



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

ITANA VIRGINIA PATRICIO FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR AVALIADA AO
ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

ITANA VIRGINIA PATRICIO FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR AVALIADA AO
ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Flávia Ribeiro do Prado Valladares

SALVADOR - BA

2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Hamilton e Cristina, pelo apoio, conselhos e suporte emocional, sem os quais seria impossível a realização desse trabalho.

Aos meus amigos, em especial à minha dupla, Clara, e ao meu quarteto, Hanna, Sibeles e Everton pela parceria e companheirismo.

À minha orientadora, Dra. Flávia Valladares, e à minha professora, Dra. Maria de Lourdes pela prestatividade e disponibilidade durante todo o processo de elaboração do trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A hipertensão pulmonar é um desfecho cardiovascular de alta prevalência nos pacientes com doença falciforme, dos quais aproximadamente 20% apresentam quadro leve ou limítrofe, e 10% manifestam sintomatologia de moderada a grave. O diagnóstico definitivo da Hipertensão Pulmonar é feito através do cateterismo direito, entretanto o ecocardiograma transtorácico pode indicar, precocemente, a presença dessa complicação. **Objetivo:** Descrever, por meio de uma revisão sistemática, a prevalência de Hipertensão Pulmonar, ao ecocardiograma transtorácico, em indivíduos com doença falciforme, bem como as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com essa complicação. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que avaliou artigos das bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS e Medline) e Embase/Elsevier. Foram incluídos os artigos observacionais que avaliaram o desfecho Hipertensão Pulmonar em pacientes adultos com doença falciforme, com base nos valores da Velocidade de Regurgitação Tricúspide no ecocardiograma transtorácico. A qualidade metodológica dos artigos foi analisada com base nos critérios do checklist STROBE. **Resultados:** As buscas nas bases de dados resultaram em um total de 525 artigos. Foram incluídos 5 estudos, realizados em 5 países diferentes, entre os anos de 2018 e 2021. No total, 742 pacientes, com uma média de idade de 19,0 a 33,0 anos, foram avaliados. A prevalência relatada de Hipertensão Pulmonar variou de 6,0 a 40,9%. As principais alterações clínico-laboratoriais encontradas nos indivíduos com a complicação foram o aumento da troponina e do NT pro-BNP, que apresentaram correlação positiva com o aumento da Velocidade de Regurgitação Tricúspide. **Conclusão:** A maioria dos estudos estimou uma alta prevalência de Hipertensão Pulmonar, sendo possível observar ainda uma correlação positiva entre a presença da complicação e o aumento de nos valores das troponinas e do NT pro-BNP. **Registro:** O estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO : CRD42023368138)

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar, Doença Falciforme, Ecocardiograma Trastorácico, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary hypertension is a common cardiovascular complication in patients with sickle cell disease, 20% of whom develop mild symptoms and 10% present with moderate to severe form. Right heart catheterization is the gold standard exam to diagnose the outcome, however transthoracic echocardiogram can detect the complication at an early stage. **Objective:** To describe, through a systematic review, the prevalence of pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease, based on an echocardiographic evaluation, as well as the clinical and laboratory characteristics of individuals with the complication. **Methods:** A systematic review was performed based on articles from Pubmed, Virtual Health Library (LILACS and Medline), and Embase/Elsevier databases. Observational studies that estimated the presence of pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease, based on Tricuspid Regurgitation Velocity on transthoracic echocardiogram, were included. Methodological quality of studies was assessed based on the STROBE checklist. **Results:** Five hundred and twenty five articles were identified. Five studies conducted from 2018 to 2021, in 5 different countries, were included. A total of 742 patients with a mean age of 19.0 to 33.0 years were evaluated. The prevalence of pulmonary hypertension ranged from 6.0 to 40.9%. A positive correlation was also observed between the increase in both troponin and NT pro-BNP levels and the increase in Tricuspid Regurgitation Velocity. **Conclusion:** Overall, the studies reported a high prevalence of pulmonary hypertension in sickle cell patients based on echocardiographic evaluation, as well as a correlation between the complication and the increase in NT pro-BNP and troponin concentrations. **Register:** The study was registered on the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO : CRD42023368138)

Keywords: Pulmonary Hypertension, Sickle Cell Disease, Transthoracic Echocardiogram, Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de busca	19
--------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pontuação de qualidade dos artigos com base no checklist STROBE.....	20
Tabela 2 - Características gerais dos estudos	21
Tabela 3 - Características gerais dos pacientes avaliados	21
Tabela 4 - Prevalência e achados clínicos e laboratoriais nos pacientes falciformes com Hipertensão Pulmonar.....	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
	2.1 Objetivo Principal	10
	2.2 Objetivo Secundário	10
3	REFERENCIAL TEÓRICO	11
	3.1 Caracterização e epidemiologia das síndromes falciformes	11
	3.2 Fisiopatologia das doenças falciformes	12
	3.3 Doenças falciformes e as cardiopatias	12
	3.4 Fisiopatologia da hipertensão pulmonar	13
	3.5 Alterações morfofuncionais na hipertensão pulmonar	14
4	METODOLOGIA	16
	4.1 Desenho do estudo/PICO	16
	4.2 Fontes de dados.....	16
	4.3 Critérios de elegibilidade	16
	4.4 Estratégias de busca	16
	4.5 Método de extração de dados.....	17
	4.6 Variáveis do estudo.....	17
	4.7 Avaliação da qualidade metodológica	17
	4.8 Plano de análise de dados	17
	4.9 Aspectos éticos	18
5	RESULTADOS	19
6	DISCUSSÃO	25
7	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

As síndromes falciformes são um conjunto de alterações genéticas que predis põem à deformação estrutural dos eritrócitos que, quando em estado desoxigenado, passam a apresentar aspecto de foice. O padrão da herança é autossômico recessivo, podendo o indivíduo apresentar o gene para a hemoglobina S tanto em homozigose (SS), quanto em heterozigose com outras variantes (SC, SD), ou ainda em interação com a talassemia β (S β). O termo anemia falciforme (AF), entretanto, é reservado para os indivíduos cuja mutação se apresenta em homozigose, nos quais as manifestações clínicas são mais expressivas.¹ Aproximadamente 5% da população mundial é portadora de genes determinantes de hemoglobinopatias, com destaque para a anemia falciforme que, no Brasil, é a doença hereditária mais prevalente.^{2,3} Estima-se que, no país, a cada ano, nasçam, em média, 3000 crianças com a doença e 200.000 com o traço falciforme (HbSA). A maior parte da população acometida é proveniente do estado da Bahia, sendo a maioria dos indivíduos de origem afrodescendente.⁴

A hipertensão pulmonar (HP) é um desfecho de alta prevalência nos pacientes com doença falciforme. Dentre esse grupo, aproximadamente 20% dos indivíduos apresentam quadro leve ou limítrofe dessa complicação, e 10% manifestam sintomatologia de moderada a grave.¹ Portadores de HP são classificados em 5 subgrupos, de acordo com a etiologia, que pode ser decorrente de hipertensão arterial pulmonar (grupo 1), doença cardíaca esquerda (grupo 2), doença pulmonar crônica (grupo 3), hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (grupo 4), ou de causas multifatoriais ou mecanismos não esclarecidos (grupo 5), no qual se enquadra a HP com origem na doença falciforme.^{5,6}

Os mecanismos que contribuem para a ocorrência de HP no paciente falciforme são multifatoriais. Evidências demonstram que os eventos hemolíticos, característicos da anemia falciforme, reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), um importante vasodilatador, favorecendo a ocorrência dos episódios vaso-oclusivos, que potencializam o aumento da pressão pré-capilar pulmonar.^{7,1} Outras complicações como o tromboembolismo e a hipóxia prolongada também gerariam repercussões semelhantes. Além disso, os mecanismos compensatórios da anemia levam a um hiperdinamismo circulatório, que frequentemente compromete a função diastólica do ventrículo esquerdo, resultando no aumento do padrão vascular pulmonar e, conseqüentemente, da resistência pós-capilar, contribuindo para o desfecho.^{1,7}

O diagnóstico definitivo da Hipertensão Pulmonar é feito através do cateterismo direito. Entretanto, em muitos casos, pode-se considerar a utilização do ecocardiograma transtorácico, que pode indicar, precocemente, a presença dessa alteração cardiovascular.⁸ Apesar disso, ainda há escassez de evidências mais sistematizadas relacionadas ao papel desse exame e o seu grau de acurácia no diagnóstico da doença nessa população. Dessa forma, estudos mais específicos poderiam contribuir para detecção precoce dessa complicação, facilitando o manejo e possibilitando um melhor prognóstico para esses pacientes. Assim, visando contribuir para o melhor esclarecimento do papel do ecocardiograma na triagem precoce das cardiopatias na população falciforme, o presente estudo tem como objetivo descrever a prevalência, observada na literatura, da Hipertensão Pulmonar, detectada a partir do ecocardiograma transtorácico, nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Descrever a prevalência de Hipertensão Pulmonar, ao ecocardiograma transtorácico, em indivíduos com doença falciforme, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

2.2 Objetivo Secundário

Descrever as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Hipertensão Pulmonar, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Caracterização e epidemiologia das síndromes falciformes

As síndromes falciformes constituem um grupo de condições genéticas que afetam o formato da hemácia, as quais em situações de baixa pressão de oxigênio, apresentam predisposição a alterar sua estrutura original. ¹ A fisiopatologia da herança tem sua base em uma alteração genética na região do DNA codificadora da proteína valina, presente na estrutura da cadeia beta da hemoglobina (HbA) do eritrócito de indivíduos não falcêmicos. Na presença da mutação, ocorre, durante o processo de transcrição, a substituição da base nitrogenada timina por adenina, levando à produção do ácido glutâmico, altamente polar, em lugar da valina, apolar. Essa troca gera a deformação da hemoglobina, que adquire conformação característica (HbS), resultando também na mudança do formato da hemácia, que passa a se assemelhar a uma foice. ⁹

A herança genética do indivíduo determina a apresentação fenotípica das suas hemácias. No conjunto das doenças falciformes, estão inclusos os genótipos que frequentemente determinam a ocorrência de repercussões clínicas, a exemplo da anemia falciforme, na qual a mutação ocorre em homozigose (HbSS) e, nesse caso, a hemoglobina S é produzida de maneira exclusiva. As demais doenças falciformes englobam os casos em que a apresentação da HbS se dá em heterozigose com outras alterações genéticas estruturais na hemoglobina, como a β talassemia (HbS β), e as hemoglobinopatias SC (HbSC) e SD (HbSD). A presença do traço falciforme condiciona a apresentação da mutação em apenas metade da sua cadeia genética (HbSA), acarretando a produção da hemoglobina HbS em conjunto com a HbA. Nesse caso, os pacientes não costumam apresentar grandes manifestações clínicas, razão pela qual o traço falciforme é enquadrado apenas no grupo das síndromes e não das doenças falciformes. ¹

A anemia falciforme é a doença genética mais prevalente no Brasil e, dentre os estados, a Bahia apresenta a maior incidência de casos, com uma média de 1 registro a cada 650 nascidos vivos. ^{3,4} No ano de 2019, 665 novos casos foram notificados na Unidade Federativa, 42% somente na cidade de Salvador. No mesmo ano, o estado também apresentou a maior mortalidade entre indivíduos com transtorno falciforme, com uma média de 17% das ocorrências nacionais. ¹⁰ Em relação às novas notificações na Bahia, 69,7% eram referentes a indivíduos pretos e pardos, que também apresentaram a maior mortalidade entre a população falciforme do estado, com uma média de 93%. ^{10,11}

3.2 Fisiopatologia das doenças falciformes

No indivíduo com anemia falciforme, a hemoglobina, em situações de pouca oferta de oxigênio (em especial regiões de microcirculação), sofre mudanças conformacionais que favorecem a exteriorização de regiões apolares da molécula, e sua interação com outras regiões de características lipofílicas. Esse fenômeno se assemelha a um processo de polimerização, e promove aumento da rigidez da hemácia e diminuição da sua capacidade de deformação, de modo que os eritrócitos passam a apresentar formato de foice.^{9,12} As alterações na membrana celular da hemácia também favorecem a sua desidratação e alteram a sua interação com as demais células sanguíneas, diminuindo o tempo de vida dos eritrócitos e, conseqüentemente, levando à hemólise.¹² A alta taxa de destruição das hemácias é um fator preponderante para a ocorrência de episódios vaso-oclusivos, pois interfere diretamente na redução biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), substância com grande papel vasodilatador. Isso ocorre, pois a hemoglobina livre, resultante desse processo, participa da reação de transformação do NO em nitrato. Além disso, a hemólise promove ainda a liberação de diversas enzimas presentes nos eritrócitos, como a arginase 1, que cataboliza a arginina, responsável pela síntese de NO. Dessa forma, tanto o aumento no consumo desse óxido, quanto a redução da sua síntese, contribuem para a diminuição da sua concentração sérica, favorecendo a ocorrência de vasoconstrição.¹³ Outros fatores também contribuem para a ocorrência de vaso-oclusão, como o aumento da adesão da HbS ao endotélio, o estresse oxidativo resultante da isquemia tecidual, bem como o aumento da viscosidade sanguínea resultante da hemólise.^{1,12}

3.3 Doenças falciformes e as cardiopatias

As repercussões cardiopulmonares representam a principal causa de morte nos indivíduos com DF e têm sua base fundamentalmente no remodelamento adaptativo do coração.¹⁴ A situação de anemia promove um aumento compensatório do débito cardíaco, com grande participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que contribui para a elevação do volume plasmático. Como consequência, o aumento do débito cardíaco gera uma sobrecarga do ventrículo esquerdo, levando, de maneira desproporcional, à sua dilatação e, eventualmente, à sua hipertrofia, que resultam em disfunção ventricular. Além disso, lesões no miocárdio também são frequentes, em decorrência dos processos vaso-oclusivos que geram isquemia crônica e assim promovem a ocorrência de fibrose e infarto tecidual de maneira focal.^{13,14}

3.4 Fisiopatologia da hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é um desfecho cardiopulmonar de grande relevância em portadores de doença falciforme. Por definição, entende-se por hipertensão pulmonar a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) igual ou maior a 20 mmHg, em repouso, detectado a partir do cateterismo direito. Analisando o padrão hemodinâmico, a HP pode ser dividida em pré-capilar (arterial), quando a resistência vascular pulmonar (RVP) é maior ou igual a 3 unidades Wood (UW) e a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) menor ou igual a 15 mmHg; pós capilar (venosa), quando a POAP é maior que 15mmHg e RVP menor que 3 UW; ou mista, com POAP maior que 15mmHg e RVP maior ou igual a 3 UW.⁵ De acordo com a etiologia e características da doença, os pacientes podem ainda ser classificados em 5 diferentes grupos. Os grupos 1, 3 e 4 apresentam HP com característica pré-capilar, sendo que no primeiro estão inclusos aqueles com HP de origem arterial, no terceiro aqueles com doença pulmonar crônica, que apresentam alterações do parênquima pulmonar associado a hipóxia tecidual, e no quarto os portadores de hipertensão pulmonar com origem em eventos tromboembólicos crônicos.^{5,15} No grupo 2, enquadram-se aqueles com origem na doença cardíaca esquerda, com aumento de veias e capilares pulmonares, podendo apresentar características de HP pré ou pós capilar.^{5,7}

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento de HP no paciente falciforme são multifatoriais e ainda pouco esclarecidos, o que leva esses indivíduos a serem enquadrados em um quinto grupo, mais especificamente no subgrupo 5.1, cuja patologia é decorrente de anemias hemolíticas crônicas.⁵ O déficit de óxido nítrico, característico da anemia falciforme, é um dos principais causadores de processos vaso oclusivos, e tem grande papel no processo adaptativo cardiovascular¹³, embora o aumento do débito cardíaco possa ser maior determinante para a ocorrência da HP do que o aumento da resistência pulmonar.¹⁶ De maneira geral, os indivíduos do grupo 5 costumam apresentar HP com características mistas, podendo manifestar padrões de hipertensão pulmonar tanto pré quanto pós capilar, além de peculiaridades em comparação aos demais grupos, como uma menor resistência da vasculatura e pressão pulmonares, associados a um maior débito cardíaco (em comparação com o grupo 1).¹⁴

Alguns fatores de risco específicos parecem estar associados ao desenvolvimento da HP em pacientes de maneira geral, como disfunção ventricular esquerda (sistólica ou diastólica), doença renal ou hepática, hipertensão arterial sistêmica e tromboembolismo.¹³ Pacientes obesos também aparentam apresentar maior predisposição para o aumento da pressão pulmonar.¹⁵ Em indivíduos com DF, outros fatores podem contribuir para esse desfecho, como a presença de

esplenectomia cirúrgica ou funcional ou ainda fibrose pulmonar.¹³ A idade superior a 32 anos foi também associada a uma maior prevalência de HP em pacientes com a hemoglobinopatia, conforme observado em um estudo brasileiro.¹⁷ De maneira crônica, a HP pode favorecer a ocorrência de processos adaptativos, que promovem a hipertrofia concêntrica do cardiomiócito, concomitantemente ao incremento da contratilidade, da pressão sistólica e do volume diastólico final do ventrículo direito, de modo a compensar o aumento da elastância pulmonar. Entretanto, em estágios mais avançados, ocorre má adaptação, com hipertrofia excêntrica e dilatação valvar, gerando regurgitação na tricúspide e comprometendo a sístole do ventrículo direito (VD), de maneira que não é mais possível compensar a pressão pulmonar aumentada, constituindo insuficiência cardíaca direita.^{18,15}

3.5 Alterações morfofuncionais na hipertensão pulmonar

Na prática, é possível detectar diversas alterações estruturais, indicativas de hipertensão pulmonar, a partir do ecocardiograma transtorácico. A principal variável analisada é a PMAP, que se maior ou igual a 20 é determinante para o diagnóstico de HP. Além disso, a avaliação da RVP foi proposta no 6º Simpósio de Hipertensão Pulmonar, em 2018, e desde então passou a ser também utilizada para a determinação do padrão hemodinâmico da HP, pois, quando aumentada, é forte indicativo de HP com característica pré-capilar.^{5,19}

O aumento na Velocidade de Regurgitação Tricúspide (VRT) no ecocardiograma sugere alterações nas características hemodinâmicas da artéria pulmonar, sendo um dado frequentemente utilizado para prever a probabilidade de ocorrência de HP nos pacientes, pois determina, indiretamente, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). A presença de uma VRT maior que 3,4m/s ou entre 2,9 e 3,4, na presença de outros sinais ecocardiográficos, indica uma alta probabilidade de Hipertensão Pulmonar. Valores menores que 2,8, com achados ecocardiográficos, ou entre 2,9 e 3,4 sem outros sinais ao exame indicam uma probabilidade intermediária. Valores iguais ou inferiores a 2,8, por sua vez, sugerem uma baixa probabilidade da doença.^{20,21}

Outro achado importante na avaliação do paciente é o aumento no tempo de aceleração pulmonar (TAP), determinado a partir do fluxo de saída do ventrículo direito, sendo um marcador importante da elevação da pressão da artéria pulmonar. É possível observar ainda, nesses pacientes, um achatamento do septo intraventricular, durante a sístole ou diástole, em decorrência do aumento da pressão no ventrículo direito. Outras variáveis podem indicar presença de disfunção sistólica do ventrículo direito, como a velocidade da onda S menor que

9,5, TAPSE (*tricuspid anular plane systolic excursion*) menor que 1,7cm e fração de encurtamento (FAC) menor que 35%.¹⁹ Alguns marcadores podem sugerir também HP secundária à doença cardíaca esquerda, como a dilatação do ventrículo esquerdo e redução na sua fração de ejeção, que indicam disfunção sistólica; ou dilatação do átrio esquerdo, hipertrofia do ventrículo esquerdo e relação E/e' maior que 10, indicativos de disfunção diastólica esquerda.¹⁹

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo/PICO

Trata-se de uma revisão sistemática, registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO : CRD42023368138) e estruturada com base nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²². A estratégia PICO consistiu em:

P: doença falciforme

I: ecocardiograma

C: não se aplica

O: hipertensão pulmonar

4.2 Fontes de dados

Para a seleção dos artigos, foram consultadas as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS e Medline) e Embase/Elsevier.

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos os artigos observacionais do tipo coorte, caso-controle e transversais que avaliaram o desfecho Hipertensão Pulmonar, a partir do ecocardiograma transtorácico, em pacientes adultos com doença falciforme. Foram excluídos aqueles que não realizaram ecocardiograma nos pacientes, ou que não avaliaram a presença de hipertensão pulmonar a partir da Velocidade de Regurgitação Tricúspide (VRT) no ecocardiograma, ou que não disponibilizaram dados relativos à prevalência dessa complicação nos indivíduos. Além disso, os artigos que avaliaram exclusivamente pacientes pediátricos também foram excluídos.

4.4 Estratégias de busca

Foram consultadas as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS e Medline) e Embase/Elsevier. Os descritores utilizados para a busca de artigos, com base no Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram "Sickle Cell Anemias", "Hemoglobin S Disease", "Hemoglobin S Diseases", "Sickle Cell Anemia", "Sickle Cell Disorders", "Sickle Cell Disorder", "HbS Disease", "Sickle Cell Disease", "Sickle Cell Diseases" e "Pulmonary Hypertension".

A seguinte estratégia de busca, realizada em 11/10/2022, foi utilizada na base de dados Pubmed: (((((((("Sickle Cell Anemia"[Title/Abstract]) OR ("Sickle Cell Anemias"[Title/Abstract])) OR

("Hemoglobin S Disease"[Title/Abstract]) OR ("Hemoglobin S Diseases"[Title/Abstract]) OR ("Sickle Cell Disorder"[Title/Abstract]) OR ("Sickle Cell Disorders"[Title/Abstract]) OR ("HbS Disease"[Title/Abstract]) OR ("Sickle Cell Disease"[Title/Abstract]) OR ("Sickle Cell Disease"[Title/Abstract]) AND ("Pulmonary Hypertension"[Title/Abstract]). Para limitar a busca, os filtros “inglês” e “português” (para idioma) e “nos últimos 5 anos” (para data de publicação) foram ativados.

4.5 Método de extração de dados

Após consulta nos bancos de dados, a análise inicial dos artigos foi realizada a partir do título e resumo, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Na ausência de resumo, ou caso o resumo não fornecesse informações suficientes para avaliar os critérios de elegibilidade, o artigo foi lido na íntegra. A busca manual foi realizada seguindo os mesmos critérios. Os artigos inicialmente selecionados foram lidos em sua totalidade e novamente avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade, de modo que os artigos excluídos nessa etapa tiveram os motivos de exclusão registrados. Posteriormente, os artigos foram avaliados em relação à qualidade metodológica. Todo o processo foi realizado por dois revisores de maneira independente, e em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado.

4.6 Variáveis do estudo

Os dados extraídos dos artigos foram título autor, ano de publicação, revista de publicação, país, tipo de estudo, objetivos, critérios de inclusão e exclusão, tamanho da amostra, idade média dos participantes, sexo, genótipo da doença falciforme, doenças associadas, dados ecocardiográficos, clínicos e laboratoriais.

4.7 Avaliação da qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos e do risco de viés, foi utilizado checklist do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)²³ para estudos observacionais. Para cada um dos 22 itens analisados, foi atribuída a pontuação 0 ou 1, resultando em uma pontuação final de 0 a 22 pontos para cada artigo. Os artigos com pontuação inferior à 18 (80%) não foram utilizados na revisão.

4.8 Plano de análise de dados

Os dados relevantes dos artigos foram extraídos e posteriormente computados e tabelados a partir do Microsoft Excel.

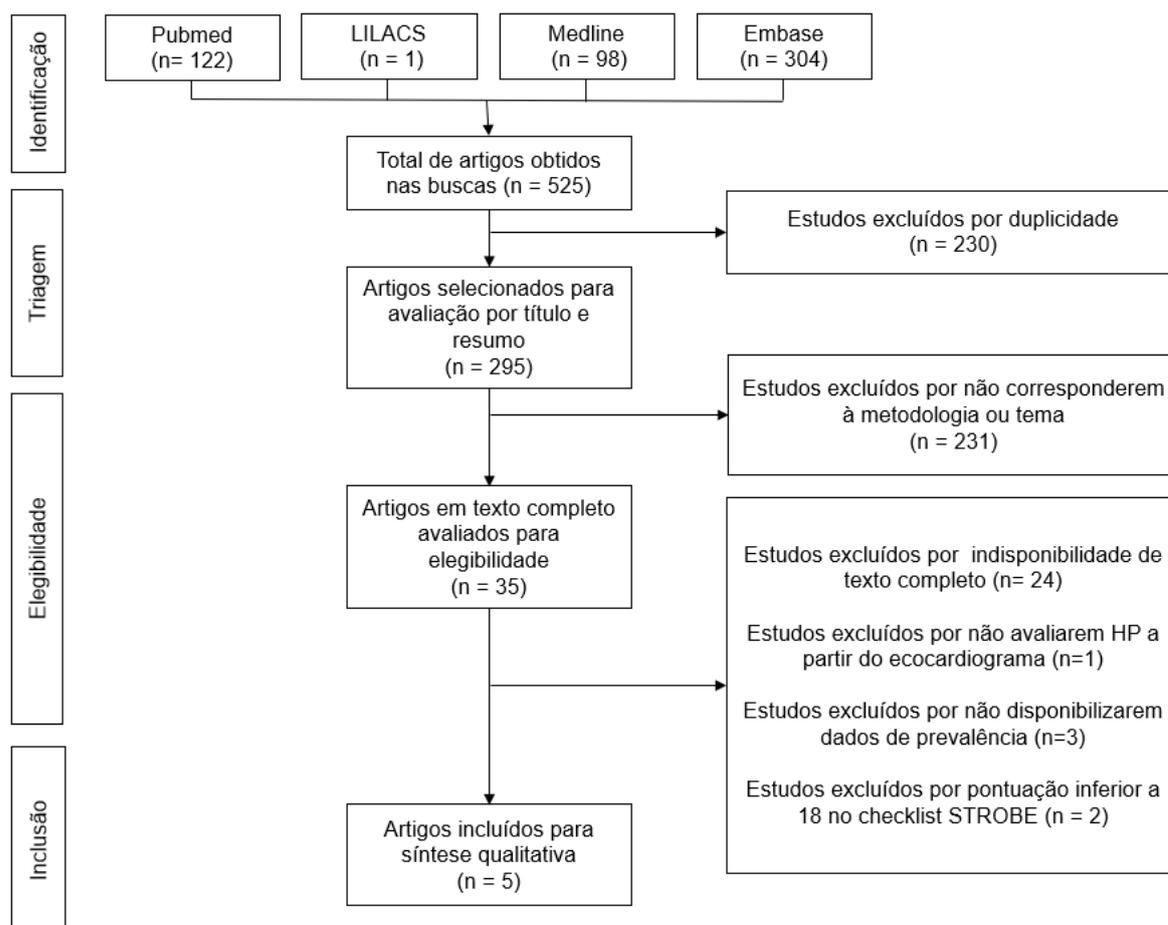
4.9 Aspectos éticos

Considerando se tratar de uma Revisão Sistemática de artigos da literatura, não foi necessária a avaliação pelo Comitê de Ética e Pesquisa.

5 RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resultaram em um total de 525 artigos. Desse total, 230 artigos foram excluídos, pois se encontravam duplicados. Dos 295 artigos restantes, 259 foram excluídos após a leitura do resumo, por não atenderem aos critérios de elegibilidade, sendo selecionados 35 artigos para leitura na íntegra. Dos 35 artigos, 24 foram excluídos por não estarem disponíveis em texto completo, 3 por não descreverem a prevalência dos pacientes com valores aumentados de VRT, e 1 por determinar o diagnóstico de HP a partir do cateterismo cardíaco. Os 7 estudos restantes foram avaliados em relação à qualidade metodológica, dos quais 5 obtiveram pontuação igual ou superior a 18, sendo selecionados para síntese qualitativa. Os 2 artigos com pontuação inferior a 18 pontos não foram incluídos na revisão (Tabela 1). A figura 1 demonstra o processo de busca de maneira esquematizada.

Figura 1 - Fluxograma de busca



Fonte: Autoria própria

Tabela 1 - Pontuação de qualidade dos artigos com base no checklist STROBE ²³

Autor	Ano de publicação	Pontuação STROBE
Musa et al.	2018	22
Dembele et al.	2019	21
Akkus, et al.	2021	20
Chiadika et al.	2018	19
Garadah et al	2019	19
Deveci et al	2022	17
Armenis et al	2019	16

Fonte: Autoria própria

Os estudos foram realizados em 5 países diferentes, entre os anos de 2018 e 2021. No total, 742 pacientes, com uma média de idade de 19,0 a 33,0 anos, foram avaliados, dos quais 58% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era portador do genótipo HbSS, sendo avaliados também, em alguns artigos, indivíduos HbSA e HbS β . Dois estudos caso-controle compararam pacientes falcêmicos com indivíduos sem a doença, e um dos autores avaliou apenas pacientes com doença falciforme, mas não informou o genótipo da hemoglobinopatia em seus pacientes. Os 5 artigos avaliaram pacientes com características clínicas heterogêneas. Em 1 estudo os pacientes não realizavam tratamento para controle da doença falciforme, e em outro, essa informação não foi fornecida. Dentre as principais doenças encontradas nas populações estudadas estão a Hipertensão Arterial Sistêmica, o Diabetes e o Acidente Vascular Encefálico. Todos os estudos, exceto um, incluíram apenas pacientes sem doença pulmonar aguda ou crise vaso-oclusiva.

Para estimar a presença de HP, os estudos utilizaram diferentes valores de referência para a VRT. A maioria dos estudos considerou a presença de uma VRT maior que 2,5m/s como indicadora da presença de HP e apenas um deles utilizou 3,0 m/s como valor de referência. Um dos estudos, porém, classificou os pacientes em alta probabilidade de serem portadores de HP, se VRT maior que 3.4 m/s; média probabilidade, se maior que 2,8 m/s e menor que 3,4 m/s, na presença de 2 marcadores ecocardiográficos positivos; e baixa probabilidade, se menor que 2,8 m/s, com dois marcadores negativos. A prevalência total de Hipertensão Pulmonar, nos estudos avaliados, variou de 6,0 a 40,9%. As informações acima podem ser encontradas em detalhes nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Características gerais dos estudos

Autor (ano de publicação)	Periódico	Tipo de estudo	País	Amostra (n)	VRT (m/s)^a
Akkus et al. (2021)	Medical Principles and Practice	Retrospectivo	Estados Unidos	^b 63 (G1=51; G2=12)	3,0
Chiadika et al. (2018)	HHS Public Access	Retrospectivo	Estados Unidos	91	NI
Dembele et al. (2019)	Blood	Caso-controle	Mali e Senegal	268 (caso = 232; controle = 36)	2,5
Garadah et al. (2019)	Journal of Blood Medicine	Caso-controle	Bahrain	^c 220 (G1 =59;G2 = 51; G3 =110)	> 3,4 (AP); > 2,8 e <3,4 com marcadores positivos (MP); <2,8, com dois marcadores negativos (BP)
Musa et al. (2018)	International Health	Transversal	Nigeria	100	2,5

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Akkus et al. (2021), Chiadika et al. (2018), Dembele et al. (2019), Garadah et al. (2019) e Musa et al. (2018).

Abreviaturas: NI, não informado; AP, alta probabilidade; MP, média probabilidade; BP, baixa probabilidade; G1, grupo 1; G2, grupo 2; G3, grupo 3.

^a Valor utilizado pelo autor como critério diagnóstico para prever a ocorrência de Hipertensão Pulmonar nos pacientes avaliados.

^b Grupo 1, pacientes com troponina normal; Grupo 2, pacientes com troponina elevada.

^c Grupo 1, pacientes sem uso de hidroxiureia; Grupo 2, pacientes em uso de hidroxiureia; Grupo 3, pacientes sem doença falciforme.

Tabela 3 - Características gerais dos pacientes avaliados

Autor (ano de publicação)	Sexo masculino (n)	Genótipo Hb (n)				Média de idade em anos	Comorbidades (n)	Tratamentos (%)
		SS	Sβ	SA	AA			
Akkus et al. (2021)	^a 38 (G1=31; G2 = 7)	NI	NI	NI	0	^a 30 (G1); 33 (G2)	Diabetes (3), AVE (20), IC (10), HAS (26)	NI
Chiadika et al. (2018)	48	75	5	11	0	30	HAS (17), AVE (9), Diabetes (1), DRC (3), DAC ou IC (2).	Hidroxiureia (70), Transfusão (29)
Dembele et al. (2019)	^b 136(caso = 116; controle = 20)	232	0	0	36	^b 28,8 (caso); 29,0 (controle)	NI	Hidroxiureia (9)

Autor (ano de publicação)	Sexo masculino (n)	Genótipo Hb (n)				Média de idade em anos	Comorbidades (n)	Tratamentos (%)
		SS	Sβ	SA	AA			
Garadah et al. (2019)	^c 146 (G1=39, G2= 34, G3=73)	110	0	0	110	^c 27,5 (G1); 29,3 (G2); 28,7 (G3)	NI	Hidroxiureia (26,8)
Musa et al. (2018)	62	100	0	0	0	19	Baixo peso (73), obesidade (5)	0

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Akkus et al. (2021), Chiadika et al. (2018), Dembele et al. (2019), Garadah et al. (2019) e Musa et al. (2018).

Abreviaturas: NI, não informado; AVE, Acidente Vascular Encefálico; DAC, Doença Arterial Coronariana; DRC, Doença Renal Crônica; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica; IC, Insuficiência Cardíaca; G1, grupo 1; G2, grupo 2; G3, grupo 3.

^a Grupo 1, pacientes com troponina normal; Grupo 2, pacientes com troponina elevada.

^b Caso, pacientes com doença falciforme; controle, pacientes sem doença falciforme.

^c G1, pacientes falcêmicos em uso de hidroxiureia; G2, pacientes falcêmicos sem uso de hidroxiureia; G3, pacientes do grupo controle sem doença falciforme.

Akkus et al.²⁴ descreveu a prevalência do aumento dos valores de troponina em 63 pacientes com doença falciforme que apresentaram dor torácica aguda, avaliando a associação entre a presença do sintoma e o aumento no marcador. Doze pacientes apresentaram valores elevados dessa substância. Todos os indivíduos, com e sem a alteração, foram submetidos à avaliação ecocardiográfica, sendo observada um aumento na VRT em 17,6% dos indivíduos saudáveis, e 50% dos indivíduos com troponina elevada. Ao comparar os dois grupos, observou-se uma relação positiva entre valores elevados de troponina e a presença de hipertensão pulmonar nos pacientes.

Chiadika et al.²⁵ buscou identificar e definir achados ecocardiográficos importantes no processo de diagnóstico e prognóstico em 91 pacientes falcêmicos com o genótipo HbSS. Todos os pacientes foram avaliados quanto à VRT, dos quais 38,5% apresentaram valores aumentados. O autor buscou ainda, por meio de uma análise univariada, avaliar a relação entre os valores de Hb basal e os diversos parâmetros ecocardiográficos, não sendo possível observar uma relação estatisticamente significativa entre valores alterados dessa hemoglobina e o aumento na VRT.

Dembele et al.²⁶ investigou o perfil clínico dos indivíduos com genótipo HbSS e o papel das micropartículas, liberadas no processo de apoptose celular, como biomarcador de alterações vasculares nesses pacientes. Para isso, foram recrutados indivíduos de 2 dos 5 centros do estudo coorte CADRE (Coeur-Artère-Drèpanocytose), realizado em 5 países da África Subsaariana (Camarões, Gabon, Ivory Coast, Mali e Senegal). No estudo, 213 pacientes, de Mali e Senegal,

realizaram exames laboratoriais (hemograma, contagem de reticulócitos, bilirrubina, LDH, creatinina sérica e creatinúria), ecocardiograma, citometria de fluxo (para avaliação de micropartículas), além de retinoscopia e radiografia (nos pacientes com suspeita de osteonecrose). Na avaliação ecocardiográfica, 27,2% dos pacientes com doença falciforme apresentavam aumento na VRT (>2,5 m/s). Não houve correlação entre HP e o aumento das micropartículas originárias de hemácias, reticulócitos e células endoteliais.

Garadah et al.²⁷ teve como um dos objetivos avaliar a correlação entre VRT e NT - pro BNP nos indivíduos falcêmicos. Os pacientes foram separados de acordo com a realização ou não de tratamento com hidroxiureia, de modo que o grupo 1 utilizou a medicação de maneira ativa ao longo de 12 meses, e o grupo 2 não fez uso do fármaco. Um terceiro grupo controle de pacientes sem doença falciforme foi recrutado. Todos os pacientes realizaram exames laboratoriais e ecocardiográficos. Dezesete pacientes do grupo 1 foram classificados em alta ou média probabilidade de HP no grupo 1, e 22 no grupo 2. Foi observada correlação positiva entre VRT e nível sérico de NT-pro BNP.

O estudo de Musa et al.²⁸ avaliou a relação entre o Volume Expiratório Forçado em (VEF1) e a VRT em 100 pacientes com idade igual ou superior a 15 anos com genótipo HbSS, que não apresentaram histórico de asma ou uso medicações para a doença, ou que não manifestaram sintomas respiratórios agudos no período da pesquisa. No total, 6% dos pacientes apresentaram alteração na VRT. Dez pacientes não tiveram a VRT avaliada, por dificuldades na janela acústica ou na aferição do gradiente da válvula tricúspide, sendo classificados no grupo de pacientes sem HP. Não foi observada relação estatisticamente significativa entre as alterações na VRT e no VEF1. Os resultados descritos podem ser encontrados na Tabela 4.

Tabela 4 - Prevalência e achados clínicos e laboratoriais nos pacientes falciformes com Hipertensão Pulmonar

Autor (ano de publicação)	Pacientes avaliados para HP (n) ^a	Prevalência de HP (%) ^a	Achados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos associados nos pacientes com HP
Akkus et al. (2021)	63	23,8	^b 17,6% dos pacientes no G1 apresentaram HP e 50% no G2. Elevação da troponina foi associada com o aumento da VRT. (p=0,028)
Chiadika et al. (2018)	91	38,5	Relação entre Hb basal e VRT não foi estatisticamente significativa p = 0,170)
Dembele et al. (2019)	213	27,2	Não houve correlação entre Hipertensão Pulmonar e o aumento das micropartículas originárias de hemácias, reticulócitos e células endoteliais.

Autor (ano de publicação)	Pacientes avaliados para HP (n) ^a	Prevalência de HP (%) ^a	Achados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos associados nos pacientes com HP
Garadah et al. (2019)	110	^c 40,9	^d 17 pacientes (28,8 %) apresentaram HP no G1, 21 no G2 (41,2 %) e 24 (21,8 %) no G3. A média da VRT foi maior nos grupos 1 (2.9 cm/s) e 2 (3.4 cm/s) que no grupo 3 (1,5 cm/s). Correlação positiva entre VRT e nível sérico de NT-pro BNP ($r=0,264$, $p=0.005$).
Musa et al. (2018)	^e 100	^e 6,0	VRT correlacionada negativamente com o VEF1%, porém a relação não foi significativa. VRT teve uma associação inversa com a VEF/CVF% predita, mas a relação não foi estatisticamente significativa. Não houve diferença significativa na proporção de Hb fetal nos pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar. 5 pacientes apresentaram baixo peso, e 1 obesidade.

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Akkus et al. (2021), Chiadika et al. (2018), Dembele et al. (2019), Garadah et al. (2019) e Musa et al. (2018).

Abreviaturas: G1, grupo 1; G2, grupo 2; G3, grupo 3; NT-pro BNP, porção N terminal do peptídeo natriurético cerebral; VEF1%, volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF%, capacidade vital forçada; VEF/CVF%, relação entre VEF e CVF%.

^a Com base na VRT.

^b Grupo 1, pacientes com troponina normal; Grupo 2, pacientes com troponina elevada.

^c Foram considerados nessa revisão, para efeito de prevalência, apenas os pacientes com alta e média probabilidade de HP.

^d G1, pacientes falcêmicos em uso de hidroxiureia; G2, pacientes falcêmicos sem uso de hidroxiureia; G3, pacientes do grupo controle sem doença falciforme.

^e Não foi possível avaliar a VRT em 10 dos 100 pacientes. Esses indivíduos foram considerados, pelo autor do estudo, como não portadores de HP e, portanto, foram contabilizados no cálculo de prevalência.

6 DISCUSSÃO

De maneira geral, nesta revisão, os resultados indicaram uma alta prevalência de hipertensão pulmonar entre os pacientes com doença falciforme avaliados, quando observados os dados ecocardiográficos. De maneira similar, outros estudos também relataram, anteriormente, uma alta prevalência da complicação nos pacientes falcêmicos.^{29,30} Entretanto, em um dos artigos incluídos na revisão, a prevalência foi consideravelmente inferior à observada nos demais, fato esse justificado pelo autor pela ausência de realização de tratamento para a hemoglobinopatia na população avaliada, o que pode ter contribuído para uma possível mortalidade entre os pacientes mais graves. Dentre os estudos revisados, Garadah foi o único a utilizar diferentes valores de corte da VRT para prever a ocorrência da complicação, dividindo os pacientes em alta, média e baixa probabilidade, de acordo com a VRT.²⁷ A atual revisão considerou como “hipertensão pulmonar” os pacientes do estudo com alta e média probabilidade da doença, considerando a maior chance de gravidade desses indivíduos.^{31,32}

Garadah foi o único a comparar a prevalência de HP entre os pacientes falciformes e indivíduos HbAA, sendo que aqueles apresentaram a complicação com maior frequência.²⁷ Dentre os diversos genótipos da hemoglobinopatia, a forma SS é considerada a apresentação mais grave, sendo também a mais comum, estando frequentemente associada a maiores prevalências de hipertensão pulmonar.³³ Nos estudos revisados, foi observada uma maioria de pacientes com o genótipo SS, o que pode justificar a alta prevalência da complicação entre os indivíduos. No entanto, os autores não descreveram informações relacionadas prevalência da HP em cada grupo de pacientes, o que não permitiu inferir a relação entre o genótipo falciforme e a gravidade da doença cardiopulmonar.

A realização de tratamento nos pacientes falciformes é um aspecto importante no desfecho desses indivíduos. O uso de hidroxiureia e a realização de transfusões terapêuticas estão associadas a melhores desfechos cardiovasculares.³⁴ No estudo de Garadah é possível observar essa relação, uma vez que é descrita uma maior prevalência de hipertensão pulmonar nos pacientes falciformes que não faziam tratamento com hidroxiureia, em comparação com aqueles que faziam uso regular da medicação.²⁷ O grupo de indivíduos sem uso da medicação também apresentou valores maiores de VRT na avaliação ecocardiográfica, indicando uma maior gravidade nesses pacientes. Chiadika, apesar de também comparar grupos de pacientes com e sem tratamento, não forneceu informações relacionadas especificamente à VRT.²⁵

Quanto às características clínicas dos pacientes incluídos, a maioria dos indivíduos era jovem, com predomínio do sexo masculino, porém nenhum estudo fornece informações relacionadas especificamente à população com HP. A obesidade é frequentemente relatada como um fator de risco para a complicação¹⁵, porém apenas um dos estudos relatou a presença da comorbidade entre seus pacientes. Em relação aos achados laboratoriais, Garadah et al relatou uma correlação positiva entre NT-pro BNP e a ocorrência de HP.²⁷ Essa substância, apesar de pouco específica para o diagnóstico, pode se elevar em situações de estresse miocárdico, sendo descrita como um alto preditor de mortalidade em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.^{32,35} Além disso, Akkus observou uma associação entre HP e aumento da troponina, marcador frequentemente associado à isquemia miocárdica e disfunção do ventrículo direito, indicando um pior prognóstico.^{24,36} Nos estudos, não foi encontrada associação entre a redução no Volume Expiratório Forçado, a alteração nos valores hemoglobinas basal e fetal, o aumento das micropartículas, e a elevação da VRT.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Apesar da Velocidade de Regurgitação Tricúspide ser uma variável ecocardiográfica amplamente utilizada para estimar a presença da hipertensão pulmonar⁷, os estudos revisados utilizaram diferentes valores de referência para prever a ocorrência da doença, o que torna o parâmetro para o diagnóstico pouco uniforme. Além disso, a heterogeneidade entre os estudos, no que tange às características clínicas dos pacientes e à realização de tratamento para controle da doença falciforme, também foi um fator limitante para a avaliação do perfil geral de saúde dos pacientes com falcêmicos com essa complicação.

Apesar do número limitado de estudos avaliados, as pesquisas foram realizadas em 5 diferentes países, em dois continentes distintos, e forneceram uma amostra de 742 indivíduos, o que permitiu uma representatividade, ainda que limitada, dos pacientes com doença falciforme. Além disso, a alta prevalência encontrada nesta revisão ratifica a importância da realização do ecocardiograma transtorácico como mecanismo de rastreamento para HP nesses pacientes, tendo em vista se tratar de uma complicação grave, que necessita de confirmação precoce através do cateterismo cardíaco, o que evitaria, dessa forma, o diagnóstico e tratamento tardios da doença.^{37,38}

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática indicou, na maioria dos estudos avaliados, uma alta prevalência de hipertensão pulmonar, ao ecocardiograma transtorácico, entre os pacientes com doença falciforme. Tal informação ratifica a importância da realização do exame nesses indivíduos, como mecanismo de rastreio para a complicação, de modo realizar o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, evitar o início tardio de intervenções para controle da complicação nesses indivíduos. Ademais, as principais alterações clínico-laboratoriais encontradas foram o aumento da troponina e do NT pro-BNP, que apresentaram correlação positiva com o aumento da VRT.

REFERÊNCIAS

1. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. São Paulo: Editora Atheneu; 2014. p. 205–23.
2. World Health Organization (WHO). Sickle Cell Disease [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/sickle-cell-disease#:~:text=In sickle cell disease%2C the,%2C chest%2C hands and feet.>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Gestação em Mulheres com Doença Falciforme [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_mulheres_doenca_falciforme.pdf
4. Brasil. Ministério da Saúde. Doença falciforme: Condutas básicas para tratamento [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019;53(1):1–13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
6. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2020;95(9):1978–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>
7. Gordeuk V, Castro O, Machado R. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 2016 [citado 1 de novembro de 2021];127(7):820–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-618561>
8. Kanwar MK, Tedford RJ, Thenappan T, De Marco T, Park M, McLaughlin V. Elevated pulmonary pressure noted on echocardiogram: A simplified approach to next steps. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2021;10(7):1–11. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.120.017684>
9. Barabino GA, Platt MO, Kaul DK. Sickle cell biomechanics. *Annual review of biomedical engineering* [Internet]. 15 de agosto de 2010 [citado 28 de janeiro de 2022];12:345–67. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-070909-105339>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS [Internet]. [citado 10 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
11. Bahia. Secretaria de Saúde da Bahia. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) [Internet]. [citado 10 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/suvisa/vigilancia-epidemiologica/sistema-de-informacao-de-agravos-de-notificacao-sinan/>
12. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1 [Internet]. 15 de março

- de 2018 [citado 28 de janeiro de 2022];4(1):1–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
13. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 27 de março de 2012 [citado 2 de fevereiro de 2022];59(13):1123–33. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.900>
 14. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G. Cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *European Heart Journal* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 2 de fevereiro de 2022];41(13):1365–73. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz217>
 15. Cassady SJ, Ramani G V. Right heart failure in pulmonary hypertension. *Cardiology Clinics* [Internet]. 2020;38(2):243–55. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.02.001>
 16. Mushemi-Blake S, Melikian N, Drasar E, Bhan A, Lunt A, Desai SR, et al. Pulmonary haemodynamics in sickle cell disease are driven predominantly by a high-output state rather than elevated pulmonary vascular resistance: A prospective 3-dimensional echocardiography/Doppler study. *PLoS ONE* [Internet]. 13 de agosto de 2015 [citado 2 de fevereiro de 2022];10(8):1–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135472>
 17. De Castro Lobo CL, Do Nascimento EM, Abelha R, Queiroz AMM, Connes P, Cardoso GP, et al. Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Brazilian Patients with Sickle Cell Anemia. *PLOS ONE* [Internet]. 3 de setembro de 2015 [citado 7 de fevereiro de 2022];10(9):1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137539>
 18. Jaïs X, Sitbon O, Savale L, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension. *La Revue du praticien* [Internet]. 2008;58(18):1997–2010. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2000348>
 19. Augustine DX, Augustine DX, Coates-bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension : a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice* [Internet]. 2018;5(3):11–24. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>
 20. Frost A, Badesch D, Gibbs JS, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019;53(1):1–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
 21. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* [Internet]. 2016;37(1):67–119. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
 22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* [Internet]. 2021;372:2020–1. Disponível em: <https://prisma->

statement.org/prismastatement/Checklist.aspx

23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9596):1453–7. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/>
24. Akkus NI, Rajpal S, Hilbun J, Dwary A, Smith TR, Mina G, et al. Troponin Elevation in Sickle Cell Disease. *Med Princ Pract* [Internet]. 2021;30(5):437–42. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015393981&from=export U2 - L2015393981>
25. Chiadika S, Lim-Fung M, Llanos-Chea F, Serauto Canache A, Yang W, Paruthi C, et al. Echocardiographic parameters to identify sickle cell patients with cardio-pathology. *Echocardiography* [Internet]. 2018;35(9):1271–6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/echo.14028>
26. Dembele AK, Lapoumeroulie C, Diaw M, Tessougué O, Offredo L, Diallo DA, et al. Cell-derived microparticles and sickle cell disease chronic vasculopathy in sub-saharan Africa. *Blood* [Internet]. 2019;134. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630320283&from=export U2 - L630320283>
27. Garadah T, Mandeel F, Jaradat A, K BT. The Effects of Hydroxyurea Therapy on the Six-Minute Walk Distance in Patients with Adult Sickle Cell Anemia: An Echocardiographic Study. *Journal of blood medicine* [Internet]. 2019;10:443–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920416/>
28. Musa BM, Odoh CN, Galadanci NA, Saidu H, Aliyu MH. Lower than expected elevated tricuspid regurgitant jet velocity in adults with sickle cell disease in Nigeria. *Int Health* [Internet]. 2018;10(5):356–62. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/inthealth/ihx074>
29. Bigna JJ, Noubiap JJ, Nansseu JR, Aminde LN. Prevalence and etiologies of pulmonary hypertension in Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* [Internet]. 2017;17(1):1–9. Disponível em: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0549-5>
30. Caughey MC, Poole C, Ataga KI, Hinderliter AL. Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review. *British journal of haematology* [Internet]. 2015 [citado 5 de março de 2023];170(3):416–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854714/>
31. Sanil Y, Balakrishnan PL, Bansal N, Aggarwal S. Effect of Iron Overload on Right Ventricular Function in Children with Sickle Cell Anemia. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2019;32(6):B11. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003682839&from=export U2 - L2003682839>
32. Humbert M, Germany MMH, Berger RMF, Denmark JC, Germany EM, Germany BN, et al. 2022 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary

- hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung. *European Heart Journal* [Internet]. 2022;1–114. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
33. Guedeney P, Lionnet F, Ceccaldi A, Stankovic Stojanovic K, Cohen A, Mattioni S, et al. Cardiac manifestations in sickle cell disease varies with patient genotype. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2018;181(5):664–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.15238>
 34. Desai PC, May RC, Jones SK, Strayhorn D, Caughey M, Hinderliter A, et al. Longitudinal study of echocardiography-derived tricuspid regurgitant jet velocity in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* [Internet]. setembro de 2013 [citado 5 de março de 2023];162(6):836–41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759564/>
 35. Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, van Thor MCJ, Meertens S, Boersma E, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal* [Internet]. 2022;250:34–44. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.006>
 36. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circulation Research* [Internet]. 2014;115(1):176–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301129>
 37. Lorch D, Spevack D, Little J. An elevated estimated pulmonary arterial systolic pressure, whenever measured, is associated with excess mortality in adults with sickle cell disease. *Acta haematologica* [Internet]. maio de 2011 [citado 1 de novembro de 2021];125(4):225–9. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/323464>
 38. Ngunga M, Abeid AM, Mohamed J, Barasa A. Long-term outcomes and factors associated with mortality in patients with moderate to severe pulmonary hypertension in Kenya. *Global Heart* [Internet]. 2020;15(1):1–12. Disponível em: <https://globalheartjournal.com/article/10.5334/gh.384/>