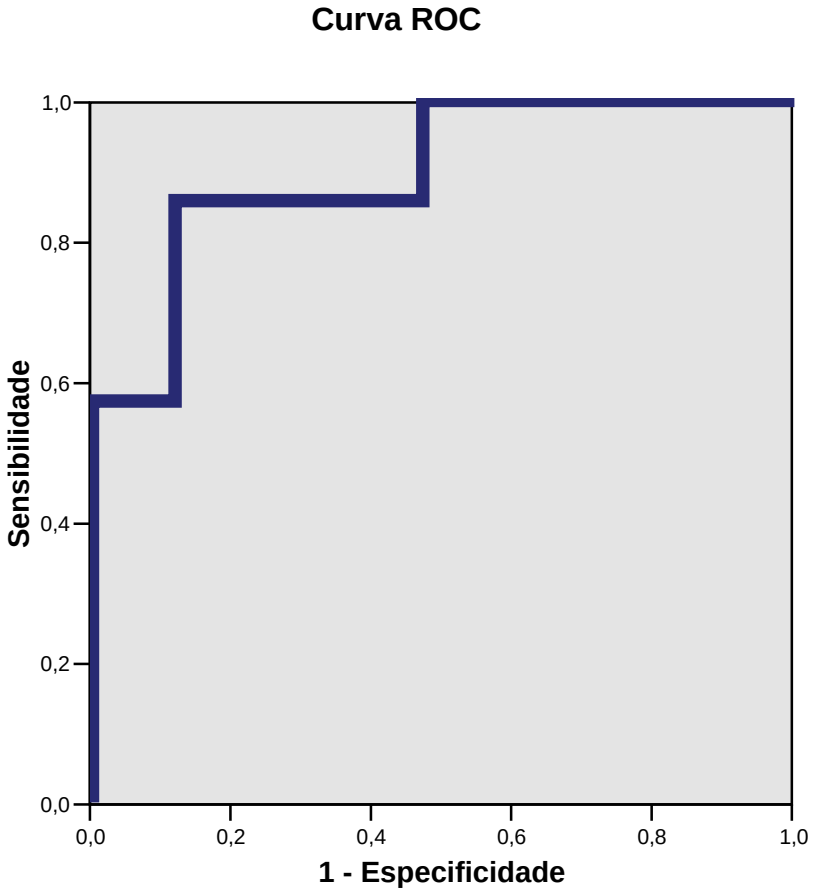


Figura 11 – Curva ROC – relação entre VRT e diagnóstico de hipertensão pulmonar

A curva ROC apresentou um alto poder discriminatório com área sob a curva de 0,899 (I.C. 95% = [0,759 ; 1,000]). O ponto de corte sugerido foi o valor 3 m/s para o VRT, com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 88,2% para o diagnóstico de HP.

Os pacientes com diagnóstico de certeza de HP foram novamente comparados em relação aos parâmetros demográficos, hematológicos, bioquímicos, funcionais e ecocardiográficos. Nas tabelas de número 14 a 16 são mostrados estes valores. O grupo de pacientes com HP apresentou maior

média de idade, maior taxa de proteinúria e maior prevalência de TVP. Este grupo apresentou valores menores de hemoglobina e de contagem plaquetária. Os valores de uréia, creatinina e acido úrico foram mais elevados, com o ritmo de filtração glomerular, medido pelo índice de depuração da creatinina, menor. Os valores de ?-glutamiltranspeptidase e ALT também foram significantemente mais elevados. A DHL manteve os valores elevados e as dosagens de ferro e saturação de ferro da transferrina estão signicantemente mais elevados. No T6CM, houve diminuição significativa na distância percorrida. A saturação de oxigênio não se mostrou significantemente diferente. As alterações ecocardiográficas foram mantidas, com o grupo HP apresentando aumento das dimensões dos átrios direito e esquerdo. O índice cardíaco no grupo HP estava aumentado.

Tabela 14 - Parâmetros demográficos e clínicos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito

Variáveis	Sem HP n=65	Com HP n=8	p*
Idade (anos)	31,3 ± 8,8	45,6±10,6	<0,001
Gênero Feminino (%)	64,6 (n=42)	37,5(n=3)	0,10
Genótipo SS (%)	87,7(n=57)	87,5(n=7)	0,67
Índice de massa corpórea (IMC)	20,8±2,65	20,1±2,8	0,50
Superfície corpórea (m^2)	1,63±0,16	1,63±0,18	0,53
Uso de hidroxiuréia (%)	15,4 (n=10)	12,5 (n=1)	0,4
Priapismo (%)	65,2 (n=15)	80(n=4)	0,47
Hepatite C (%)	24,6 (n=17)	25(n=2)	0,33
Doença de Chagas (%)	3,1 (n=2)	12,5 (n=1)	0,11
Úlcera de membros inferiores (%)	23,1 (n=15)	37,5 (n=3)	0,41
Proteinúria (%)	30,7 (n=20)	75 (n=6)	0,02
Retinopatia (%)	12,3 (n=8)	12,5(n=1)	0,67
Trombose venosa profunda (%)	7,7 (n=5)	37,5 (n=3)	0,04
AVE isquêmico (%)	15,4 (n=10)	0	0,22
ONF (%)	18,4 (n=12)	0	0,22
História de STA (%)	16,7 (n=11)	12,5 (n=1)	0,6
Transfusão (%)	38,4 (n=25)	62,5 (n=5)	0,13

*test t de Student para variável idade; os demais teste exato de Fisher
ABREVIATURAS: AVE – acidente vascular encefálico; ONF – osteonecrose de cabeça femoral; STA – síndrome torácica aguda

Tabela 15 - Parâmetros hematológicos e bioquímicos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito

Variáveis	Sem HP n=65	Com HP N=8	p*
Hemoglobina (g/dL)			
média±sd	8,44±1,2	7,3±1,0	0,013
Mediana (IIQ)	8,4 (7,7-9,3)	7,0(6,7-7,95)	
Reticulócitos(%)			
média±sd	11,3±5,33	13,5±6,5	0,23
Mediana (IIQ)	9,5 (7-14)	13,6 (10,3-17,3)	
Leucócitos (x10^3/dL)			
média±sd	11±3,4	12±4,3	0,58
Mediana (IIQ)	10,7 (9,4-12,6)	11,85 (9,8-13,6)	
Plaquetas (x10^3/dL)			
média±sd	420±122	307±136	0,02
Mediana (IIQ)	419 (346-478)	304 (209-436)	
Hemoglobina fetal (%)			
média±sd	7,8±5,74	6,2±3,4	0,91
Mediana (IIQ)	6,7 (3-11,2)	5,7(4,9 -7,2)	
Uréia (mg/dL)			
média±sd	21,7±10	52,2±32,3	<0,001
Mediana (IIQ)	19 (15-26)	41,5 (37,8-49,2)	
Creatinina (mg/dL)			
média±sd	0,64±0,24	1,11±0,52	<0,001
Mediana (IIQ)	0,57 (0,5-0,69)	0,99 (0,74-1,47)	
RFG (mL/min)			
média±sd	133±38	73,8±32	<0,001
Mediana (IIQ)	136(105,4-162,9)	80,7 (57,3-98,5)	
Ácido úrico (mg/dL)			
média±sd	5,14±1,84	8,7±1,35	<0,001
Mediana (IIQ)	5 (3,8-6)	9,2 (8,9-9,3)	
Desidrogenase láctica (U/L)			
média±sd	1041,6±534,9	1596±424	0,006
Mediana (IIQ)	957 (600-1422)	1580 (1424-1845)	
Bilirrubina total (mg/dL)			
média±sd	3,58±3	5,52±4,9	0,15
Mediana (IIQ)	2,86 (1,95-4,53)	3,83 (2,4-6,4)	
Bilirrubina indireta (mg/dL)			
média±sd	2,93±2,88	4,3±3,8	0,22
Mediana (IIQ)	2,27 (1,41-3,47)	3,13 (1,92-5,16)	
Aspartato aminotransferase (U/L)			
média±sd	46,3±18,8	61,2±25,5	0,046
Mediana (IIQ)	46 (32-55)	56 (52-60,2)	

*test t de Student, transformação logarítmica, exceto bilirrubinas, teste de Mann-Whitney

ABREVIATURAS: CTLF – capacidade total de ligação do ferro, RFG – ritmo de filtração glomerular pelo índice de depuração da creatinina; Sat Fe- saturação de ferro da transferrina

continua

conclusão

Variável	Sem HP n=65	Com HP N=8	p*
Alanina aminotransferase			
média±sd	27,6±22,9	18,3±6,67	0,25
Mediana (IIQ)	23 (14-33)	16,5 (13,9-19,7)	
Fosfatase alcalina (U/L)			
média±sd	88,3±58,6	118,6±118	0,86
Mediana (IIQ)	70 (54-106)	46 (37-188)	
?-glutamiltranspeptidase (U/L)			
média±sd	82,2±61,7	135,3±64,3	0,02
Mediana (IIQ)	69 (28,75-121)	118,5(96,5-148,75)	
Albumina (mg/dL)			
média±sd	4,41±0,35	4,27±0,45	0,34
Mediana (IIQ)	4,4 (4,2-4,7)	4,2 (4,1-4,4)	
Proteína C reativa (ng/mL)			
média±sd	5,2±5,5	6,3±4,1	0,61
Mediana (IIQ)	3,97 (1,94-6,6)	6,85 (3,2-9,2)	
Proteína amilóide sérica			
média±sd	14,6±19,8	14,2±10,9	0,96
Mediana (IIQ)	9,5 (5,7-16,1)	9,6 (7,2-21,95)	
Ferro sérico			
média±sd	113±47	169±45	0.01
Mediana (IIQ)	101 (80-138)	191 (126-201)	
Sat Fe			
média±sd	47,7±23	67,5±23,2	0,03
Mediana (IIQ)	40 (30,8-63,35)	70 (44,7-87,2)	
CTLF			
média±sd	254,63±48,85	240,1±38	0,42
Mediana (IIQ)	253 (222-285)	236 (217,8-261)	
Ferritina			
média±sd	1110,3±1750	1393±1830	0,61
Mediana (IIQ)	289,5 (103,75-1237,5)	299(156-2549)	

*test t de Student, transformação logarítmica, exceto bilirrubinas, teste de Mann-Whitney

ABREVIATURAS: CTLF – capacidade total de ligação do ferro, RFG – ritmo de filtração glomerular pelo índice de depuração da creatinina; Sat Fe- saturação de ferro da transferrina

Tabela 16 – Parâmetros do teste de caminhada de 6 minutos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito

Variáveis	Sem HP n=65	Com HP n=8	p*
Distância percorrida (metros)			
Média±dp	539±71,1	463,2±142,9	0,016
Mediana (IIQ)	542 (480-588)	514 (456,75 – 555,25)	
SatO2 – repouso			
Média±dp	92±1,37	89± 6,55	0,77
Mediana (IIQ)	95 (90 – 97)	85 (85– 95,25)	
SatO2 – após caminhada			
Média±dp	89,6±6,9	86,6±6,37	0,33
Mediana (IIQ)	91(85 – 95)	85,5 (82,25– 92,5)	
PAS – repouso			
Média±dp	109,4 ±17,6	114,8±18	0,45
Mediana (IIQ)	107 (96– 119)	116 (105,5 – 125,5)	
PAS – após caminhada			
Média ±dp	128,9±24,9	125,2±23,44	0,75
Mediana (IIQ)	123 (114 – 139,5)	122 (108 – 129)	
PAD – repouso			
Média ±dp	65±13,6	66,1± 9,99	0,83
Mediana (IIQ)	63 (58 – 71)	67 (63 – 71)	
PAD – após caminhada			
Média ±dp	74,25±14,62	73±10,46	0,85
Mediana (IIQ)	73 (64,5 – 83,5)	71,00 (68 – 71)	

*test t de Student, transformação logarítmica

ABREVIATURAS: PAD – pressão arterial sistêmica diastólica; PAS - pressão arterial sistêmica sistólica; SatO2 – saturação de oxigênio estimada pela oximetria de pulso

Tabela 17 - Parâmetros ecocardiográficos: comparação entre os grupos separados por diagnóstico de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito

Variáveis	Sem HP (n=65)	Com HP (n=8)	p*
Fração de ejeção (nl>55%)			
Média±dp	64,18±7,1	62,47±7,5	0,53
Mediana (IIQ)	65,4 (58,6 – 68,7)	62,2 (57,2 – 67,8)	
Área do átrio direito indexada (nl-8,5 cm/m^2)			
Média±dp	9,63±2,21	13,9±4,1	<0,001
Mediana (IIQ)	9,4 (7,9 – 11)	12,2 (10,9-17,2)	
Tempo de desaceleração (nl – 150-200 ms)			
Média±dp	179,2±33,4	185,2± 72,5	0,7
Mediana (IIQ)	183,5 (156,8 – 204)	158,5 (139 – 194,25)	
Relação E/A (nl=1,2-2,9)			
Média±dp	2,03±0,77	1,64±0,57	0,17
Mediana (IIQ)	1,95 (1,45 – 2,44)	1,4 (1,38 – 2,16)	
TRIV (nl=54-74 ms)			
Média±dp	98,2±16,96	110±18,8	0,21
Mediana (IIQ)	100 (83 – 110)	117 (106 – 122)	
ITVvsvd (nl=54-74 ms)			
Média±dp	16,38±3,18	16,5±4,77	0,87
Mediana (IIQ)	16,35 (13,65 – 18,7)	16,6 (12,2– 20)	
Índice cardíaco (nl= 4L/min/m^2)			
Média±dp	4,18±1,25	5,25±1,22	0,035
Mediana (IIQ)	4,1 (3,34 – 4,88)	5,4 (4,53– 5,9)	
Volume atrial esquerdo (nl=20mL/m^2)			
Média±dp	34,75±12,1	64,85 ±29,2	<0,001
Mediana (IIQ)	34,5 (25,8 –42,5)	58,7 (49,3 – 71,2)	

*teste t de Student, transformação logarítmica

ABREVIATURAS: ITVvsvd – integral tempo velocidade da via de saída do ventrículo direito, TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

6. DISCUSSÃO

O estudo aqui apresentado buscou estimar a prevalência de hipertensão pulmonar em uma população de pacientes com doenças falciformes, suas características clínicas e fisiopatológicas. O objetivo foi efetuar uma triagem através do ecocardiograma, estabelecer o número de indivíduos com HP após realização de cateterismo de artéria pulmonar e correlacionar com achados clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e funcionais.

Nossa população de pacientes apresentou, em concordância com a maior parte da literatura, um alto número de indivíduos com aumento da velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide (VRT), indicativo de aumento da pressão de artéria pulmonar (Gladwin et al, 2004, Ataga et al, 2006, De Castro et al,2007). Estes pacientes também apresentaram alterações nos parâmetros pesquisados semelhantes às observadas por outros autores. Houve uma preponderância de indivíduos mais velhos, com valores mais baixos de hemoglobina, com maior taxa de hemólise, elevação das enzimas hepáticas e função renal deteriorada (refletida pela diminuição do RFG, proteinúria, elevação da uréia e creatinina). Além disso, estes pacientes apresentaram um pior desempenho no teste de caminhada de 6 minutos e apresentaram ao ecocardiograma dilatação das câmaras cardíacas. Tais alterações têm sido atribuídas à hemólise mais acentuada nestes pacientes, com alteração do metabolismo do NO, levando a vasoconstrição do leito pulmonar e de outros territórios macrovasculares, culminando com lesão de vários órgãos e sistemas (Kato et al, 2007).

Nossa série não possui tempo apropriado de acompanhamento, mas a literatura vem demonstrando aumento na mortalidade deste grupo, que tem sido recorrentemente atribuído à hipertensão pulmonar (Vichinsky, 2004). Entretanto, quando foi realizado o cateterismo cardíaco direito com o objetivo de confirmação da HP, somente 32% dos pacientes apresentaram elevação da PAPM, apesar da boa correlação entre os 2 métodos com relação às medidas das pressões da artéria pulmonar (r=0,77). Este achado indica que aproximadamente 2/3 dos pacientes originalmente arrolados como portadores de HP, possuem valores normais de PAP quando submetidos ao procedimento considerado padrão-ouro. A prevalência estimada de HP foi de 10% (IC95% de 3,43 a 16,57), sendo a maioria (5 em 8 pacientes – 62%) portadores de HP venosa ao invés de arterial, de acordo com os níveis de pressão de oclusão da artéria pulmonar.

Castro, em 2003, relata também um grande número de pacientes (50%) com pressão de oclusão da artéria pulmonar elevada (POAP>15 mmHg), apesar de fração de ejeção normal ao ecocardiograma. Anthi et al em 2007, encontraram uma prevalência de 46,2% de hipertensão venosa entre os pacientes com HP.

As implicações deste achado são múltiplas. O tratamento da HP venosa difere do tratamento da HP arterial. Apesar da coincidência de várias medidas clínicas e farmacológicas, a HAP demanda o uso de medicações específicas, como os inibidores de fosfodiesterase, prostaciclinas e os antagonistas da endotelina-1. O uso destas medicações em indivíduos com HP venosa pode levar à piora dos sintomas congestivos. Este efeito é mediado pelo aumento do retorno sanguíneo para o VE, secundário à vasodilatação seletiva do território

pulmonar, bem como à retenção de volume observada em indivíduos em uso de algumas destas medicações, como os inibidores de endotelina 1.

Além das implicações clínicas, diversas considerações sobre a fisiopatologia da HP nas DF têm sido feitas enfatizando exclusivamente o papel da hemólise e da vasoconstrição pulmonar na gênese desta complicação. Apesar de nossos achados não refutarem o papel da hemólise, este parece se adicionar a outros fatores, especialmente advindos da disfunção diastólica esquerda. Ao ecocardiograma os pacientes apresentam fração de ejeção normal com aumento das cavidades atriais, consistentes com esta hipótese. Outros marcadores de disfunção diastólica não são diferentes entre os grupos.

Ao lado da disfunção diastólica como explicação para este fato, é oferecida como alternativa a inibição do enchimento ventricular esquerdo pelo desvio septal exercido pelo ventrículo direito dilatado, o chamado efeito de Bernheim “invertido” (Castro 2003). Esta observação também é efetuada em indivíduos com hipertensão pulmonar arterial idiopática, porém, é raro que este mecanismo eleve a pressão de oclusão da artéria pulmonar acima de 16 mmHg (McLaughin e Rich; 2004).

Acredita-se que a disfunção diastólica nas DF seja originada do regime de hiperfluxo, da hipertensão arterial relativa, da lesão miocárdica direta causada pela oclusão microvascular e, eventualmente, pela sobrecarga de ferro (Sachdev et al, 2007).

Do ponto de vista hemodinâmico os pacientes analisados apresentam algumas alterações já descritas na literatura (Leight et al, 1954; Castro et al, 2003). Os valores de resistência vascular pulmonar (RVP) são acentuadamente baixos quando comparados a outros indivíduos com HP de outras causas. O

valor médio da RVP neste grupo é 1,4 Wood, muito abaixo do valor de 3 Wood observado no diagnóstico na HAPI. O maior valor de RVP foi de 5,1 Wood. No grupo sem HP o valor médio de RVP foi de 0,5 Wood em comparação com o valor habitual de referência de 1,7 Wood. Estes valores são atribuíveis ao débito cardíaco elevado em resposta ao regime crônico de anemia com diminuição da resistência vascular nos tecidos. Alterações similares, apesar de menos marcantes, também são observadas na hipertensão porto-pulmonar, onde também ocorre hiperfluxo (Chemla, 2002; Krowka, 2006).

Quando os indivíduos com aumento comprovado da PAPM foram comparados com o grupo sem HP, algumas das alterações demográficas, hematológicas, bioquímicas e funcionais se tornaram mais evidentes. É digno de nota, como observação não referida anteriormente, a elevação do ácido úrico e a queda da contagem plaquetária.

A elevação dos níveis de urato vem sendo observada em pacientes com HP de outras causas e é atribuída à depleção de adenosina trifosfato (ATP) nos tecidos e piora dos mecanismos oxidantes (Aubert, 2005). Nas doenças hemolíticas também ocorre aumento da produção de ácido úrico pela maior reciclagem de purinas. Os níveis séricos aumentam quando ocorre piora da excreção renal (Diamond et al, 1979).

A diminuição da contagem plaquetária é surpreendente, frente a uma doença reconhecidamente inflamatória e em um contexto de hipoesplenismo, situações geralmente associadas à plaquetose. O menor nível de contagem plaquetária poderia estar associado à presença de hepatite C, mas não se observou prevalência diferente desta complicação entre os 2 grupos. Outro fator a ser considerado é a maior faixa etária do grupo com HP, já descrito

como fator ligado à redução das contagens celulares periféricas nas doenças falciformes (Morris et al, 1991; McKarrel et al, 2004).

Apesar da confirmação por estudo hemodinâmico invasivo ter afastado HP na maior parte dos indivíduos estudados, resta o fato do ecocardiograma ter sido capaz de separar duas populações clinicamente diversas. O significado deste achado ainda precisa ser mais detalhado, mas a medida da VRT pode ser sujeita a variações decorrentes, por exemplo, da pré-carga (Mandysovà e Niederle, 2007). Pacientes mais anêmicos, com DC mais elevado, poderiam ter aumento da pré-carga e alteração da VRT, tornando a interpretação dos dados mais complexa. Além disso, as fórmulas utilizadas para cálculo de pressão a partir das velocidades de regurgitação são baseadas em estudos que prevêem fluidos newtonianos perfeitos, o que não é o caso do sangue, e têm limitações intrínsecas. O cateterismo, por outro lado, também não é uma técnica sem limitações. Rich et al (1985) relatam que medidas por tempo prolongado da pressão de artéria pulmonar em indivíduos com HAPI podem revelar grande variabilidade intra-individual, eventualmente de até 20 mmHg. No entanto, o cateterismo direito permanece o padrão-ouro no diagnóstico de HP.

Apesar do estudo que fizemos com a curva ROC ter apenas caráter especulativo, o valor de 3 m/s na VRT já é usado na prática clínica como indicador de necessidade de avaliação invasiva. É necessário um estudo específico para determinar a periodicidade deste teste com objetivo de monitorização de HP nas DF.

No teste de caminhada de 6 minutos as alterações foram mais discretas da que as previamente relatadas. Nosso grupo de pacientes com HP confirmada percorreu, em média, aproximadamente 140 metros a mais do que

o grupo semelhante de Anthi *et al* (2007). O desempenho da população com diagnóstico de HP, na verdade, foi levemente superior à população sem HP daquele trabalho. A razão desta diferença pode estar na maior gravidade dos indivíduos daquele estudo, que apresentavam PAPM ao redor de 36 mmHg, em comparação com a nossa média de 33 mmHg, mas com vários pacientes com medidas próximas a 25 mmHg. Apesar da difícil aplicação do TC6m no diagnóstico de HP, houve diferença estatísticamente significante na distância percorrida entre os 2 grupos, podendo este teste ser utilizado na avaliação de eficácia de tratamento.

Em relação às alterações bioquímicas, houve diferença significante quanto aos valores de ferro e saturação de transferrina, com o grupo HP apresentando valores maiores do que o grupo sem HP. Acreditamos que esta diferença possa vir do maior número de transfusões daquele grupo, uma vez que as transfusões foram avaliadas somente de forma qualitativa, sem avaliação do número total de transfusões.

Este trabalho possui limitações que necessitam ser explicitadas. Apesar do número grande de pacientes para um estudo de um único centro, de uma doença relativamente incomum, a amostra ainda é pequena e incompleta em relação à população de nosso ambulatório. O grande número de variáveis estudadas pode levar à detecção de associações espúrias. Além disso, nem todos os pacientes selecionados para realização do cateterismo puderam ser submetidos ao procedimento. Esta amostra, no entanto, é a que possui maior proporção de indivíduos (78%) submetidos à avaliação hemodinâmica invasiva.

Nossos achados podem influenciar a abordagem diagnóstica e terapêutica, independentemente destas limitações. Embora os nossos

pacientes não possuam tempo adequado de seguimento, as informações da literatura referentes à maior mortalidade no grupo com VRT = 2,5 m/s (Gladwin et al, 2004) são robustas e vem sendo corroboradas por diversos grupos (Ataga et al, 2004; Ataga et al, 2006; De Castro et al, 2007). Apesar de não acreditarmos que este achado seja exclusivamente atribuível à HP, este grupo merece seguimento mais intenso e medidas terapêuticas específicas.

A despeito dos níveis de HbF não serem diferentes entre os grupos definidos pela VRT, o uso de hidroxiuréia pode ser benéfico, já que esta medicação tem efeitos sobre as populações celulares, a viscosidade sanguínea e a disponibilidade de NO. O uso de eritropoetina (EPO), em associação com a hidroxiuréia, também vem sendo proposto (Little et al, 2006). O uso da EPO tem de ser feito com cuidado, pelos riscos de elevação inapropriada dos valores de hemoglobina e da viscosidade sangüínea. Alguns pacientes necessitam de doses elevadas para superar o bloqueio inflamatório sobre a disponibilidade de ferro.

É necessário o seguimento por tempo prolongado de uma coorte com um número maior de indivíduos, com caracterização funcional e hemodinâmica, além de detalhamento ecocardiográfico da função diastólica. Somente com este seguimento poderemos avaliar o impacto das alterações ecocardiográficas e hemodinâmicas sobre a mortalidade. A comparação das populações separadas pelo ecocardiograma é marcante, tanto pela prevalência observada quanto pelas alterações dos parâmetros avaliados. Ao observar o resultado dos cateterismos fica evidente a marcante heterogeneidade do perfil hemodinâmico entre os pacientes com ou sem diagnóstico de HP. É interessante especular se

intervenções precoces, guiadas pelo perfil hemodinâmico, não poderiam alterar a mortalidade destes pacientes.

Apesar da prevalência de HP detectada pelo cateterismo ser menor que a estimada pelo ecocardiograma, a HP na doença falciforme é associada com o declínio funcional de outros órgãos e sistemas o que, provavelmente, contribui para a morbidade e mortalidade deste grupo.

CONCLUSÕES

- A prevalência de indivíduos com critérios ecocardiográficos de HP em nossa amostragem foi de 40%, concordante com os dados da literatura para esta faixa etária e este método.
- Embora exista uma boa correlação entre os dados do ecocardiograma e a medida da PAP, hipertensão pulmonar diagnosticada por cateterismo direito esteve presente em apenas um terço dos pacientes triados por ecocardiograma. Como quase todos os pacientes com diagnóstico confirmado apresentavam a VRT superior a 3 m/s, talvez este valor seja mais apropriado para triagem diagnóstica de HP do que o valor de 2,5m/s.
- Corroborando a hipótese da participação da hemólise no mecanismo etiológico da hipertensão pulmonar associada às anemias hemolíticas, os pacientes com HP apresentaram parâmetros de hemólise mais acentuados.
- A associação de HP com outros acometimentos orgânicos pode ser decorrente do aumento da gravidade clínica que ocorre nos pacientes mais velhos.
- O estudo hemodinâmico dos pacientes com diagnóstico de HP mostrou que há, tanto pacientes com padrão de HP pré-capilar (arterial) quanto pós-capilar (venosa), indicando que, além de arteriopatia possa coexistir disfunção cardíaca subjacente.

- O cateterismo da artéria pulmonar é importante tanto para confirmação diagnóstica, quanto para diferenciação entre hipertensão pulmonar venosa e arterial, nas quais o tratamento é diferente.
- Apesar da nítida alteração de sobrevida demonstrada na literatura para pacientes com velocidade superior a 2,5 m/s, a maior parte destes indivíduos não preencheram os critérios hemodinâmicos de hipertensão pulmonar quando submetidos ao cateterismo direito, sugerindo que outros mecanismos possam estar implicados no aumento da mortalidade.
- Os resultados dos cateterismos de nossos pacientes indicaram a presença de uma população heterogênea quanto ao padrão hemodinâmico, mesmo nos que não preencheram critério de HP, sendo necessário avaliar a possibilidade de individualizar o tratamento de acordo com tais achados.
- Nossos resultados indicam a necessidade de estender o estudo para os demais pacientes do ambulatório, para acompanhamento de uma coorte de indivíduos, na tentativa de estabelecer a periodicidade da monitorização ecocardiográfica, de estratificar a população acometida em subgrupos, de acordo com os achados hemodinâmicos e de propor esquemas terapêuticos, visando a reversão da maior taxa de mortalidade observada no grupo com VRT $\geq$ 2,5 m/s.

ANEXO A – Recomendações para realização do teste de caminhada de 6 minutos adaptado da ATS (*American Thoracic Society*)

O teste é realizado em superfície rígida, em uma pista de 60 metros de comprimento. A caminhada tem duração de 6 minutos e pode ser interrompida assim que o paciente desejar ou for detectado pelo aplicador presença de dor torácica, dispnéia intensa, cãibras, tontura, sudorese ou palidez intensa. Os pacientes são orientados a caminhar da forma mais rápida possível sem, no entanto, correrem. O ritmo e a regularidade são determinados pelo paciente. O aplicador do teste não deve caminhar junto com o paciente e a cada minuto deve alertá-lo do tempo corrido e restante, checando as condições do indivíduo. Não é necessário período de aquecimento e o paciente deve repousar sentado pelo menos 10 minutos antes do teste iniciar. Antes da caminhada são aferidas a pressão arterial sistêmica e a freqüência e o ritmo cardíaco. Apesar de opcional, foi aferida a saturação de oxigênio por oximetria antes, durante e após o teste. O oxímetro utilizado na caminhada pesa 60 gramas, tendo sido atado à cintura, sem comprometer o desempenho no teste.

ANEXO B – Resultados dos exames laboratoriais, clínicos, ecocardiográficos e do teste de caminhada de 6 minutos.

Tabela 18 – Resultados dos exames hematológicos da população estudada

Sigla	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	Leu ($x10^9/mm^3$)	Neu ($x10^9/mm^3$)	Ret (%)	Plaq ($x10^9/mm^3$)	HbF (%)
1	F	43	2,41	7,6	99	16,1	10,9	8	371	5,4
2	M	28	1,54	9,3	117,8	6,4	3,1	6,77	472	1,7
3	F	36	3,9	5	93,5	15,4	6,9	20	300	2,4
4	F	37	2,13	7,7	98,9	9,7	4,5	6,5	321	8,5
5	M	29	2,67	7,2	100	16,4	7	6	227	8,1
6	M	38	2,45	8,8	84,4	10,1	4,8	20	473	1,8
7	F	30	2,43	9,7	92,8	12,6	7,3	13,82	473	17,4
8	F	44	3,01	7	97,6	10,8	6	24	311	9,8
9	F	25	2,43	9	103,5	11,9	7,3	13,83	532	11,2
10	M	41	3,37	5,9	108,1	13	5,7	18,25	128	3,4
11	F	20	1,27	7,9	94,1	11,7	8,5	4,2	614	6,8
12	F	24	2,46	8,5	100,6	12,6	6,3	28,19	433	5,6
13	M	45	3,37	5,4	91,1	12,3	3,4	13,72	373	3,1
14	M	39	2,29	7,9	97,3	10	6	18,7	325	11,3
15	M	24	2,28	9,5	123,3	9,6	5,1	6,7	399	17,5
16	F	23	2,33	6,6	91,3	12,2	5,5	9,2	470	2,3
17	F	21	2,03	10,2	110,2	9,5	5	7,2	579	15,3
18	F	43	2,57	6,7	77,6	13,3	7,1	11,1	364	3,4
19	M	37	1,16	5,8	85,5	15	9,4	17,5	363	2,4
20	M	32	2,17	12,1	71,4	10,6	6,4	6,8	465	16,7
21	M	20	0,91	10,8	102,9	18	8,8	14,5	627	11,2
22	F	26	2,41	8,3	100,7	10	5,7		563	6,8
23	F	38	1,79	9,3	71,1	9,7	6,5	7	421	2,4
24	M	21	2,61	9,3	64,7	11,7	7,7	7,5	409	1
25	F	65	3,32	9,1	93	6,9	3,5	4,5	135	1,2
26	F	43	2,69	10	103,4	8,1	3,1	6,6	281	14,2
27	M	19	2,97	7,7	94,1	8,1	3,4		406	10,9
28	F	22	2,3	8,5	85,4	14,7	9,7	17,4	428	5,4
29	F	21	2,88	7,3	91,9	12,5	6,4	7,1	480	2,7
30	M	23	2,01	8,7	135,5	7,4	3,7	8,3	257	5
31	M	45	1,39	8,4	89,5	11,8	4,9	10,8	557	7,1
32	M	22	2,35	7,2	89,8	10,9	5,7		445	6,1
33	F	44	3,2	6	87,4	7,3	3,3		419	2,7
34	M	34	1,16	8,2	83,2	11,1	6,9	18,4	580	3
35	F	19	2,3	8,6	96,9	7,2	2,6		447	5,6
36	M	21	2,14	7,5	68,8	8,9	5,3	12	694	5
37	M	39	3,09	9,3	72,3	11,2	5,5		405	2,4
38	F	28	1,84	9,5	88	7,8	4,6	6	428	0,6
39	M	40	2,7	8	87,7	10,4	6,4	13	315	4,6
40	M	25	2,22	8,3	73,1	9,4	4,6	7	349	13,6
41	F	54	2,59	9,1	103,6	10,7	5,8	6,6	262	10,4
42	F	34	2,35	7,9	87,1	10,7	6	14	447	6,8
43	F	28	3,05	6,5	103,8	16	10,5	8	497	9,8
44	F	37	2,65	9	96,6	14	7,7	6	492	6,7
45	M	58	4,17	8,1	81,9	6,98	4,6	5,3	458	12,2
46	M	26	2,33	7,7	85,2	8,3	4,9	7,4	512	4,7
47	F	40	1,65	10,8	83,6	9,5	4,5	7,4	346	19,7
48	F	19	0,79	8,3	89	11,7	4,4	13	522	9,2
49	F	28	2,85	6,8	89,9	10,9	6,5	10	363	8,9
50	M	26	2,65	7,1	91,9	14,6	4,5	14	370	3,8
51	F	37	2,43	7,3	103	18,6	13,9	16	692	4,5
52	F	57	2,65	7,9	93,3	10	3,8	6,5	413	7,2
53	F	44	2,26	9,1	80,2	4,2	2,4	4,5	158	7,2
54	F	47	2,99	6,4	86,9	15,6	6,3	14,2	298	6,3
55	F	38	2,59	8,3	88,1	4,9	3,9	7	331	2,9
56	M	37	2,77	7,1	104,6	11,4	6,8	13	234	5,8
57	M	37	3,25	7,9	89,5	19,8	12,1	12	470	5,4
58	F	36	2,26	8	93,9	7,8	4,5	10,6	320	6,8

ABREVIATURA: Hb- hemoglobina; HbF- hemoglobina fetal; Leu – contagem de leucócitos; Neu – contagem de neutrófilos; Plaq – contagem de plaquetas; Ret – contagem de reticulócitos; VCM- volume corpuscular médio; VRT- velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

continua

conclusão

Tabela 18 - Resultados dos exames hematológicos da população estudada

Sigla	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	Leu ($x10^9/mm^3$)	Neu ($x10^9/mm^3$)	Ret (%)	Plaq ($x10^9/mm^3$)	HbF (%)
59	F	27	2,17	9,6	89,5	22,6	16,6	8	293	0,6
60	M	36	3,21	6,9	98,5	12,3	6,5	17	429	5,6
61	F	22	2,4	7,7	112,7	8,6	2,6	19	489	15,6
62	M	29	2,54	7,4	89,8	14,8	5,6	25,1	413	6,8
63	F	39	2,25	9,1	74,8	14,8	9,3	7	463	6,7
64	F	42	2,19	8,7	76,9	9,7	5,5		406	0,8
65	M	30	2,75	7,9	89,8	18,1	9,5	12,2	250	6,5
66	F	23	1,99	8,9	85,1	8,5	4,1	3,9	308	17,6
67	F	32	2,67	8	91,1	15,7	6,5	19,5	729	2,7
68	F	24	2,49	9,6	68,4	7,1	5		151	12,5
69	F	27	2,86	6,6	94,7	10,7	5,3	7,8	607	1,2
70	F	28	2,93	8,5	99,6	9,4	4,1		432	23,1
71	F	37	2,28	7	57	16,4	8,7	6	288	5,2
72	F	42	2,38	8,5	109,7	12,1	5	15	408	12,8
73	F	42	2,43	8,1	75,8	10,3	8,5	9	397	21,1
74	M	55	2,94	9,1	98,9	9,8	4,2	12	329	5,8
75	M	31	2,78	7,3	86,6	9,6	4	9,8	503	1
76	F	20	0,98	10,7	111,4	12,3	6	7,4	200	21,6
77	F	32	2,09	9,6	90	13,1	8,8	6	413	1,8
78	M	27	2,25	9,4	93	10,7	5,4	11,31	362	8,9
79	F	33	1,96	9,4	106,7	8,4	6,8	12,3	453	8,9
80	F	30	1,65	8,7	105,1	12	6,9	16,8	478	6,5

ABREVIATURA: Hb- hemoglobina; HbF- hemoglobina fetal; Leu – contagem de leucócitos; Neu – contagem de neutrófilos; Plaq – contagem de plaquetas; Ret – contagem de reticulócitos; VCM- volume corpuscular médio; VRT- velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

Tabela 19 – Valores dos parâmetros antropométricos da população estudada

número	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	Peso (Kg)	Altura (m)	Superfície corpórea (m^2)	Índice de Massa Corpórea
1	F	43	2,41	50	1,59	1,49	22,22
2	M	28	1,54	65	1,83	1,85	19,41
3	F	36	3,9	52	1,7	1,59	17,99
4	F	37	2,13	58	1,7	1,67	20,07
5	M	29	2,67	55	1,78	1,69	17,36
6	M	38	2,45	64	1,75	1,78	20,9
7	F	30	2,43	68	1,5	1,63	30,22
8	F	44	3,01	38	1,44	1,24	18,33
9	F	25	2,43	68	1,85	1,9	19,87
10	M	41	3,37	69	1,77	1,85	22,02
11	F	20	1,27	55	1,65	1,6	20,2
12	F	24	2,46	52	1,55	1,49	21,64
13	M	45	3,37	63	1,75	1,77	20,12
14	M	39	2,29	53	1,65	1,57	19,47
15	M	24	2,28	50	1,57	1,48	20,28
16	F	23	2,33	58	1,7	1,67	20,07
17	F	21	2,03	68	1,77	1,84	21,72
18	F	43	2,57	56	1,6	1,58	21,88
19	M	37	1,16	55	1,55	1,53	22,89
20	M	32	2,17	72	1,68	1,82	25,53
21	M	20	0,91	59	1,78	1,74	18,62
22	F	26	2,41	47	1,68	1,51	16,66
23	F	38	1,79	56	1,61	1,58	21,6
24	M	21	2,61	46	1,67	1,49	16,54
25	F	65	3,32	51	1,4	1,37	26,02
26	F	43	2,69	59	1,65	1,65	21,67
27	M	19	2,97	52	1,81	1,67	15,87
28	F	22	2,3	52	1,72	1,61	17,57
29	F	21	2,88	59	1,6	1,61	23,05
30	M	23	2,01	60	1,6	1,62	23,44
31	M	45	1,39	72	1,8	1,91	22,22
32	M	22	2,35	62,5	1,85	1,83	18,26
33	F	44	3,2	50	1,55	1,47	20,81
34	M	34	1,16	88	1,75	2,04	21,15
35	F	19	2,3	48,8	1,6	1,49	19,06
36	M	21	2,14	61	1,75	1,74	20
37	M	39	3,09	60	1,68	1,68	21,27
38	F	28	1,84	54	1,56	1,52	23,37
39	M	40	2,7	58	1,75	1,71	18,94
40	M	25	2,22	70	1,88	1,95	19,83
41	F	54	2,59	44	1,5	1,36	19,56
42	F	34	2,35	68	1,57	1,69	27,58
43	F	28	3,05	73	1,76	1,89	23,62
44	F	37	2,65	47	1,56	1,44	19,31
45	M	58	4,17	62	1,76	1,76	20,01
46	M	26	2,33	48	1,63	1,5	18,07
47	F	40	1,65	45	1,52	1,38	19,47
48	F	19	0,79	59	1,65	1,65	21,67
49	F	28	2,85	58	1,73	1,69	19,38
50	M	26	2,65	70	1,77	1,86	22,34
51	F	37	2,43	41,9	1,65	1,42	15,39
52	F	57	2,65	45	1,7	1,4	18,73
53	F	44	2,26	45	1,7	1,4	18,73
54	F	47	2,99	47	1,64	1,49	17,47
55	F	38	2,59	53	1,52	1,48	22,93
56	M	37	2,77	55	1,77	1,68	17,56
57	M	37	3,25	57,2	1,65	1,63	21,02
58	F	36	2,26	55	1,66	1,61	19,96
59	F	27	2,17	52	1,58	1,51	20,88
60	M	36	3,21	61	1,81	1,79	18,65
61	F	22	2,4	50	1,65	1,53	18,36
62	M	29	2,54	50	1,67	1,55	17,93
63	F	39	2,25	58	1,78	1,73	18,31
64	F	42	2,19	62,8	1,6	1,65	24,53

ABREVIATURAS: IMC – índice de massa corpórea; SC – superfície corpórea; VRT-velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

continua

conclusão

Tabela 19 – Valores dos parâmetros antropométricos da população estudada

número	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	Peso (Kg)	Altura (m)	SC (m^2)	IMC
65	M	30	2,75	75	1,78	1,93	23,67
66	F	23	1,99	40	1,37	1,22	21,31
67	F	32	2,67	47	1,65	1,5	17,26
68	F	24	2,49	64	1,61	1,67	24,69
69	F	27	2,86	59	1,76	1,73	19,05
70	F	28	2,93	56	1,7	1,65	19,37
71	F	37	2,28	64	1,6	1,67	25
72	F	42	2,38	66	1,66	1,73	23,95
73	F	42	2,43	52	1,58	1,51	20,88
74	M	55	2,94	60	1,64	1,65	22,31
75	M	31	2,78	76	1,98	2,09	19,39
76	F	20	0,98	57	1,65	1,62	20,94
77	F	32	2,09	58	1,78	1,73	18,31
78	M	27	2,25	56	1,71	1,65	19,17
79	F	33	1,96	50	1,53	1,45	21,36
80	F	30	1,65	64	1,66	1,71	23,27

ABREVIATURAS: IMC – índice de massa corpórea; SC – superfície corpórea; VRT- velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

Tabela 20 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada

N	Gênero	Idade	Vrt	Dx	AVE I	AVE H	Priap	Úlcera	ONF	CCC	RET	PRT	TVP	STA	TX	Crise
1	F	43	2,41	SS	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	0	0
2	M	28	1,54	SS	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	0	0
3	F	36	3,9	SS	+	-	NA	+	-	+	-	+	-	-	1	0
4	F	37	2,13	SS	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	+	0	3
5	M	29	2,67	SS	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	1	0
6	M	38	2,45	Sß^0	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	0	3
7	F	30	2,43	SS	-	-	NA	+	-	+	-	+	-	-	0	0
8	F	44	3,01	SS	-	-	NA	-	-	-	-	-	+	+	0	0
9	F	25	2,43	SS	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	0	0
10	M	41	3,37	SS	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	4	0
11	F	20	1,27	SS	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	1	1
12	F	24	2,46	SS	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	0	0
13	M	45	3,37	Sß^0	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	4	1
14	M	39	2,29	SS	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	0	0
15	M	24	2,28	SS	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	2	2
16	F	23	2,33	SS	-	-	NA	-	-	+	+	-	-	-	2	3
17	F	21	2,03	SS	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	0	0
18	F	43	2,57	SS	-	-	NA	-	-	+	+	+	-	-	0	0
19	M	37	1,16	SS	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	3	0
20	M	32	2,17	Sß^0	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	0	0
21	M	20	0,91	SS	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	1	0
22	F	26	2,41	SS	-	-	NA	-	+	+	+	+	-	-	0	3
23	F	38	1,79	Sß^0	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	0
24	M	21	2,61	Sß^0	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	1	1
25	F	65	3,32	Sß^0	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	12	0
26	F	43	2,69	SS	-	-	NA	+	+	-	-	-	+	+	0	3
27	M	19	2,97	SS	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	0	0
28	F	22	2,3	SS	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	0	0
29	F	21	2,88	SS	+	-	NA	-	-	-	+	+	-	-	2	3
30	M	23	2,01	SS	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	0	0
31	M	45	1,39	SS	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	0	0
32	M	22	2,35	SS	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	0	0
33	F	44	3,2	SS	-	-	NA	+	-	+	-	-	-	-	0	0
34	M	34	1,16	SS	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	0	0
35	F	19	2,3	SS	+	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	4	0
36	M	21	2,14	Sß^0	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	0	0
37	M	39	3,09	Sß^0	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	0	0
38	F	28	1,84	SS	+	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	6	0
39	M	40	2,7	SS	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	0	0

ABREVIATURA: AVE – acidente vascular encefálico (H- hemorrágico; I – isquêmico), CCC – colecistopatia crônica calculosa Dx – diagnóstico (genótipo); N – número do paciente na série; NA – não aplicável; ONF – osteonecrose de cabeça femoral; Priap – priapismo; RET – retinopatia proliferativa; STA – síndrome torácica aguda; TVP – trombose venosa profunda; TX – transfusão de concentrado de hemácias; VRT – velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

continua

continuação

Tabela 20 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada

N	Gênero	Idade	VRT	Dx	AVE I	AVE H	Priap	Úlcera	ONF	CCC	RET	PRT	TVP	STA	TX	Crise
40	M	25	2,22	SS	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	1	1
41	F	54	2,59	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	0
42	F	34	2,35	SS	-	-	NA	+	-	+	-	+	-	-	0	0
43	F	28	3,05	SS	-	-	NA	+	+	+	-	-	-	-	5	3
44	F	37	2,65	Sß^0	-	-	NA	-	+	+	-	-	-	-	0	1
45	M	58	4,17	SS	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	1	0
46	M	26	2,33	SS	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	0	0
47	F	40	1,65	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	0
48	F	19	0,79	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	2
49	F	28	2,85	SS	-	-	NA	+	-	+	-	+	-	-	0	0
50	M	26	2,65	SS	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	8	0
51	F	37	2,43	SS	-	-	NA	+	-	+	-	-	-	-	1	0
52	F	57	2,65	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	0
53	F	44	2,26	SS	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	8	4
54	F	47	2,99	SS	-	-	NA	-	-	+	+	+	-	-	6	1
55	F	38	2,59	SS	-	-	NA	-	+	+	+	-	-	-	2	2
56	M	37	2,77	SS	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	2	0
57	M	37	3,25	SS	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	0	0
58	F	36	2,26	SS	-	+	NA	+	-	+	-	+	-	+	6	0
59	F	27	2,17	SS	+	-	NA	-	-	+	-	-	-	+	8	0
60	M	36	3,21	SS	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	0	1
61	F	22	2,4	SS	-	-	NA	-	+	+	-	-	-	-	2	3
62	M	29	2,54	SS	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	2	0
63	F	39	2,25	Sß^0	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	0	1
64	F	42	2,19	SS	-	-	NA	+	+	+	-	-	-	-	0	0
65	M	30	2,75	SS	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	1	2
66	F	23	1,99	SS	-	-	NA	-	+	+	-	-	-	-	2	0
67	F	32	2,67	SS	+	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	6	0
68	F	24	2,49	SS	-	-	NA	-	+	+	-	-	-	-	0	3
69	F	27	2,86	Sß^0	-	-	NA	-	-	+	-	+	-	-	0	3
70	F	28	2,93	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	0
71	F	37	2,28	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	2	2
72	F	42	2,38	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	0
73	F	42	2,43	Sß^0	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	1
74	M	55	2,94	SS	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	0	0
75	M	31	2,78	SS	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	0	0
76	F	20	0,98	SS	+	-	NA	-	-	+	-	-	-	+	4	1

ABREVIATURA: AVE – acidente vascular encefálico (H- hemorrágico; I – isquêmico), CCC – colecistopatia crônica calculosa Dx – diagnóstico (genótipo); N – número do paciente na série; NA – não aplicável, ONF – osteonecrose de cabeça femoral; Priap – priapismo; RET – retinopatia proliferativa; STA – síndrome torácica aguda; TVP – trombose venosa profunda; TX – transfusão de concentrado de hemácias; VRT – velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide;

continua

conclusão

Tabela 20 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada

N	Gênero	Idade	VRT	Dx	AVE I	AVE H	Priap	Úlcera	ONF	CCC	RET	PRT	TVP	STA	TX	Crise
77	F	32	2,09	Sß^0	-	-	NA	-	-	+	+	-	-	-	0	1
78	M	27	2,25	SS	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	7	0
79	F	33	1,96	SS	-	-	NA	-	-	+	-	-	-	-	0	3
80	F	30	1,65	SS	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	0	0

ABREVIATURA: AVE – acidente vascular encefálico (H- hemorrágico; I – isquêmico), CCC – colecistopatia crônica calculosa Dx – diagnóstico (genótipo); N – número do paciente na série; NA – não aplicável; ONF – osteonecrose de cabeça femoral; Priap – priapismo; RET – retinopatia proliferativa; STA – síndrome torácica aguda; TVP – trombose venosa profunda; TX – transfusão de concentrado de hemácias; VRT – velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide;

Tabela 21 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada II

N	Gênero	Idade	Vrt	Dx	OMS	HEP C	CHAGAS	HU
1	F	43	2,41	SS	I	-	-	-
2	M	28	1,54	SS	I	-	-	+
3	F	36	3,9	SS	II	+	-	-
4	F	37	2,13	SS	I	-	-	-
5	M	29	2,67	SS	I	-	-	-
6	M	38	2,45	Sß^0	I	-	-	-
7	F	30	2,43	SS	I	-	-	-
8	F	44	3,01	SS	I	-	-	-
9	F	25	2,43	SS	I	-	-	-
10	M	41	3,37	SS	I	+	-	-
11	F	20	1,27	SS	I	-	-	-
12	F	24	2,46	SS	I	-	-	-
13	M	45	3,37	Sß^0	I	+	-	-
14	M	39	2,29	SS	I	-	-	-
15	M	24	2,28	SS	I	-	-	+
16	F	23	2,33	SS	I	-	-	-
17	F	21	2,03	SS	I	+	-	-
18	F	43	2,57	SS	I	-	-	-
19	M	37	1,16	SS	II	+	-	-
20	M	32	2,17	Sß^0	I	-	-	-
21	M	20	0,91	SS	I	-	-	+
22	F	26	2,41	SS	I	-	-	-
23	F	38	1,79	Sß^0	I	-	-	-
24	M	21	2,61	Sß^0	I	-	-	-
25	F	65	3,32	Sß^0	II	-	+	-
26	F	43	2,69	SS	I	-	-	-
27	M	19	2,97	SS	I	-	-	+
28	F	22	2,3	SS	I	-	-	-
29	F	21	2,88	SS	I	-	-	-
30	M	23	2,01	SS	I	+	-	+
31	M	45	1,39	SS	I	-	-	-
32	M	22	2,35	SS	I	-	-	-
33	F	44	3,2	SS	I	+	-	-
34	M	34	1,16	SS	III	+	-	-
35	F	19	2,3	SS	I	-	-	-
36	M	21	2,14	Sß^0	I	-	-	+
37	M	39	3,09	Sß^0	I	+	-	-
38	F	28	1,84	SS	I	-	-	-
39	M	40	2,7	SS	I	+	-	-
40	M	25	2,22	SS	I	-	-	-
41	F	54	2,59	SS	I	+	-	-
42	F	34	2,35	SS	I	-	-	-
43	F	28	3,05	SS	II	+	-	-
44	F	37	2,65	Sß^0	I	+	-	-
45	M	58	4,17	SS	III	-	-	+
46	M	26	2,33	SS	I	-	-	-
47	F	40	1,65	SS	I	-	-	-
48	F	19	0,79	SS	I	+	-	-
49	F	28	2,85	SS	I	-	-	-
50	M	26	2,65	SS	I	+	-	-
51	F	37	2,43	SS	I	-	-	-
52	F	57	2,65	SS	I	-	-	-
53	F	44	2,26	SS	III	+	-	-
54	F	47	2,99	SS	II	+	-	-
55	F	38	2,59	SS	I	-	-	+
56	M	37	2,77	SS	I	-	-	-
57	M	37	3,25	SS	I	-	-	-
58	F	36	2,26	SS	I	-	-	-
59	F	27	2,17	SS	I	-	-	-
60	M	36	3,21	SS	I	-	-	-

ABREVIATURA: Chagas- doença de Chagas; HEP C – hepatite C, HU – hidroxiuréia; OMS – Classificação da Organização Mundial da Saúde ; VRT - velocidade de refluxo da tricúspide

continua

continuação

Tabela 21 – Dados clínicos e associação de complicações da doença falciforme na população estudada II

N	Gênero	Idade	Vrt	Dx	OMS	HEP C	CHAGAS	HU
61	F	22	2,4	SS	I	-	-	+
62	M	29	2,54	SS	I	-	-	-
63	F	39	2,25	Sß^0	I	-	-	-
64	F	42	2,19	SS	I	-	-	-
65	M	30	2,75	SS	I	+	-	-
66	F	23	1,99	SS	I	-	-	+
67	F	32	2,67	SS	I	+	+	-
68	F	24	2,49	SS	I	-	-	-
69	F	27	2,86	Sß^0	I	-	-	-
70	F	28	2,93	SS	I	-	-	-
71	F	37	2,28	SS	I	+	-	-
72	F	42	2,38	SS	I	+	-	-
73	F	42	2,43	Sß^0	I	-	+	-
74	M	55	2,94	SS	II	+	-	-
75	M	31	2,78	SS	I	-	-	-
76	F	20	0,98	SS	I	-	-	+
77	F	32	2,09	Sß^0	I	-	-	-
78	M	27	2,25	SS	I	-	-	-
79	F	33	1,96	SS	I	-	-	-
80	F	30	1,65	SS	I	-	-	-

ABREVIATURA: Chagas- doença de Chagas; HEP C – hepatite C, HU – hidroxiuréia; OMS – Classificação da Organização Mundial da Saúde ; VRT - velocidade de refluxo da tricúspide

I

Tabela 22 - Resultados dos exames de função renal e hepática da população estudada

n	Gênero	Idade	VRT	Uréia (mg/dL)	Cr (mg/dL)	RFG (ml/min /1,7m^2)	Ácido úrico (mg/dL)	Alb (mg/dL)	ALT (u/L)	FA (U/L)	GGT (mg/dL)
1	F	43	2,41	19	0,66	86,75	6,7	4,2	29	172	114
2	M	28	1,54	14	0,63	160,49	5,6	4,4	20	106	61
3	F	36	3,9	46	1,44	44,3	8,2	4,3	20	107	117
4	F	37	2,13	20	0,55	128,2	6	4,4	23	62	116
5	M	29	2,67	11	0,48	176,6	2,3	4,4	6	192	102
6	M	38	2,45	18	0,86	105,4	6,8	4,3	55	238	177
7	F	30	2,43	30	0,57	154,9	4,5	5	59	62	43
8	F	44	3,01	28	0,47	91,6	5,5	4,5	24	33	100
9	F	25	2,43	39	0,82	112,6	7,6	4,3	15	103	90
10	M	41	3,37	46	1,46	64,9	9,7	3,5	18,25	41	86
11	F	20	1,27	11	0,4	194,8	4,9	4,8	14	63	18
12	F	24	2,46	19	0,49	145,3	3,5	4,6	40	163	80
13	M	45	3,37	61	1,71	48,6	9,6	2,7	13,72	237	132
14	M	39	2,29	31	1,07	64,5	5,9	4,1	29	92	89
15	M	24	2,28	19	0,65	123,9	6,8	4,7	41	143	39
16	F	23	2,33	20	0,53	151,15	5,9	4,3	14	54	21
17	F	21	2,03	20	0,51	187,3	4,7	4,9	25	78	16
18	F	43	2,57	27	0,4	160,3	5,5	4,2	11,1	21	136
19	M	37	1,16	73	1,05	74,9	13,3	4,5	36	133	302
20	M	32	2,17	31	0,81	133,3	8	5	28	80	37
21	M	20	0,91	15	0,57	172,5	3,6	4,7	35	266	68
22	F	26	2,41	13	0,45	140,6	3,8	5	45	106	45
23	F	38	1,79	24	0,65	103,74	3,5	4,7	16	44	29
24	M	21	2,61	14	0,66	115,2	3	4,5	7	126	28
25	F	65	3,32	129	2,04	22,1	9,1	4,2	32	311	261
26	F	43	2,69	15	0,69	97,9	3,5	4,7	6,6	15	92
27	M	19	2,97	17	0,52	168	7,2	4,3	12	11	86
28	F	22	2,3	22	0,48	177,5	5,9	4,5	24	92	47
29	F	21	2,88	18	0,49	169,1	5,5	4,1	7,1	55	169
30	M	23	2,01	22	0,66	147,7	4,5	4,3	54	69	62
31	M	45	1,39	17	0,89	106,7	5,1	4,2	29	87	51
32	M	22	2,35	24	0,73	140,3	5,6		22	71	15
33	F	44	3,2	38	0,81	69,9	7,5	4,4	13	287	133
34	M	34	1,16	17	0,62	208,9	4,7	4,3	33	82	70
35	F	19	2,3	14	0,36	96,9	4,8	4,4	17	97	32
36	M	21	2,14	21	1,04	151,9	5,4	4,2	14	123	129
37	M	39	3,09	17	0,87	193,6	7,9	3,9	28	85	
38	F	28	1,84	23	0,47	180,3	4	4,9	22	50	11
39	M	40	2,7	21	0,55	96,7	5	4	13	176	120
40	M	25	2,22	13	0,62	157,6	5,7	4,3	23	140	178
41	F	54	2,59	26	0,65	146,5	3,8	4,1	6,6	54	174
42	F	34	2,35	23	0,54	38,2	2,5		28	54	221
43	F	28	3,05	12	0,5	68,7	6,9	4,5	8	20	
44	F	37	2,65	18	0,49	193	5,1	4,5	6	38	138
45	M	58	4,17	39	0,73	116,6	8,2		16	120	106
46	M	26	2,33	28	1,99	183,2	6,7	4,5	23	67	72
47	F	40	1,65	33	0,66	137,7	3,1	4,8	26	52	12
48	F	19	0,79	12	0,46	89,5	5,7	4,5	45	70	10
49	F	28	2,85	14	0,57	96,7	5,6	4,3	10	19	121
50	M	26	2,65	22	0,57	80,5	6,4	4,7	28	14	115
51	F	37	2,43	14	0,37	118,5	5,3	4,3	15	70	20
52	F	57	2,65	24	0,48	134,5	5,3		21	141	118
53	F	44	2,26	18	0,57	113,7	3,9	3,7	139	245	157
54	F	47	2,99	59	1,5	194	9,4	4,4	14,2	46	199
55	F	38	2,59	19	0,54	91,8	3,7	4,8	7	115	178
56	M	37	2,77	34	0,75	34,4	9,2	4,1	13	23	68
57	M	37	3,25	43	1,17	118,2	9,2	4,2	12	256	132
58	F	36	2,26	12	0,57	108	4,4	4,1	14	48	28

ABREVIATURAS: ALT – alanina aminotransferase; Alb – albumina; Cr- creatinina sérica; FA – fosfatase alcalina; GGT - γ glutamiltransferase; RFG – ritmo de filtração glomerular medido pelo índice de depuração da creatinina; VRT – velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide

continua

conclusão

Tabela 22 - Resultados dos exames de função renal e hepática da população estudada

n	Gênero	Idade	VRT	Uréia (mg/dL)	Cr (g/dL)	RFG (ml/min /1,7m^2)	Ácido úrico (mg/dL)	Alb (mg/dL)	ALT (u/L)	FA (U/L)	GGT (mg/dL)
59	F	27	2,17	9	0,61	154,6	2,5	3,4	51	98	121
60	M	36	3,21	40	0,82	104,1	9,2	5	17		131
61	F	22	2,4	15	0,49	83,7	4,7		20	121	23
62	M	29	2,54	33	0,79	69,9	8,6	3,8	25,1	58	122
63	F	39	2,25	28	0,64	165,4	4,7	4,7	28	133	118
64	F	42	2,19	12	0,47	165,9	4,4	4,4	24	56	8
65	M	30	2,75	23	0,99	107,4	6,1	4	12,2	12	109
66	F	23	1,99	18	0,66	120,3	3,1	4,5	34	71	34
67	F	32	2,67	27	0,54	142,1	5,5	4,5	19,5	63	125
68	F	24	2,49	14	0,53	152,3	2,4	4,7	9	54	12
69	F	27	2,86	48	0,58	97,7	7,8	4,3	7,8	56	143
70	F	28	2,93	8	0,45	112	4		15	55	13
71	F	37	2,28	26	0,42	117,2	2,1		100	135	173
72	F	42	2,38	15	0,46	105,2	3,8	4,2	92	69	61
73	F	42	2,43	18	0,5	162,9	3,6	4,7	17	54	67
74	M	55	2,94	36	0,93	115,7	6,5	4,7	12	41	110
75	M	31	2,78	18	0,75	110,9	6,3	3,6	9,8	23	106
76	F	20	0,98	26	0,53	86,75	3,2	4,8	22	62	14
77	F	32	2,09	24	0,66	160,49	5,2	4,9	27	61	28
78	M	27	2,25	29	0,75	128,2	5	3,8	35	87	21
79	F	33	1,96	18	0,6	105,4	3,8	4,3	14	94	56
80	F	30	1,65	16	0,51	154,9	4	4,6	35	88	35

ABREVIATURAS: ALT – alanina aminotransferase; Alb – albumina; Cr- creatinina sérica; FA – fosfatase alcalina; GGT - γ glutamiltransferase; RFG – ritmo de filtração glomerular medido pelo índice de depuração da creatinina; VRT – velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide

Tabela 23 – Resultados dos exames de hemólise da população estudada

Sigla	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	DHL (U/L)	AST (U/L)	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	BI (mg/dL)
1	F	43	2,41	1049	50	5,51	1,07	5,51
2	M	28	1,54	1352	30	1,67	0,54	1,13
3	F	36	3,9	2090	56	2,49	0,83	1,66
4	F	37	2,13	1422	60	2,36	0,38	2,36
5	M	29	2,67	2338	58	5,3	2,24	3,11
6	M	38	2,45	600	38	1,75	0,45	1,3
7	F	30	2,43	987	71	4,93	1,02	3,91
8	F	44	3,01	1482	57	3,9	0,58	3,32
9	F	25	2,43	562	32	1,83	0,67	1,16
10	M	41	3,37	2289	121	16,5	3,6	12,8
11	F	20	1,27	927	39	4,53	0,54	3,99
12	F	24	2,46	1099	66	5,4	1,28	4,14
13	M	45	3,37	1459	77	2,46	0,87	1,59
14	M	39	2,29	2053	57	2,52	0,56	1,96
15	M	24	2,28	604	38	3,63	0,63	3
16	F	23	2,33	1276	38	3,13	0,6	2,53
17	F	21	2,03	637	38	4,45	0,71	3,74
18	F	43	2,57	1039	47	1,92	0,41	1,51
19	M	37	1,16	1461	52	2,3	0,89	1,41
20	M	32	2,17	374	31	2,09	0,57	1,52
21	M	20	0,91	563	34	2,6	0,69	1,91
22	F	26	2,41	744	46	3,16	0,8	2,36
23	F	38	1,79	4,1	26	1,32	0,37	0,95
24	M	21	2,61	509	20	1,66	0,4	1,26
25	F	65	3,32	884	43	1,29	0,53	0,76
26	F	43	2,69	635	25	2,7	0,77	1,93
27	M	19	2,97	1492	53	8,15	0,56	7,59
28	F	22	2,3	1486	55	3,29	0,48	2,81
29	F	21	2,88	2169	38	1,38	0,16	1,23
30	M	23	2,01	548	51	3,32	0,72	2,6
31	M	45	1,39	1500	59	3,47	0,76	2,71
32	M	22	2,35	2251	77	4,79	0,56	4,23
33	F	44	3,2	1612	54	2,34	0,58	1,76
34	M	34	1,16	967	36	23	1,8	21,6
35	F	19	2,3	1148	48	4	0,59	3,41
36	M	21	2,14	806	30	1,15	0,33	0,82
37	M	39	3,09	481	33	3,09	0,82	2,27
38	F	28	1,84	700	36	2,53	0,58	1,95
39	M	40	2,7	1854	94	11,7	3,12	8,58
40	M	25	2,22	1603	50	1,81	0,41	1,4
41	F	54	2,59	1340	90	2,12	0,59	1,53
42	F	34	2,35	957	50	2,03	0,51	1,52
43	F	28	3,05	554	22	3,09	0,74	2,35
44	F	37	2,65	907	63	2,85	0,78	2,07
45	M	58	4,17	1858	55	3,76	0,81	2,95
46	M	26	2,33	1477	47	4,28	0,63	3,65
47	F	40	1,65	583	31	2,13	0,5	1,63
48	F	19	0,79	983	58	4,94	1,47	3,47
49	F	28	2,85	1395	49	2,93	0,53	2,4
50	M	26	2,65	2725	70	5,23	0,66	4,57
51	F	37	2,43	1130	41	4,8	0,55	4,25
52	F	57	2,65	1455	69	6,37	0,93	5,44
53	F	44	2,26	647	104	1,15	0,44	0,71
54	F	47	2,99	1252	38	2,38	0,55	1,84
55	F	38	2,59	670	59	1,95	0,61	1,34
56	M	37	2,77	1841	61	2,41	0,46	1,95
57	M	37	3,25	1654	60	8,13	2,76	5,37
58	F	36	2,26	1116	22	6,6	0,63	5,98
59	F	27	2,17	580	37	1,69	0,78	0,91
60	M	36	3,21	1507	55	5,8	0,7	5,1
61	F	22	2,4	881	45	2,26	0,37	1,89
62	M	29	2,54	1495	57	2,54	0,47	2,07
63	F	39	2,25	589	31	5,28	0,81	4,43
64	F	42	2,19	611	12	2,8	0,64	2,16
65	M	30	2,75	875	30	2,57	0,57	2
66	F	23	1,99	452	37	1,04	0,22	0,82

ABREVIATURA: AST- aspartato aminotransferase; BD – bilirrubina direta (conjugada); BI- bilirrubina indireta (não conjugada); BT – bilirrubina total; DHL – desidrogenase láctica

continua

conclusão

Tabela 23 - Resultados dos exames de hemólise da população estudada

Sigla	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	DHL (U/L)	AST (U/L)	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	BI (mg/dL)
67	F	32	2,67	1589	89	5,66	1,04	4,62
68	F	24	2,49	344	14	1,47	0,51	0,96
69	F	27	2,86	1638	44	3,84	0,73	3,11
70	F	28	2,93	811	31	3,5	0,67	2,83
71	F	37	2,28	572	60	1,3	0,38	0,93
72	F	42	2,38	1176	102	4,63	1,41	3,22
73	F	42	2,43	522	32	1,36	0,44	0,92
74	M	55	2,94	941	48	2,86	0,7	2,16
75	M	31	2,78	1502	51	3,12	0,63	2,49
76	F	20	0,98	600	22	1,27	0,42	0,85
77	F	32	2,09	520	28	1,61	0,43	1,18
78	M	27	2,25	865	47	8,6	0,64	7,96
79	F	33	1,96	590	24	3,73	0,73	3
80	F	30	1,65	1043	54	8,4	0,84	7,64

ABREVIATURA: AST- aspartato aminotransferase; BD – bilirrubina direta (conjugada); BI- bilirrubina indireta (não conjugada); BT – bilirrubina total; DHL – desidrogenase láctica

Tabela 24- Resultado dos exames de metabolismo de ferro e inflamação da população estudada

número	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	FTI (mg/dL)	Fe (mcg/dL)	CTLF (mcg/dL)	SAT Fe (%)	PCR (mg/dL)	PAS (mg/dL)
1	F	43	2,41	457	173	248	70	7,21	15,6
2	M	28	1,54	113	92	277	33	9,95	12,3
3	F	36	3,9	1361	166	174	85,57	5,51	5,7
4	F	37	2,13	300	102	161	63,35	3,21	5,6
5	M	29	2,67	452	169	267	63	24,9	80,8
6	M	38	2,45	954	129	240	53	9,59	8,2
7	F	30	2,43	282	83	259	32	4,45	2,6
8	F	44	3,01	305	107	267	40	6,85	30,7
9	F	25	2,43	103	115	303	37,95	-	-
10	M	41	3,37	5031	212	240	88	2,2	1,1
11	F	20	1,27	657	133	196	67	5,53	4,9
12	F	24	2,46	104	120	333	36	7,24	13,6
13	M	45	3,37	2503	118	199	59,3	3,06	6,8
14	M	39	2,29	665	111	222	50	5,66	2,7
15	M	24	2,28	5993	223	267	83	2,14	14,1
16	F	23	2,33	1546	133	232	57	2,26	14,8
17	F	21	2,03	297	98	285	34	1,95	21,6
18	F	43	2,57	50	74	277	86	0,88	5,7
19	M	37	1,16	1537	101	166	60	9,8	6,9
20	M	32	2,17	1338	51	275	18	-	-
21	M	20	0,91	898	120	296	40	6,22	11
22	F	26	2,41	708	60	194	30,93	1,24	8,4
23	F	38	1,79	221	107	303	35	0,72	17,1
24	M	21	2,61	75	111	240	46	40	-
25	F	65	3,32	2505	111	259	42	4,16	25,6
26	F	43	2,69	176	98	249	39	3,62	2,9
27	M	19	2,97		75	150	50	2,36	3,5
28	F	22	2,3	74	80	339	23	4,77	16,7
29	F	21	2,88	44	71	267	26	1,06	6,1
30	M	23	2,01	5391	194	240	82	5,28	7,6
31	M	45	1,39	84	74	333	22	7,95	9,6
32	M	22	2,35	97	55	222	24	1,05	-
33	F	44	3,2	197	127	314	40,5	1,06	9,06
34	M	34	1,16	30	98	267	36	4,8	8,5
35	F	19	2,3	2362	203	222	91	2,18	14,9
36	M	21	2,14	1690	228	268	85	9,32	2,8
37	M	39	3,09	16	44	357	12	9,2	11,3
38	F	28	1,84	4354	80	232	34	16,2	120
39	M	40	2,7	122	92	247	37	20,6	15,2
40	M	25	2,22	33	55	245	22,45	33,8	20,3
41	F	54	2,59	198	133	339	39	6,97	18
42	F	34	2,35	71	92	240	38	1,9	1,1
43	F	28	3,05	1875	164	211	77,3	39,1	25,2
44	F	37	2,65	1429	98	267	36	1,81	7,3
45	M	58	4,17	181	212	232	81	-	-
46	M	26	2,33	87	89	293	30,8	4,81	9,6
47	F	40	1,65	209	74	277	26	0,93	-
48	F	19	0,79	115	62	339	18	3,12	6,5
49	F	28	2,85	46	89	303	29	2,75	9,5
50	M	26	2,65	1204	101	240	42	4,4	34,2
51	F	37	2,43	530	111	203	54	13,7	26,3
52	F	57	2,65	283	111	283	37	8,1	4
53	F	44	2,26	2482	152	155	98,7	4,94	-
54	F	47	2,99	2681	194	222	87	1,2	7,9
55	F	38	2,59	30	57	336	16,9	4	4,2
56	M	37	2,77	294	198	205	96,5	11,5	9,6
57	M	37	3,25	81	189	310	60	7,1	6,5
58	F	36	2,26	52	83	277	29	1,32	2,4
59	F	27	2,17	1701	92	203	45	0,22	2,9
60	M	36	3,21	70	131	186	45,64	11,3	18,3
61	F	22	2,4	667	127	183	69,4	1,93	5
62	M	29	2,54	1087	175	203	86	9,7	18,1
63	F	39	2,25	107	148	239	61,9	2,58	7,5

ABREVIATURA: CTLF – capacidade total de ligação do ferro; Fe- ferro sérico; FTI- ferritina; Sat Fe – saturação da transferrina; PAS- proteína amilóide sérica, PCR – proteína C reativa; VRT – velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

continua

conclusão

Tabela 24- Resultado dos exames de metabolismo de ferro e inflamação da população estudada

número	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	FTI (mg/dL)	Fe (mcg/dL)	CTLF (mcg/dL)	SAT Fe (%)	PCR (mg/dL)	PAS (mg/dL)
64	F	42	2,19	124	44	232	18	3,97	16,1
65	M	30	2,75	655	55	240	22	3,25	17
66	F	23	1,99	8210	240	277	86	4,4	70
67	F	32	2,67	4636	165	195	84,62	3,12	6,7
68	F	24	2,49	57	62	285	21	0,68	7,1
69	F	27	2,86	121	89	303	29	1,76	6,3
70	F	28	2,93	181	74	285	42,8	0,57	-
71	F	37	2,28	4800	194	222	87	2,95	-
72	F	42	2,38	1908	142	270	52,6	0,4	-
73	F	42	2,43	762	117	214	54,6	3,29	18,1
74	M	55	2,94	821	178	216	82,4	8,3	13,3
75	M	31	2,78	32	101	277	36	1,22	1,9
76	F	20	0,98	2563	157	240	65	5,3	2,6
77	F	32	2,09	161	85	253	33,6	2,79	9,8
78	M	27	2,25	5689	176	214	82,24	4,04	6,9
79	F	33	1,96	273	138	296	46	9,5	9,6
80	F	30	1,65	257	88	196	40	4,8	23,4

ABREVIATURA: CTLF – capacidade total de ligação do ferro; Fe- ferro sérico; FTI- ferritina; Sat Fe – saturação da transferrina; PAS- proteína amilóide sérica, PCR – proteína C reativa; VRT – velocidade de fluxo retrógrado da tricúspide

Tabela 25 – Resultados dos ecocardiogramas transtorácico da população estudada

Sigla	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	FE	AD	Tdesac	TRIV	rel E/A	VTI vsvd	DC eco	VAE diast
1	F	43	2,41	71,7	7,4	179	96	1,02	19,6	4,88	41,5
2	M	28	1,54	65,9	11,6	214	83	2,34	15,5	2,33	60,5
3	F	36	3,9	66,7	11,6	139	92	1,59	22,7	6,24	59,5
4	F	37	2,13	52,6	9,2	176	97	1,84	21,7	3,93	51,1
5	M	29	2,67	71,1	14,3	170	90	3,93	12,2	5,79	60,6
6	M	38	2,45	58,6	11	182	98	1,08	12,6	5,54	46,6
7	F	30	2,43	62,6	10,9	215	83	1,72	15,7	5,12	37,5
8	F	44	3,01	73,4	10	140	104	1,4	17,2	5,6	49,7
9	F	25	2,43	70,9	7,6	151	100	3,68	12	2,44	34,1
10	M	41	3,37	57,9	11,7	186	125	1,4	12,4	5,76	48,4
11	F	20	1,27	67,5	6,9	202	89	2,1	18,13	5,4	32,1
12	F	24	2,46	69,7	9,8	242	122	2,15	19,3	4,46	45,2
13	M	45	3,37	59,1	11,9	184	128	1,28	15,3	3,69	81,2
14	M	39	2,29	77,7	12,4	196	96	3,2	18,9	3,11	59,5
15	M	24	2,28	55,4	10	134	111	2,01	13	3,5	43,7
16	F	23	2,33	63,2	10,8	95	92	1,41	12,8	5,54	38,4
17	F	21	2,03	65,4	7,7	183	100	2,4	14,7	4,08	20,2
18	F	43	2,57	54	13,6	213	136	0,89	9,1	4,19	14,5
19	M	37	1,16	63,1	13,2	118	108	2,06	15,7	6,46	42,5
20	M	32	2,17	74,9	7,5	185	129	1,45	14,7	4,24	32,4
21	M	20	0,91	60	7,5	110	99	1,24	17	4,09	21,2
22	F	26	2,41	59,6	9,3	184	83	2,49	16,8	4,1	34,4
23	F	38	1,79	65	6,8	236	106	1,78	13,6	4,68	27,5
24	M	21	2,61	60,8	8,3	166	75	2,85	17	4,02	38,4
25	F	65	3,32	51,9	17	134	75	FA	10,5	5,14	121,2
26	F	43	2,69	65,5	9,2	206	105	1,5	13,3	6,85	42,6
27	M	19	2,97	65,2	10,5	195	83	2,29	18,8	3,47	53
28	F	22	2,3	69,1	11	231	89	2,09	16,4	3,34	15
29	F	21	2,88	55,8	8,4	161	85	2,23	17	8,36	35,2
30	M	23	2,01	67,7	7,1	114	102	1,13	20,7	6,5	45,7
31	M	45	1,39	53,4	6,9	180	110	0,87	17,3	4,43	37,7
32	M	22	2,35	65,3	9,1	198	100	1,28	17,9	4,25	40,5
33	F	44	3,2	71,8	14,4	163	110	1,53	13,2	5,05	69,6
34	M	34	1,16	67,3	11,4	122	67	1,76	15	5,03	34,5
35	F	19	2,3	68,5	11,3	201	83	2,44	17	4,71	21,7
36	M	21	2,14	54,4	8,8	196	92	3,04	14,2	3,18	22,3
37	M	39	3,09	55,5	10	148	123	1,36	18,7	4,25	37,8
38	F	28	1,84	45,1	7,9	212	111	1,7	20,3	1,56	34,3
39	M	40	2,7	61,5	9	198	129	1,19	13	3,45	31,2
40	M	25	2,22	61,5	9	156	108	1,73	16	3,68	31,2
41	F	54	2,59	56,6	9,6	198	129	1,19	13,4	2,64	30
42	F	34	2,35	65,7	8,5	202	80	2,82	17,4	3,27	11,3
43	F	28	3,05	68,1	7,8	234	83	1,66	17	5,5	37,3
44	F	37	2,65	70,4	10,3	194	82	1,11	18,5	5,09	39,4
45	M	58	4,17	70	17,8	219	122	0,75	11,5	3,17	26
46	M	26	2,33	62,3	11,5	157	99	2,09	18,7	5,09	38,9
47	F	40	1,65	60,1	8,7	190	70	1,48	17,9	2,14	26,9
48	F	19	0,79	55,1	6,7	204	80	2,76	21,9	3,77	25,4
49	F	28	2,85	65,7	7,9	211	103	2,48	18	4,84	43,8
50	M	26	2,65	63,6	9,6	207	83	2,82	17	5,89	51,3
51	F	37	2,43	68,7	12	142	136	4,42	25,7	4,69	35,7
52	F	57	2,65	72,2	14,4	221	100	1,34	13,6	2,87	17,7
53	F	44	2,26	67	10,5	215	115	1,48		4,65	28,3
54	F	47	2,99	55,1	11,1	160	122	1,37	16	7,02	58,9
55	F	38	2,59	55,7	10	158	100	2,11	19,8	3,95	32,7
56	M	37	2,77	67,1	10,4	157	112	2,15	22	4,6	64,5
57	M	37	3,25	59,9	12,9	136	91	2,18	19,4	4,32	58,6
58	F	36	2,26	73,9	9,7	173	129	1,87	13,4	4,27	24,2
59	F	27	2,17	63,5	5,4		100	1,37	15,3	3,57	23,6
60	M	36	3,21	64,5	12,7	350		2,29	23	6,41	91,5

ABREVIATURAS: CAD – comprimento de átrio direito em diástole; FE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VAD – volume diastólico do átrio direito; VAE – volume diastólico do átrio esquerdo;relação E/A- relação entre a sondas E e A;T desac – tempo de desaceleração; VTIvsvd – integral tempo-velocidade da via de saída do ventrículo direito; VRT – velocidade do fluxo retrógrado pela tricúspide

continua

continuação

Tabela 25 – Resultados do ecocardiograma transtorácico da população estudada

Sigla	Gênero	Idade (anos)	VRT (m/s)	FE	AD	Tdesac	TRIV	rel E/A	VTI vsvd	DC eco	VAE diast
61	F	22	2,4	76,1	12,4	205	67	2,13	19,6	5,22	11,8
62	M	29	2,54	62,5	12,2	131	125	2,45	19,7	4,1	49,5
63	F	39	2,25	54,6	7,3	180	110	1,99	13,9	2	25,9
64	F	42	2,19	57,2	11,1	197	67	1,27	13,7	4,62	38,3
65	M	30	2,75	66,4	9,8	209	83	4,29	15,3	5,9	38
66	F	23	1,99	53,9	9	157	86	1,58	11,5	3,64	27,8
67	F	32	2,67	63,6	8,5	128	81	1,95	18,7	2,94	40,5
68	F	24	2,49	74,7	7,7	140	100	1,84	12,1	3,7	27,2
69	F	27	2,86	55	12	153	95	2,17	17	3,51	46
70	F	28	2,93	67,9	9,4	204	75	2,17	16,3	2,83	38,4
71	F	37	2,28	78,2	5,2	178	72	1,39	15,7	4,43	22,1
72	F	42	2,38	71,6	9,9	201	103	1,12	22,6	4,88	17,1
73	F	42	2,43	70,6	8,6	154	103	2,78	12,6	2,76	31,8
74	M	55	2,94	72,1	13,7	210	117	1,61	19,5	3,3	50,1
75	M	31	2,78	68,1	15,2	177	111	2,73	21,1	6,06	58,9
76	F	20	0,98	66,4	7,1	188	83	2,9	14,7	3,81	25,5
77	F	32	2,09	68,2	8,1	182	113	1,74	11,9	3,24	20,1
78	M	27	2,25	69,2	9,3	125	110	2,46	15,2	3,54	40,3
79	F	33	1,96	67,7	10,1	204	100	1,38	13,1	3,07	25,8
80	F	30	1,65	54,3	7	165	83	1,67	17	3,65	39

ABREVIATURAS: CAD – comprimento de átrio direito em diástole; FE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VAD – volume diastólico do átrio direito; VAE – volume diastólico do átrio esquerdo;relação E/A- relação entre a sondas E e A;T desac – tempo de desaceleração; VTIvsvd – integral tempo-velocidade da via de saída do ventrículo direito; VRT – velocidade do fluxo retrógrado pela tricúspide

Tabela 26 – resultados dos testes de caminhada de 6 minutos

				Repouso				6 minutos			
número	**Gênero**	**Idade (anos)**	**Distância**	**SPO2**	**FC**	**PAS**	**PAD**	**SPO2**	**FC**	**PAS**	**PAD**
1	F	43	472	99	72	119	58	90	124	167	65
2	M	28	630	94	97	107	61	95	126	128	80
3	F	36	427	91	71	98	66	79	126	103	63
4	F	37	560	88	57	89	46	82	117	120	64
5	M	29	635	95	71	91	47	85	112	142	60
6	M	38	564	97	82	149	108	95	182	149	110
7	F	30	510	90	77	122	73	86	135	140	110
8	F	44	525	85	69	116	61	79	129	135	71
9	F	25	560	94	68	120	70	90	120	130	65
10	M	41	503	98	79	130	65	94	116	126	70
11	F	20	621	90	94	88	60	88	106	178	54
12	F	24	447	96	86	150	70	85	110	116	59
13	M	45	472	94	73	138	55	79	133	158	65
14	M	39	660	90	61	107	63	87	117	135	71
15	M	24	495	97	77	127	89	96	123	121	84
16	F	23	588	85	80	107	69	62	123	143	73
17	F	21	633	97	88	108	52	96	155	136	94
18	F	43	439	95	99	126	74	91	151	137	97
19	M	37	518	100	72	94	58	98	120	121	71
20	M	32	656	93	73	96	62	92	139	119	91
21	M	20	567	97	109	118	70	95	135	157	98
22	F	26	544	95	72	93	63	93	126	120	80
23	F	38	614	87	64	127	55	85	95	101	61
24	M	21	550	95	100	110	60	89	145	110	78
25	F	65	330	85	90	109	75	83	104	110	68
26	F	43	405	98	83	118	64	97	132	119	82
27	M	19	684	92	78	92	53	88	155	126	64
28	F	22	480	92	65	95	70	82	130	110	70
29	F	21	543	81	82	126	81	80	175	136	91
30	M	23	388	98	99	105	67	98	123	165	72
31	M	45	636	87	86	116	61	85	232	178	93
32	M	22	NC	-	-	-	-	-	-	-	-
33	F	44	478	90	68	109	64	87	148	128	78
34	M	34	588	97	68	105	62	94	119	132	75
35	F	19	615	91	99	126	74	91	151	137	97
36	M	21	602	90	84	101	56	89	125	136	70
37	M	39	411	87	90	113	76	81	118	146	76
38	F	28	544	93	74	81	59	93	98	106	61
39	M	40	418	87	83	106	63	85	118	114	68
40	M	25	622	100	69	133	106	82	136	134	56
41	F	54	450	89	64	102	61	92	130	125	28
42	F	34	518	93	77	125	62	91	109	101	68
43	F	28	úlcera	94	68	130	75	-	-	-	-
44	F	37	540	95	74	84	74	92	127	149	75
45	M	58	135	92	90	109	75	83	104	110	68
46	M	26	405	95	73	117	71	79	164	136	91
47	F	40	588	88	82	126	81	80	175	136	91
48	F	19	487	95	64	102	61	92	130	125	28
49	F	28	510	96	77	125	62	91	109	101	68
50	M	26	594	95	92	108	67	91	124	150	84
51	F	37	úlcera	89	66	110	70	-	-	-	-
52	F	57	396	91	73	117	71	79	164	136	91
53	F	44	NC	-	-	-	-	-	-	-	-
54	F	47	552	96	75	131	67	94	163	154	91
55	F	38	464	97	70	87	45	95	155	149	77
56	M	37	499	93	55	102	65	88	122	101	71
57	M	37	570	88				84			
58	F	36	540	99	87	101	66	91	109	144	70

ABREVIATURAS: FC- freqüência cardíaca; PAD – pressão arterial sistêmica diastólica; PAS- pressão arterial sistêmica sistólica; SPO2 – saturação arterial de oxigênio à oximetria ; Ulcera – não realizado por úlcera, NC não comparecimento

continua

continuação

Tabela 26 – resultados do teste de caminhada de 6 minutos

				Repouso				6 minutos			
número	**Gênero**	**Idade (anos)**	**Distância**	**SPO2**	**FC**	**PAS**	**PAD**	**SPO2**	**FC**	**PAS**	**PAD**
59	F	27	472	93	66	99	65	91	135	130	80
60	M	36	530	85	84	96	61	94	108	100	63
61	F	22	565	92	68	86	48	82		108	64
62	M	29	561	86	66	91	49	93	118	90	40
63	F	39	474	97	83	87	47	89	114	118	71
64	F	42	555	96	70	109	78	95	84	114	86
65	M	30	520	80	76	120	70	81	96	120	70
66	F	23	543	96	72	107	58	91	118	154	82
67	F	32	522	96	68	110	70	96	114	110	70
68	F	24	528	100	84	110	44	86	114	114	67
69	F	27	520	83	73	79	45	98	142	114	72
70	F	28	495	89	84	153	71	77	112	142	72
71	F	37	520	97	76	107	58	91	111	145	80
72	F	42	480	92	88	120	70	97	108	160	90
73	F	42	515	97	67	99	59	90	120	127	74
74	M	55	516	93	63	124	64	98	156	120	69
75	M	31	420	98	63	163	76	90	112	156	80
76	F	20	575	94	87	99	70	96	128	112	76
77	F	32	586	98	85	130	90	83	112	128	89
78	M	27	546	100	62	101	68	97	121	112	75
79	F	33	675	85	59	106	61	97	110	121	91
80	F	30	495	97	91	129	85	90	140	140	62

ABREVIATURAS: FC- freqüência cardíaca; PAD – pressão arterial sistêmica diastólica; PAS- pressão arterial sistêmica sistólica; SPO2 – saturação arterial de oxigênio à oximetria

TABELA 27 – Resultados dos cateterismos de artéria pulmonar

Paciente	idade	gênero	VRT eco	PAPS eco	PAPS	PAPM	PAPD	PAOP	DC	DCi	RVP		RVPi	
	anos		mmHg						L/min	L/min/m^2	Woods	Din.s.cm^{-5}/m^2	Woods	Din.s.cm^{-5}/m^2
5	29	M	2,67	38,5	23	18	8	13	10,4	6,15	0,48	38,4	0,28	22,7
8	44	F	3,01	46	39	26	12	17	7,1	5,73	1,3	104	1,04	83,9
10	41	M	3,37	55,4	58	40	12	18	13,6	7,35	1,6	128	0,86	69,2
18	43	F	2,57	31,5	25	18	6	14	7,3	4,62	0,5	40	0,31	25,3
25	65	F	3,32	54	36	28	12	19	2,3	1,67	3,9	312	2,84	227,2
26	43	F	2,69	33,9	30	15	8	10	10,5	6,36	0,5	40	0,30	24,2
27	19	M	2,97	50,2	30	20	10	15	10	5,99	0,5	40	0,30	24,0
29	21	F	2,88	36,5	28	20	9	14	8,9	5,53	0,67	53,6	0,42	33,3
33	44	F	3,2	55,9	26	18	6	10	3,1	2,11	2,5	200	1,70	136,1
37	39	M	3,09	43	30	21	13	15	6,8	4,04	0,89	71,2	0,52	42,4
41	54	F	2,59	31,8	35	21	8	12	4,5	3,31	2	160	1,47	117,6
45	58	M	4,17	79,5	70	43	30	8	6,79	3,86	5,1	408	2,92	233,6
49	28	F	2,65	42,5	26	20	9	14	8,7	5,15	0,68	54,4	0,40	32,2
50	26	M	2,65	43	31	20	12	17	8,6	4,62	0,93	74,4	0,50	40,0
54	47	F	2,99	50,8	35	25	8	10	7,5	5,03	2	160	1,34	107,4
56	37	M	2,77	51,2	37	25	16	20	8,2	4,88	0,61	48,8	0,36	29,0
60	36	M	3,21	45,7	60	47	5	25	7,5	4,19	1,6	128	0,89	71,5
62	29	M	2,54	35,8	29	20	5	13	10,8	6,97	0,64	51,2	0,41	33,0
65	30	M	2,75	45,2	24	14	5	10	10	5,18	0,14	11,2	0,07	5,8
67	32	F	2,67	43,5	35	22	8	13	5,4	3,60	1,7	136	1,13	90,7
69	27	F	2,86	47,7	30	20	5	15	12,4	7,17	0,4	32	0,23	18,5
70	28	F	2,56	36,21	20	13	10	12	6,8	4,12	0,14	11,2	0,08	6,78
74	55	M	2,94	39,6	25	16	8	12	7	4,24	0,6	48	0,36	29,1
75	31	M	2,78	40,9	28	17	7	15	13,9	6,65	0,14	11,2	0,06	5,4

ABREVIATURAS:F- feminino M- masculinoVRT – velocidade de refluxo da tricúspide; PAP – Pressão arterial pulmonar; S – sistólica; D - diastólica; M - média;PAOP – pressão arterial de oclusão pulmonar, DC – débito cardíaco; DCi - débito cardíaco indexado; RVP – resistência vascular pulmonar; RVPi - resistência vascular pulmonar indexada; mmHg – milímetros de mercúrio

REFERÊNCIAS

Accioly J. Anemia falciforme (apresentação de um caso com infantilismo) *Arq Fac Med Univ Bahia* 1947; 2:169-98

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C et al. Prevention of the first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New Engl J Med* 1998; 339:206-13

Aliyu ZY, Kato GJ, Taylor IV J, Babadoko A, Mamman AI, Gordeuk VR, Gladwin MT. Sickle cell disease and pulmonary hypertension in Africa: a global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Hematol* 2008; 83:63-70

Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *BMJ* 1954;1:290-4

Al-Sukhun S, Aboubakr SE, Girgis RE, Swerdlow PS. Pulmonary hypertension is present in 10-30% of adults patients with sickle cell disease [abstract]. *Blood* 2000;96(S1):9a

Ambrusko SJ, Gunawardena S, Sakara A, Windsor B, Lanford L, Michelson P, Krishnamurt L. Elevation of tricuspid regurgitant jet velocity, a marker for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:907-13

Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-DaSilva M, Rubin LJ, Hunter L, Hunter CJ, Coles W, Nichols J, Avila NA, Sachdev V, Chen CC, Gladwin MT. Hemodynamic and functional assessment of sickle cell disease patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1272-9

Ataga KI, Sood N, De Gent G, Kelly E, Henderson AG, Jones S, Strayhorn D, Lail A, Lieff S, Orringer EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Med* 2004; 117: 665-9

Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, Orringer EP. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* 2006;134: 109-15

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;166:111-7

Aubert JD. Biochemical markers in the management of pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2005;135: 43-9

Azeredo PR. José Martins da Cruz Jobim: sua prioridade na percepção de um distúrbio hematológico hereditário em negros escravos africanos. *Rev Bras.de Pesquisa Méd e Biol* 1978;11: 181-4

Azevedo AP. Anemia drepanocitica. *O Hospital* 1935;7:1181-91

Azevedo AP. Sobre o diagnostico histológico da anemia drepanocytica. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1937;32: 517-20

Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, Holley L, Smith D, Kutlar A. Mortality in sickle cell patients on hydroxiurea therapy. *Blood* 2005;105:545-7

Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;16:40S-7

Barst RJ. Pulmonary hypertension. In Cecil Textbook of Medicine ed by Goldman L, Ausiello D – 22nd ed. Saunders Elsevier Inc; 2004

Betke K, Marti HR, Schlicht I. Estimation of small percentages of fetal hemoglobin. *Nature*;1959;184:1877-8

Billy-Brissac R, Blanchet-Deverly A, Etienne-Julan M, Foucan L. Pulmonary hypertension in an adult sickle cell population in Guadeloupe. *Int J Cardiol* 2008 – epub ahead of print 2008

Bonds DR Three decades of innovation in the management of sickle cell disease : the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. *Blood Reviews* 2005; 19:99-110

Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension – the key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127:1836-43

Bromberg PA. Pulmonary aspects of sickle cell disease. *Arch Int Med* 1973;133:652-7

Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159-65

Bunn HF. Human hemoglobin: sickle hemoglobin and other mutants. In The molecular basis of blood diseases, edited by Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, 3rd ed WB Saunders 2002

Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil [editorial]. *Rev Bras Hematol Hemot* 2007;29:203-6

Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology* 2007; 74-78

Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillete P, Vera JC, Levy OS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *Blood* 1994; 84:643-9

Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:1289-303

Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101:1257-61

Castro O, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19: 881-96

Charache S, Scott JC, Charache P. “Acute chest syndrome” in adults with sickle cell anemia. Microbiology, treatment and prevention. Arch Int Med 1979;139:67-9

Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, Milner PFA, Orringer EP, Phillipe Jr G, Platt OS, Thomas GH. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1992; 79:2255-65

Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *New Engl J Med* 1995; 332:1317-22

Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpantier Y, Brimioulle S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2002; 20:1314-31

Chiang EY, Frenette OS. Sickle Cell Vaso-Occlusion. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19:771-84

Clendennen GW, Lwanda J. David Livingstone and Southern Africa’s first recorded cases of sickle cell anaemia ? *J R Coll Physicians Edinb* 2003;33:21-8

Clini E, Ambrosino N. Nitric oxide and pulmonary circulation. *Med Sci Monit* 2002;8:178-82

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearence from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41

Cokic VP, Beleslin-Cokic BB, Noguchi CT, Schechter AN. Hydroxyurea increases eNOS protein levels throught inhibition of proteasome activity. *Nitric Oxide* 2007;16:371-8

Collins FS, Orringer EP. Pulmonary hypertension and *cor pulmonale* in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med* 1982;73:814-21

Conran N, Oresco-Santos C, Acosta HC, Fattori A, Saad ST, Costa FF. Increased soluble guanilate cyclase activity in the red blood cell of sickle cell patients. *Br J Haematol* 2004;124:547-54

Cooke JP. A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension [editorial]. *Circulation* 2003;108:1420-1

Cook JE, Meyer J. Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic leg ulcer. *Arch Int Med* 1915;16:644

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

Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagian J, Rana S, Gordeuk VR; Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81:858-63

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* 2007;83:19-25

De Ceulaer K, Higgs DR, Weatheral DJ, Hayes RJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Alpha-thalassemia reduces the hemolytic rate in homzygous sickle cell disease. *N Engl J Med* 1983;309:189-90

Derchi G, Forni GL, Formisano F, Capellinni MD, Galanello R, D'Ascola G, Bina P, Magnano C, Lamagna M. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Hematologica* 2005;90:452-8

Diamond HS, Meisel AD, Holden D. The natural history of urate overproduction in sickle cell anemia. *Ann Intern Med* 1979; 90:725-7

Domenighetti G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007;137:331-8

Dresbach M. Elliptical human red corpuscles. *Science* 1904;19:469-70

Dumas JP, Bardou M, Goirand F, Dumas M. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *General Pharmacology* 1999;33:289-97

Durant JR, Cortes FM. Occlusive Pulmonary vascular disease associated with hemoglobin SC disease – a case report. *Am Heart J* 1966;71:100-6

ESC guidelines- Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension - *Eur H Journal* 2004;25:2243-78

Weber RE, Vinogradov SN. Nonvertebrade hemoglobins: functions and molecular adaptations. *Physiol Rev* 2001;81:569-628

Faletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan JR, Pegelow CH, Iyer RV, Miller ST, Hollbrook CT, Kinney TR, Vichinsky TE. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1995;127:685-90

Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hipertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65

Feldman SD, Tauber AI. Sickle cell anemia: reexamining the first “molecular disease”. *Bulletin of the History of Medicine* 1997;71:623-50

Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004;766-85

Fishman A.P. A century of pulmonary hemodynamics. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:109-13

Galiè N, Manes A, Branzi A. Evaluation of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:575-81

Gallagher PG, Benz Jr EJ. The erythrocyte membrane and cytoskeleton: structure, function, and disorders. In The molecular basis of blood diseases, edited by Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, 3rd ed WB Saunders 2002

Gaston MH, Verter JL, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS and the Prophylactic Penicilin Study Group. Prophilaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *New Engl J Med* 1986;314:1593-9

Gaston BM, Hare JM. Hemoglobin and nitric oxide [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:402-3

Gelpi, AP. Sickle cell disease in Saudi Arabs. *Acta Haematol* 1970; 43:89-99

Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell lung anemia. *Am J Cardiol* 1978;42:211-6

Gladwin MT, Shelhamer JH, Ognibene FP, Pease-Fye ME, Nichols JS, Link B, Patel DB, Jankowski MA, Pannell LK, Schechter AN, Rodgers GP. Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Br J Hematol* 2002;116:436-44

Gladwin MT, Schechter AN, Ognibene FP, Coles WA, Reiter CR, Schenke WH, Csako G, Waclawin MA, Panza JA, Canon III RO. Divergent nitric oxide bioavailability in men and women with sickle cell disease. *Circulation* 2003;107:271-8

Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95

Gladwin MT, Sachdev V, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease [letter]. *N Engl J Med* 2004;350:1252

Gottdiener JS, Bednarz J, Deveraux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ. American society of echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials – a report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-119

Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683-95

Hagar RW, Michlitsch JG, Gardner J, Vichinsky EP, Morris CR. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008;140:104-12

Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Human Pathol* 2002;33:1037-43

Hassoun PM, Krishnan JA. Pulmonary hypertension as a risk factor of death in sickle cell patient [letter]. *N Eng J Med* 2004;350:2521-2

Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The lung in sickle cell disease. *Chest* 1982;3:332-7

Hayes RJ, Condon PI, Serjeant GR. Haematological factors associated with proliferative retinopathy in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1981;65:29-35

Haynes Jr J, Baliga BS, Obiako B, Ofori –Acqua S, Pace B. Zileuton induces hemoglobin F synthesis in erythroid progenitors : role of the L-arginine-nitric oxide signaling pathway. *Blood* 2004;103:3945-50

Henderson AB. Sickle cell anemia; clinical study of fifty-four cases. *Am J Med* 1950;9:757-65

Higgs DR, Albridge BE, Lamb J, Clegg JB, Weatherall DJ, Hayes RJ, Grandison Y, Lowrie Y, Mason KP, Serjeant BE, Serjeant GR. The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med* 1982; 306:1441-6

Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Fleming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Inter Med* 1999;130:506-9

Hoover R, Rubin R, Wise G, Warren R. Adhesion of normal and sickle erythrocytes to endothelial monolayer cultures. *Blood* 1979;54:872-6

Hsu LL, Champion HC, Campbell-Lee SA, Bivalacqua TJ, Manci EA, Diwan BA, Schimel DM, Cochard AE, Wang X, Schechter AN, Noguchi CT, Gladwin MT. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability . *Blood* 2007;109:3088-98

Huck,J.G. Sickle cell anemia. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital*.1923;34:335-44

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yalci A, Weltzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynald-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France – results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:1023-30

Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature* 1957;180:326-328

International Commitee for Standardization in Hematology. Recomendations of a system for identifying abnormal hemoglobins. *Blood* 1978;52:1065-8

Itano HA, Neel JV. A new inherited abnormality of human hemoglobin. *Proceedings of Natl Acad Sci* 1950;36:613-7

Jaïs X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Dartevelle P, Simonneau G, Humbert M. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:1031-4

Johnson FL, Look AT, Gockerman J, et al. Bone marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. *New Engl J Med* 1984;311:780-3

Kan YW, Dozy AM. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human ß-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5631-5

Kato GJ, Martyr S, Blackwelder WC, Nichols JS, Coles WA, Hunter LA, Brennan ML, Hazen SL, Gladwin MT. Levels of soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with sickle cell disease are associated with pulmonary hypertension, organ dysfunction, and mortality. *Br J Haematol* 2005;130:943-53

Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor VI J, Morris CR, Nichols JS, Wang X Poljakovic M, Morris Jr SM, Gladwin MT. 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

Kato GJ, Hsieh M, Machado R, Taylor VI J, Little J, Butman JA, Lehky T, Tisdale J, Gladwin MT. Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am J Hematol* 2006;81:503-10

Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47

Kaul DK, Liu XD, Choong S, Belcher JD, Vercellotti GM, Hebbel RP. Anti-inflammatory therapy ameliorates leukocyte adhesion and microvascular flow abnormalities in transgenic sickle mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H293-301

Kessler AD, Scott RB. Congestive heart failure associated with sickle cell anemia. *Med Ann DC* 1964;33:430-2

Kim-Shapiro DB, Schechter NA, Gladwin MT. Unraveling the reations of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:697-705

Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children of sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999;94:1550-4

Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, Wethers DL, Bello JA, Vichinsky EP, Moser FG, Gallagher DM, DeBaun MR, Platt OS, Miller ST. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. *Pediatrics* 1999;103:640-5

Klings ES, Farber HW. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease [letter]. *N Engl J Med* 2004;350:2521

Konotey-Ahulu FID. Sickle cell disease in successive Ghanaian generations for three centuries *in* Konotey-Ahulu FID. *The Sickle Cell Disease Patient* 3rd ed Tetteh-a'domeno company, p 4 e 6,1991

Kountchev J. Circulation [letter]. *Lancet* 2004;364:1856

Krogstad DJ. Malaria in Cecil textbook of Medicine, edited by Lee Goldman, Denis Ausiello – 22nd, 2004

Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versos portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas [editorial]. *Hepatology* 1997;25:1282-4

Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension : results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-10

Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, Rubin LJ. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-6

Kuypers FA. Membrane lipid alterations in hemoglobinopathies. *Hematology* 2007;68-73

Lang R, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka P, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006;7:79-108

Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation* 1954;10:653-62

Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, Martyr S, Taylor JG 6th, Machado RF, Heller T, Castro O, Gladwin MT. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. *Haematologica* 2006;91:1076-83

Machado RF, Martyr S, Kato GJ, Barst RJ, Anthi A,Robinson MR, Hunter L, Coles W, Nichols J, Hunter C, Sachedv V,Castro O, Gladwin MT. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;130:445-53

Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ Taveira-DaSilva, AM, Ballas SK, Blackwelder W, Xu X, Hunter L, Barton B, Waclawiw, M, Castro O, Gladwin MT. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006;296: 310-8

Machado RF, Kyle MA, Martyr S, Barnett C, Macarthur P, Sachdev V, Ernst I, Hunter LA, Coles WA, Nichols JP, Kato GJ, Gladwin MT. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:319-25

Madigan C; Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopaties – part I – Sickle cell disease. *Expert review in molecular medicine* 2005;1-23

Mandisovà E, Niederle P. Influence of load changes on tricuspid inflow. Physiol Res 2007;56:299-305

Mallory, TB. Case records of the Massachusetts - Case 27421. *New Eng J Med* 1941;225:626-30

Manci EA, Culberson DE, Yang Y-M, Gardner TM, Powell R, Haynes Jr J, Arvind KS, Mankad VN. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Hematol* 2003;123:359-65

Margolies, MP. Sickle cell anemia – a composite study and survey. *Medicine* 1951;30:357-443

Marotta CA, Wilson JT, Forget BG, Weissmann SP. Human beta-globin messenger RNA III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *J Biol Chem* 1977;252:5040-51

Mason V.R. Sickle cell anemia. *JAMA* 1922;79:1318-20

McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension – ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004;126:14S-34S

McKarrell TDH, Cohen HW, Billett HH. The older sickle cell patient. *Am J Hematol* 2004;76:101-6

McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29: 575-634

McMahon TJ. Hemoglobin and nitric oxide [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:403

Mendonça JM. Meniscocitemia – sua freqüência no Brasil – primeiros resultados calcados em 1045 pesquisas. *Brasil Médico* 1942;32:382-4

Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH., Enos ES, Wang WC, Weiner CJ, Wethers DL, Smith J, Kinney TR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:83-9

Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, Bellevue R, Koshy M, Moohr JW, Smith J. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991;325:1476-81

Minecci PC, Deans KJ, Zhi H, Yuen PST, Star RA, Banks SM, Schechter AN, Natanson C, Gladwin MT, Solomon SB. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest* 2005;115: 3409-17

Morris CR, Morris SM, Hagar W, Van Wardeman J, Claster S, Kepka-Lenhart D, Machado L, Kuipers FA, Vichinsky EP. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Resp Crit C Med* 2003;168:63-9

Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, Hazen SL, Vichinsky EP, Morris Jr SM, Gladwin MT. Dysregulated argine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005;294:81-90

Morris J, Dunn D, Beckford M, Grandison Y, Mason K, Higgs D, De Ceulaer K, Serjeant B, Serjeant G. The hematology of homozygous sickle cell disease after the age of 40 years. *Br J Haematol* 1991;77:382-5

Moser KM, Shea JG. The relationship between pulmonary infarction, cor pulmonale and the sickle states. *Am J Med* 1957;22:561-79

Mozzarelli A, Hofrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science* 1987;237:500-6

Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6:3051-64

National Institute of Health – Consensus development panel . Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies**.** *JAMA* 1987;258:1205-9

National Institute of Health – National Heart, Lung and Blood Institute. The management of sickle cell disease. *NIH publication* 2002;2-2117

National Institute of Health – National Heart, Lung and Blood Institute. Sickle cell research for treatment and cure. US department of health and human services. *NIH publication* 2002;2-5214

Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001;63:1789-98

Neel JV. The inheritance of sickle cell anemia. *Science* 1949;110:64-6

Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;172: 1072-7

Njaman W, Iesaki T, Iwama Y, Takasaki, Daida H. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary hypertension with connective tissue disease. *Int Heart J* 2007;48:523-32

Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, Steinberg MH. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood* 2005;106: 3264-7

Norman D. Dinosaurs and warm blood *in* Dinosaurs – a very short introduction. Oxford University Express, 2005

Norris SL, Johnson C, Haywood LJ**.** Left ventricular filling pressure in sickle cell anemia. *J Assoc Acad Minor Physic* 1992;3:20-3

Okpala IE. New therapies for sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:975-87

Okpala IE. Leukocyte adhesion and the pathophysiology in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2006;13:40-4

Oppenheimer EH, Esterly JR. Pulmonary changes in sickle cell disease. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:858-9

Organização Mundial da Saúde/World Health Organization (OMS/WHO) – Sickle cell anemia – report by the secretariat – provisional agenda – item 11.4 (04/24/2006)

Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP, Horan J, Hows JM, Klein JP, Pasquini R, Roberts I, Sullivan K, Eapen M, Fersten A. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007;137:479-85

Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949;110:543-8

Pawloski JR. Hemoglobin and nitric oxide [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:403-4

Platt OS, Brambilla BJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *New Eng. J. Med*. 1994;330: 1639-44

Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358:1362-9

Powell WN, Rodarte JG, Neel JV. The occurrence in a family of Sicilian ancestry, the traits for both sickling and thalassemia. *Blood* 1950;5:887

Powars DR, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease:prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988;67:66-76

Powars DR, Chan LS, Schroeder WA. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin Hematol* 1990; 27:360-76

Powars DR, Hiti A, Ramicone E, Johnson E, Chan L. Outcome in Hemoglobin SC disease: a four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors. *Am J Hematol* 2002;70:206-15

Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramiconi E, Johnson C. Outcome of sickle cell disease – a 4 decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005;84:363-76

Qureshi N, Joyce JJ, Qi N, Chang R-J. Right ventricular abnormalities in sickle cell anemia: evidence of a progressive increase in pulmonary ventricular resistance. *J Pediatr* 2006;149:23-7

Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease – pathophysiology and treatment. *Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:346-76

Rigatto M. Circulação pulmonary (normal e patológica). In: Krieger EM. Fisiologia cardiovascular. Editado pelo departamento de fisiologia cardiovascular e respiratória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Fundo editorial Bik-Procienx, pag 199-222,1976.

Rivera A. Reduced sickle erythrocyte dehydration in vivo by endothelin-1 receptor antagonists. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:960-6

Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-62

Rubin LJ. Approach to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Chest* 1989;96:659-64

Rubler S, Fleischer RA. Sickle cell states and cardiomiopathy. Sudden death due to pulmonary thrombosis and infarction. *Am J Cardiol* 1967;19:867-73

Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361: 1533-44

Russel MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, Schwartz E. Effect of transfusion therapy on artheriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984;63:162-9

Roy SB, Bathia ML, Mathur VS, Virmani S. Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation* 1963;28:346-56

Sachedv V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, Peter MS, Coles WA, Rosing DR, Blackwelder WC, Castro O, Kato GJ, Gladwin MT. Diastolic dysfunction is na independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *JACC* 2007;49:472-9

Samuel RE, Salmon ED, Briehl RW. Nucleation and growth of fibres and gel formation in sickle cell hemoglobin. *Nature* 1990;345:833-5

Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nakanishi N, Kunieda T. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. *Resp Med* 2004;99:329-36

Savitt TL, Goldberg MF. Herrick's 1910 case report of sickle cell anemia – The rest of the story. *JAMA* 1989;261:266-71

Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 2003;348:1483-5

Schechter AN, Gladwin MT Hemoglobin and nitric oxide [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:404-5

Sebastiani P, Nolan VG, Baldwin CT, Abad-Grau MM, Wang L, Adewoye AH, McMahon LC, Farrer LA, Taylor JG, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease – short title: modeling sickle cell disease severity. *Blood* 2007;110:2727-35

Serjeant GR. Cardiovascular system. In *Sickle Cell Disease* 3rd ed, Oxford University press,1992, Oxford

Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001;112:3-18

Shah KB, Rao TLK, Laughlin S, El-Etr AA. A review of pulmonary artery cathetherization in 6245 patients. *Anesthesiology* 1984;60:271-5

Shet AS, Aras O, Gupta K, Hass MJ, Rausch DJ, Saba N, Koopmeiners L, Key NS, Hebbel RP. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood,* 2003;102:2678-83

Sugihara K, Sugihara T, Mohandas N, Hebbel RP. Thrombospondin mediates adherence of CD36+ sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood* 1992;80:2634

Silvestroni E, Bianco I. Genetic aspects of sickle cell anemia and microdrepanocitic disease. *Blood* 1952;7:429-35

Simak J, Gelderman MP. Cell membrane microparticules in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Transf Med Rev* 2006;20:1-26

Singel DJ. Hemoglobin and nitric oxide [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:404

Souza R, Martins BCS, Jardim C, Cortopassi S, Fernandes CJC, Sandoval J. Effect of sitaxsentan treatment on quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Prat* 2007;61:153-6

Stamler JS. Hemoglobin and nitric oxide [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:402

Steinberg B. Sickle cell anemia. *Arch of Path Lab Med* 1930;9:876-97

Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Saunthararajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia; risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289:1641-51

Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anemia. *Br J Haematol* 2005; 129:465-81

Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. *Lancet* 2004;364:1343-60

Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol* 1994;74:626-8

Sydenstricker VP; Mulherin WA; Houseal RW. Sickle cell anemia. Report of two cases in children, with necropsy in one case. *Am J Dis Child* 1923;26:132-54

Vekilov PG. Sickle cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle cell anaemia? *Br J Haematol* 2007;139:173-84

Vermylen C, Cornu G, Fester A et al. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplantation* 1998;21:1-6

Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr LD, Earles NA, Black D, Koshi M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease*. New Engl J Med* 1995:333:206-13

Vichinski EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease [editorial]. *N Engl J Med* 2004;350:857-9

Voskaridou E, Tsetsos G, Tsoutsias A, Spyropoulou E, Christoulas D, Terpos E. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell/β thalassemia: incidence and correlation with serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations . *Haematologica* 2007;92:738-43

Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfusion Medicine* 2005;15:1-11

Washburn RE*.* Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Virginia M Semi-Month* 1911;15:490

Watson J, Stahman AW, Bilello FP. The significance of the paucity of sickle cell in newborn Negro infants. *Am J Med Sci* 1948; 215:419-23

Weitzenblum E, Chaouat A. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required ? [editorial] . *Eur Resp J* 2001;18:251-3

White JG. Ultraestructural features of erythrocyte and hemoglobin sickling. *Arch Int Med* 1974;133:545-62

Wierenga KJJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle cell disease in Jamaica: a clinic based population study. *Lancet* 2001;357:680-3

Williams VL. Pathways to innovation – a history of the first effective treatment for sickle cell anemia. *Perspectives in Biology and Medicine* 2004;47:552-63

Wintrobe MM. The cardiovascular system in anemia – with a note on the particular abnormalities in sickle cell anemia. *Blood* 1946;1:121-8

Wood SC, Lenfant C. Phylogeny of the gas-exchange system: red cell function. In: Fishman AP, Farhi LE, Tenney SM, Geiger SR. The respiratory system (section 3 – the respiratory system). Baltimore: Waverly press; 1987. p 131-46. (*Handbook of*

physiology – a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts, v.4 – Gas exchange)

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

Yung GL, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Moser KM. Successful pulmonary thromboendoarterectomy in two patients with sickle cell disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1690-3

Zoghbi WA, Enriques-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Krafy CD, Levine RA, Nyhoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weismann NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiog* 2003;16:777-802

APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:..... .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ? F ?
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ? F ?
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **"Diagnóstico de hipertensão pulmonar em indivíduos adultos com doença falciforme"**

2. PESQUISADOR: Prof Dra Sandra Fátima Menosi Gualandro

CARGO/FUNÇÃO: médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 26354

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Hematologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ? RISCO MÍNIMO ? RISCO MÉDIO X

RISCO BAIXO ? RISCO MAIOR ?

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 01.09.2007 até 01.07.2008

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa:

Pessoas com doença falciforme podem apresentar alterações em vários orgãos, entre eles os pulmões. As alterações dos pulmões podem causar aumento da artéria pulmonar e alterações do seu coração. Não sabemos qual o número de pessoas com doença falciforme que tem esta complicação em nosso ambulatório. Estamos convidando você para participar deste estudo para identificar as pessoas que possuem este problema e quais alterações isto causa em seus exames, em sua doença e na sua vida.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Medir a pressão da artéria pulmonar não é tão simples como medir a pressão arterial que você conhece.Para estimar esta pressão utilizamos uma medida indireta obtida através do ecocardiograma, um exame de ultrassonografia do coração, que não tem perigo algum ao ser realizado. Se o exame de ecocardiografia mostrar aumento da pressão da artéria pulmonar é indicada a medida direta da pressão da artéria pulmonar. Esta medida é feita por um exame chamado cateterismo da artéria pulmonar, que é o único que pode fazer este diagnóstico e é capaz de ajudar a diferenciar problemas da artéria pulmonar de problemas do seu coração. O cateterismo é feito através da colocação de um tubo fino em uma veia do seu braço, perna ou pescoço chegando até a artéria pulmonar. É um exame feito de rotina em nosso hospital e você poderá voltar para casa no mesmo dia. Somente as pessoas que apresentarem o ecocardiograma (ultrassonografia do coração) com aumento da pressão da artéria pulmonar é que farão este exame. Além disso colheremos 20 ml de sangue (equivalentes a 2 colheres de sopa) para realizar exames iguais aos que você faz periodicamente (hemograma, contagem de reticulócitos, eletroforese de hemoglobina, bilirrubinas, DHL, ácido úrico, haptoglobina, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase, proteína C reativa, proteína amilóide sérica, dosagem de colesterol, peptídeo natriurético atrial, ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro e ferritina), medida de saturação de oxigênio (através do oxímetro – aparelho colocado no dedo de sua mão, que mede a quantidade de oxigênio no sangue), radiografia de tórax, eletrocardiograma, uma caminhada de seis minutos, um questionário (uma série de perguntas sobre a sua qualidade de vida) e revisão do seu prontuário.

3 . desconfortos e riscos esperados:

Os desconfortos e riscos esperados com a realização dos exames de sangue são os relacionados à picada para colher sangue de sua veia , podendo ocorrer dor e mancha roxa no local. O cateterismo necessita ser feito no hospital e será realizado pelo grupo de hipertensão pulmonar do serviço de pneumologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os desconfortos e riscos associados a este procedimento incluem necessidade eventual de raspar os pelos da região escolhida para colocar o tubo e sangramento no local da picada. Além disso existe um risco muito pequeno de outras complicações como posição errada do cateter, infecção local, alterações do ritmo do coração, pequenos rasgos na artéria pulmonar e muito raramente morte.

4. benefícios que poderão ser obtidos:

O maior benefício é descobrir se você tem hipertensão pulmonar. Esta complicação pode alterar sua qualidade e quantidade de vida. Ao diagnosticarmos corretamente a doença seremos capazes de tratá-lo de uma forma melhor. Além disso saberemos qual o número de pessoas em nosso ambulatório que tem o mesmo problema e tentaremos encontrar pontos em comum entre você e estas outras pessoas. Ao conhecer mais a doença falciforme e suas complicações seremos capazes de tratar melhor dos pacientes .

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:
Até o momento não há procedimentos alternativos para o diagnóstico de hipertensão pulmonar. O cateterismo da artéria pulmonar deveria ser efetuado mesmo se você não estivesse participando deste estudo e descobrisse aumento da pressão da artéria pulmonar em um ecocardiograma de rotina.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA :

Asseguramos integralmente que o senhor terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à esta pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

Você terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência que você tem recebido nesta instituição.

Garantimos que será mantida a confidencialidade, o sigilo e a privacidade.

Garantimos que você terá a disponibilidade de assistência no serviço de hematologia e pneumologia do HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Não há apólice de seguro para indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr Guilherme Henrique Hencklain Fonseca 3061-5544 – ramal 206 / 9609-2005

Prof Dr Rogério de Souza - 9124-5924

_____

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

_____

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)