

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Maria Betânia Solis Resende

**PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS INDICADORES DE
GRAVIDADE NA DOENÇA FALCIFORME: VALOR DO
STRAIN BIDIMENSIONAL**

Belo Horizonte – Minas Gerais

2018

Maria Betânia Solis Resende

**PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS INDICADORES DE
GRAVIDADE NA DOENÇA FALCIFORME: VALOR DO
STRAIN BIDIMENSIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Grau de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria do Carmo Pereira Nunes

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

**Belo Horizonte – MG / Brasil
Faculdade de Medicina – UFMG
2018**

R433p Resende, Maria Betânia Solis.
Parâmetros ecocardiográficos indicadores de gravidade na
Doença Falciforme [manuscrito]: valor do Strain Bidimensional. / Maria
Betânia Solis Resende. - - Belo Horizonte: 2018.

85f.: il.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientador (a): Tereza Cristina de Abreu Ferrari.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Anemia Falciforme. 2. Ecocardiografia. 3. Índice de Gravidade
de Doença. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Nunes, Maria do Carmo
Pereira. II. Ferrari, Tereza Cristina de Abreu. III. Universidade Federal
de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 170

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Dr^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Dr. Alessandro Moreira

Pró-Reitor da Pós-Graduação: Prof. Dr. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Mário Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Dr. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^a. Valéria Maria Augusto

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (vice-coordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Mateus, meu presente de Deus! Você é a alegria da minha vida.

Ao meu esposo Marcel, pelo amor, paciência, compreensão e apoio.

À minha mãe Dolores, exemplo de dignidade e ética.

Aos meus irmãos Marcello, Cláudio, Nina e Daniel e meu cunhado Jayme. Vocês são muito especiais!

Às minhas cunhadas, Ana Paula e Aline, por serem exemplos de mãe.

Aos meus sobrinhos, Ana Luiza, Isabella e Rafael. Vocês são lindos!

AGRADECIMENTOS

À professora Maria do Carmo Pereira Nunes, querida Carminha, pelas orientações, pelo carinho e paciência. Seu incentivo nas horas de dificuldades, sua sabedoria e sua generosidade foram fundamentais na conquista desse projeto. Você, sempre alegre e disposta a ajudar. Muito obrigada!

À professora Tereza Cristina de Abreu Ferrari, exemplo de dedicação acadêmica. Incansável Tereza, obrigada por seu interesse, disponibilidade e grande apoio.

Ao colega e amigo Christiano Gonçalves de Araújo, parceiro nos atendimentos aos pacientes. Obrigada pela sua amizade, pela grande ajuda e dedicação.

À colega Maria Carmen Melo Vasconcelos, pela ajuda no projeto, pela disponibilidade em resolver problemas e pela dedicação aos pacientes.

Ao colega Omar Ribeiro Santos Júnior pelas orientações e pela ajuda nas análises dos exames. Obrigada pelo estímulo e carinho.

À equipe do Projeto de Atenção Especializada (PAE) que foi criada para desenvolver ações de assistência e cuidado aos pacientes portadores de doença falciforme. Agradeço especialmente ao Dr. Nélio e à Dra. Milza pela oportunidade de fazer parte desse time.

Aos acadêmicos, Flávio, Júlia e Rebeca e ao parceiro Edson pelo valioso auxílio no atendimento aos pacientes.

Aos queridos pacientes portadores de doença falciforme que são exemplo de grande força e que nos fazem querer melhorar a cada dia.

*“Nada te perturbe,
Nada te amedronte.
Tudo passa. Só Deus não muda.
A paciência tudo alcança.
A quem tem Deus, nada falta.
Só Deus basta!”*

Santa Teresa D'Ávila

RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma doença multissistêmica causada por uma mutação no gene da hemoglobina que leva à formação de eritrócitos anormais resultando em anemia hemolítica, fenômenos de vaso-oclusão e danos isquêmicos aos tecidos. A identificação precoce das anormalidades cardiovasculares permite estabelecer estratégias terapêuticas eficazes com impacto direto na morbi-mortalidade da doença. A ecocardiografia bidimensional utilizando a técnica do *Speckle-Tracking strain* (STE) tem sido cada vez mais utilizada na detecção de alterações miocárdicas precoces em vários processos fisiopatológicos do coração. **OBJETIVOS:** analisar o valor do STE na predição de eventos clínicos em pacientes com DF e avaliar os parâmetros ecocardiográficos relacionados à gravidade da doença. **MÉTODOS:** foram avaliados prospectivamente 233 pacientes adultos portadores de DF. Os pacientes realizaram o ecocardiograma bidimensional com Doppler. As medidas do *strain* global longitudinal do VE e do VD foram quantificadas e analisadas. O desfecho do estudo foi um composto dos seguintes eventos: (1) mortalidade por todas as causas, (2) três ou mais crises álgicas que necessitaram hospitalização em um ano, (3) síndrome torácica aguda e (4) hospitalização por outras complicações da doença. **RESULTADOS:** 165 pacientes (72,7%) eram portadores de HbSS, 56 pacientes HbSC (24,7%) e 06 pacientes S β^0 talassemia (2,6%). A idade média dos pacientes foi de 33 \pm 11 anos (variando de 18-69 anos). O seguimento médio foi de 32 meses (variando de 1,2 a 82,6 meses). Durante o seguimento, 69 pacientes (32%) apresentaram evento clínico desfavorável, incluindo 08 mortes decorrentes da DF (3,6%). A maioria dos pacientes apresentava função sistólica preservada, com aumento dos diâmetros do VE e do AE. O volume indexado do átrio esquerdo e a massa miocárdica indexada do VE estavam aumentados. Não se observou diferença nos parâmetros de função diastólica nos grupos com e sem eventos. A função sistólica do ventrículo direito foi semelhante em ambos os grupos, incluindo o *strain* global longitudinal. O *strain* global longitudinal do VE variou de -12,25 a -25,44 (média -20,26 \pm 2,3). Diversas variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas foram testadas para avaliar uma possível associação com eventos adversos. Na análise multivariada, a velocidade máxima da regurgitação tricúspide, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a massa indexada do VE, o volume indexado do AE e o *strain* global longitudinal do VE correlacionaram-se a eventos adversos. **CONCLUSÃO:** o *strain* global longitudinal do VE aumentado foi um preditor independente de desfecho adverso em pacientes com DF, agregando valor prognóstico incremental aos demais parâmetros ecocardiográficos. A avaliação do *strain* tem valor potencial para estratificação de risco clínico em pacientes com DF.

Palavras-chave: Doença falciforme. *Strain* bidimensional *speckle-tracking*. Ecocardiografia.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is a multisystem disease caused by a mutation in the globin gene, leading to the formation of abnormal hemoglobin resulting in haemolytic anemia, vaso-occlusion phenomena and ischemic tissue damage. Early identification of cardiovascular abnormalities in patients with SCD allows establishing effective therapeutic strategies with direct impact on morbidity and mortality. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography (STE) has been increasingly used for detection of early myocardial changes in a number of pathophysiological processes of the heart. **OBJECTIVES:** the study was designed to examine the prognostic value of STE in predicting clinical outcome in patients with SCD and to assess echocardiographic parameters that indicate disease severity. **METHODS:** A total of 233 SCD adult patients were prospectively enrolled. Patients performed two-dimensional Doppler echocardiography. Measurements of STE were quantified and evaluated. The study endpoint was a composite of the following events during the follow-up: (1) all-cause mortality, (2) three or more acute painful episodes that require hospitalization in one year, (3) acute chest syndrome and (4) hospitalization for disease complication. **RESULTS:** 165 patients (72.7%) carrying hemoglobin (Hb) SS, 56 patients (24.7%) HbSC and 6 patients (2.6%) with sickle cell-beta zero thalassemia (HbS- β^0 -thal). The mean age of the patients was 33 ± 11 years (range 18-69 years). During the mean follow-up of 32 months (ranging from 1.2 to 82.6 months), 69 patients (32%) had reached the endpoint, including 8 deaths due to SCD (3.6%). The majority of the patients had preserved systolic function, with LV and LA diameters enlargement. Left atrial volume index and LV indexed mass were increased. No difference was observed in the parameters of diastolic function when we compared the groups with and without adverse events during the follow-up. Right ventricle (RV) systolic function was similar in both groups, including RV global longitudinal strain. LV global longitudinal strain ranged from -12.25 to -25.44 (mean -20.26 ± 2.3). Several clinical, laboratory and echocardiographic variables were tested to evaluate a possible association with adverse events. In the multivariate analysis, the maximal velocity of tricuspid regurgitation, LV ejection fraction, LV indexed mass, LA volume index and LV global longitudinal strain were associated with adverse events. **CONCLUSION:** Higher LV global longitudinal strain was an independent predictor of adverse outcome in patients with SCD, adding incremental prognostic value to the other echocardiographic parameters. Strain assessment has a potential value for clinical risk stratification in SCD patients.

Keywords: Sickle cell disease. Two-dimensional speckle tracking strain. Echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 - Pico de velocidade da regurgitação tricúspide (TRV)

Figura 2 - Deformação (*strain*)

Figura 3 - Medida do *strain rate*

Figura 4 - Representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica

Figura 5 - Análise do *strain* longitudinal quatro câmaras

Figura 6 - Análise do *strain* longitudinal duas câmaras

Figura 7 - Análise do *strain* longitudinal três câmaras

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------|---|
| ACCF | American College of Cardiology Foundation |
| AE | Átrio esquerdo |
| AD | Átrio direito |
| AF | Anemia falciforme |
| AHA | American Heart Association |
| ASE | American Society of Echocardiography |
| a' | Velocidade diastólica final |
| Ben | Benin |
| BNP | <i>Brain natriuretic peptide</i> (Peptídeo natriurético cerebral ou tipo B) |
| cm | Centímetro |
| CAR | Central African Republic - República Central Africana |
| COEP | Comitê de ética em pesquisa |
| DT | Doppler tecidual |
| DF | Doença falciforme |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ETT | Ecocardiograma transtorácico |
| e' | Velocidade diastólica inicial |
| FA | Fibrilação atrial |
| FEVE | Fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| GLS | Strain longitudinal global |
| Hb | Hemoglobina |
| HbA | Hemoglobina normal do adulto |
| HbC | Hemoglobina C |
| HbF | Hemoglobina fetal |
| HbS | Hemoglobina S |
| HbAS | Heterozigose para genes da hemoglobina A e HbS |
| HbSC | Heterozigose para genes da hemoglobina S e HbC |

| | |
|-------------------------|--|
| HbSS | Homozigose para o gene da hemoglobina S |
| HbS β -talassemia | Heterozigose para genes hemoglobina S e β -talassemia |
| HP | Hipertensão pulmonar |
| HVE | Hipertrofia ventricular esquerda |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| ICFEp | Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada |
| ICFEr | Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida |
| MS | Ministério da Saúde |
| NO | Óxido Nítrico |
| NT- proBNP | Pro-brain natriuretic peptide (pró-peptídeo natriurético tipo B) |
| O ₂ | Oxigênio |
| PAPm | Pressão arterial pulmonar média |
| PSAP | Pressão sistólica da artéria pulmonar |
| SR | Strain Rate |
| SUS | Sistema único de saúde |
| VD | Ventrículo direito |
| VE | Ventrículo esquerdo |
| TAPSE | Tricuspid annular plane systolic excursion |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TRV | Velocidade da regurgitação tricúspide |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 17 |
| 2.1 Doença falciforme..... | 17 |
| 2.1.1 Aspectos históricos e epidemiologia da doença falciforme | 17 |
| 2.1.2 Padrões da herança na doença falciforme | 18 |
| 2.1.3 Fisiopatologia | 20 |
| 2.1.4 Fatores moduladores da gravidade da doença falciforme | 22 |
| 2.1.5 Manifestações clínicas | 24 |
| 2.1.5.1 Complicações cardiovasculares..... | 26 |
| 2.2 Ecocardiografia na avaliação do paciente com doença falciforme | 30 |
| 2.2.1 Avaliação da função sistólica | 31 |
| 2.2.2 Avaliação da função diastólica | 31 |
| 2.2.3 Strain | 34 |
| 2.2.3.1 Definição de Strain | 34 |
| 2.2.3.2 Strain bidimensional pela técnica do Speckle-Tracking .. | 36 |
| 3. OBJETIVOS | 44 |
| 3.1 Objetivo primário | 44 |
| 3.2 Objetivo secundário | 44 |
| 4. METODOLOGIA | 45 |
| 4.1 Delineamento do estudo | 45 |
| 4.2 Caracterização da amostra | 45 |
| 4.2.1 Critérios de inclusão | 45 |

| | |
|--|----|
| 4.2.2 Critérios de exclusão | 45 |
| 4.3 Desfechos clínicos | 46 |
| 4.4 Avaliação clínica e laboratorial | 46 |
| 4.5 Ecocardiograma bidimensional | 47 |
| 4.5.1 Análise do <i>strain</i> bidimensional | 48 |
| 4.6 Cálculo amostral e análise estatística | 49 |
| 4.7 Considerações éticas | 49 |
| | |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 51 |
| | |
| 5. RESULTADOS | 60 |
| | |
| 6. ANEXOS E APÊNDICES | 79 |

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é um dos distúrbios monogênicos mais comuns do mundo (REES *et al.*, 2010) e apresenta-se como um problema crescente de saúde. Em 2006, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a DF como um problema global de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, e reforçou a necessidade de implementar programas abrangentes de prevenção e tratamento, visando reduzir a morbidade e mortalidade da doença.

A DF é uma doença multissistêmica causada por uma mutação genética e afeta quase todos os órgãos do corpo. A presença da hemoglobina S (HbS), variante anormal da hemoglobina A (HbA), gera alteração no eritrócito. Quando desoxigenada, a HbS polimeriza, resultando em anemia hemolítica e vaso-oclusão. Essa vaso-oclusão causa complicações agudas, incluindo danos isquêmicos aos tecidos, resultando em dor intensa e insuficiência orgânica. A polimerização da HbS, a vaso-oclusão e anemia hemolítica são eventos fundamentais para a fisiopatologia da DF (PIEL *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas da DF são muito variáveis e estão relacionadas principalmente aos fenômenos de vaso-oclusão. Diversos órgãos podem ser acometidos pela obstrução vascular. Episódios recorrentes de vaso-oclusão e inflamação resultam em danos progressivos na maioria dos órgãos, incluindo o cérebro, rins, pulmões, ossos e sistema cardiovascular. Os danos tornam-se mais aparentes com o aumento da idade (REES *et al.*, 2010).

As complicações cardiovasculares são cada vez mais frequentes nos pacientes com DF, principalmente pelo aumento da longevidade. Há um desenvolvimento de uma vasculopatia sistêmica proliferativa progressiva, hipertensão pulmonar (HP), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e dilatação das câmaras cardíacas.

A identificação das anormalidades cardiovasculares permite estabelecer estratégias terapêuticas eficazes com impacto direto na morbi-mortalidade da doença. Nesse contexto, merece destaque a Ecocardiografia que representa um dos métodos complementares mais importantes na avaliação cardíaca dos indivíduos

com DF, pois fornece dados fundamentais para detecção precoce de alterações morfológicas e funcionais das câmaras cardíacas, podendo, assim, prevenir complicações e morte.

A ecocardiografia passou por grandes modificações. Inicialmente através do Modo M seguido da modalidade bidimensional que avalia a morfologia cardíaca. O estudo Doppler avalia os fluxos sanguíneos nas diferentes câmaras cardíacas complementando o estudo da fisiologia e da hemodinâmica cardíaca. O Doppler tecidual veio como uma grande inovação para o diagnóstico e a avaliação prognóstica de várias doenças cardiovasculares (MATHIAS *et al.*, 2012).

Novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas para tornar os diagnósticos mais acurados, detectando mais precocemente as alterações cardíacas nas diversas doenças. Nesse contexto, surgiu o uso do *Speckle-Tracking* na ecocardiografia. O *strain* bidimensional utilizando a técnica do *Speckle-Tracking* é uma importante modalidade de imagem ecocardiográfica. Ela permite o cálculo das velocidades do miocárdio e dos parâmetros de deformação tais como *strain* e o *strain rate* (SR). Esses parâmetros fornecem informações importantes sobre a função sistólica e diastólica, isquemia, mecânica miocárdica e muitos outros processos fisiopatológicos do coração (BLESSBERGER, 2010). Na técnica do *Speckle-Tracking* é analisada a deformidade do músculo cardíaco em duas dimensões, permitindo análise acurada da função miocárdica e detecção precoce das alterações cardíacas. Poucos estudos avaliaram o *Speckle-Tracking strain* em pacientes com DF e o impacto prognóstico dessa técnica ecocardiográfica não se acha definido.

Esse trabalho avaliou a função ventricular dos pacientes com DF através da ecocardiografia com o objetivo de analisar os parâmetros ecocardiográficos que expressam gravidade da doença. Em especial, o presente estudo analisou o papel do *Speckle-Tracking strain* na predição de eventos clínicos na DF.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - DOENÇA FALCIFORME

2.1.1 - Aspectos históricos e epidemiologia da doença falciforme

A DF foi descrita pela primeira vez em Novembro de 1910 por James B. Herrick, em Chicago. No artigo, ele descreveu o caso de um jovem estudante negro que apresentava uma anemia grave associada ao achado de glóbulos vermelhos alongados com o formato peculiar de foice.

A DF é um dos distúrbios monogênicos mais comuns do mundo (REES *et al.*, 2010). Apresenta-se como um problema crescente de saúde global. As estimativas sugerem que todos os anos nascem aproximadamente 300 mil crianças com DF e que este número poderia aumentar para 400 mil até 2050 (PIEL *et al.*, 2017). A prevalência da doença é alta em grandes áreas da África subsaariana, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Índia. Devido ao tráfico de escravos e aos movimentos populacionais contemporâneos, a distribuição da DF se espalhou muito além das origens (PIEL *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, a doença afeta cerca de 70.000 a 100.000 pessoas e aproximadamente 2.000 crianças nascem com a doença a cada ano (HASSELL, 2010; KAVANAGH, 2011). No Brasil, a DF ocorre predominantemente entre afro-descendentes (CANÇADO; JESUS; 2007). A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a hemoglobina S (HbS) é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%)(CANÇADO; JESUS; 2007). Segundo estimativas do Ministério da Saúde (MS), nascem cerca de 2500 a 3000 crianças a cada ano com DF e com o traço falciforme nascem cerca de 160.000 a 200.000 crianças a cada ano. Em Minas Gerais, a triagem neonatal foi iniciada em 1998 e mostrou uma elevada incidência da DF no estado, com 1:1400 triados e 1:30 triados com traço falciforme (JANUÁRIO, 2004).

Em 2006, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a DF como um problema global de saúde pública, especialmente nos países em

desenvolvimento, e reforçou a necessidade de implementar programas abrangentes de prevenção e tratamento, visando reduzir a morbidade e mortalidade da doença.

No Brasil, em 2001, mediante a Portaria nº822/01 do MS, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo a triagem para as hemoglobinopatias. Em agosto de 2005, foi publicada a Portaria de nº 1.391, que instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias (CANÇADO; JESUS; 2007).

O número de pacientes com DF está aumentando, tanto em países de baixa renda como em países de alta renda (PIEL *et al.*, 2013). Os ganhos na expectativa de vida entre as pessoas afetadas são o resultado de intervenções como o rastreamento de recém-nascidos, a profilaxia com a penicilina, a prevenção primária do acidente vascular cerebral e o tratamento com hidroxiureia (QUINN *et al.*, 2010). As medidas preventivas e novas terapias contribuíram para a crescente longevidade desses pacientes. Publicações recentes descreveram pacientes com DF em sua sexta, sétima ou oitava década (BALLAS *et al.*, 2016). A expectativa de vida aumentou de maneira significativa nos países de alta renda nos últimos 40 anos, com a taxa de mortalidade infantil próxima daquela da em população geral (LÊ PQ *et al.*, 2015) e uma sobrevivência mediana de mais de 60 anos (GARDNER *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços, a expectativa de vida para pacientes com DF é reduzida em cerca de 30 anos, mesmo com os melhores cuidados médicos, e a qualidade de vida é frequentemente ruim (PIEL *et al.*, 2017).

2.1.2 - Padrões da herança na doença falciforme

Os genótipos de DF mais prevalentes incluem a homozigose para o gene HbS (HbSS), as condições heterozigóticas para os genes HbS e β -talassemia (HbS β^0 -talassemia e HbS β^+ -talassemia) e a doença da hemoglobina SC (heterozigose para genes HbS e HbC). A hemoglobina S (*Sickle hemoglobin*, $\alpha_2\beta_2^S$) representa mais da metade da hemoglobina nos pacientes com esses distúrbios (STEINBERG, 1999, 2005).

A HbSS e HbS β^0 -talassemia são clinicamente muito semelhantes e, portanto, são comumente referidas como anemia falciforme (AF). Estes genótipos estão associados às manifestações clínicas mais graves (YAWN *et al.*, 2014). A doença HbSC é geralmente mais leve, mas mais propensa à retinopatia proliferativa. A HbS β^+ -talassemia apresenta um espectro clínico muito amplo, dependendo da mutação molecular do gene da β -talassemia e da quantidade de HbA produzida (SERJEANT, 2013).

A heterozigose para genes da HbA e HbS (HbAS) não apresentam nenhuma anormalidade hematológica significativa. O nível de hemoglobina é normal, assim como os números de leucócitos e plaquetas. As complicações clínicas são extremamente raras porque a concentração de HbS nas hemácias desses indivíduos é inferior a 50%, tornando-as resistentes à falcização nas condições fisiológicas normais (ZAGO *et al.*, 2013). Estes indivíduos são portadores do traço falciforme.

O diagnóstico laboratorial da DF baseia-se na detecção da HbS e deve seguir as normas estabelecidas no PNTN. Atualmente, a maioria dos programas utiliza a eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) e/ou pela cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Esses métodos de triagem apresentam excelente sensibilidade e especificidade (FERRAZ *et al.*, 2007).

Os níveis de hemoglobina em pacientes na fase estável da DF variam entre 6 e 10 g/dL. Em geral, a anemia é normocrômica e normocítica. Os níveis de reticulócitos podem estar elevados (entre 5 e 20%). Os achados laboratoriais de hemólise estão presentes: elevação de bilirrubina indireta, redução de haptoglobina sérica, elevação de urobilinogênio urinário e hiperplasia eritróide na medula óssea. Frequentemente, há leucocitose e, nem sempre, está relacionada a processo infeccioso e a contagem de plaquetas está em geral elevada. Provavelmente, tanto a leucocitose quanto a trombocitose estão associadas à hiperplasia de medula óssea em pacientes com hipofunção esplênica. Nos pacientes submetidos a transfusões repetidas, os níveis de ferritina são elevados, podendo ocorrer hemocromatose secundária (ZAGO *et al.*, 2013).

2.1.3 – Fisiopatologia

A hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos dos mamíferos que tem como principal função o transporte de oxigênio (O_2) por todo o organismo (GALIZA NETO; 2003). A hemoglobina é uma molécula globular formada por quatro cadeias de globinas que constituem dois pares: um par de cadeias α -símiles e um par de cadeias β -símiles. Na forma mais comum e abundante de hemoglobina, a HbA (hemoglobina do adulto), as cadeias são chamadas de globina α e globina β . As demais hemoglobinas normais humanas são formadas por combinações de cadeias α -símiles (alfa- α ou zeta- ζ) e cadeias β -símiles (beta- β , gama- γ , delta- δ ou épsilon- ϵ). Todas as cadeias de globina têm estrutura semelhante. São formadas por uma sequência de 141 aminoácidos (cadeia α) ou 146 aminoácidos (cadeia β). A cadeia de globina exibe uma conformação helicoidal (denominada α -hélice), que transforma a sequência linear em uma espiral que, mudando de direção e enovelando-se, dá à molécula uma forma globular (ZAGO, 2013). Sua estrutura é quimicamente unida a um núcleo de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que detém a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio nos tecidos (GALIZA NETO, 2003).

A hemoglobina é um excelente transportador de O_2 , em condições fisiológicas, pois a sua curva de dissociação facilita a oxigenação nos pulmões e a sua liberação na periferia (ZAGO, 2013).

Os genes que controlam a síntese das hemoglobinas estão localizados no braço curto do cromossomo 16 (cluster dos genes α -símiles) e no braço curto do cromossomo 11 (cluster dos genes β -símiles) (ZAGO, 2013).

As hemoglobinas humanas são heterogêneas em todas as fases da vida. No início do desenvolvimento existem três hemoglobinas embrionárias (Gower-1, Gower-2 e Portland), que são produzidas por um curto período, e sua síntese não é mais reativada no restante da vida. Durante toda a fase fetal predomina a Hemoglobina fetal (HbF), acompanhada de pequenas quantidades de HbA. Esta situação se inverte próximo ao nascimento, quando a produção de HbF vai sendo progressivamente substituída pela produção de HbA. No momento do nascimento, a síntese de HbF ainda constitui cerca de 60% do total, mas a substituição se completa entre o terceiro e o sexto mês de vida, embora níveis ligeiramente

elevados de HbF persistam durante os primeiros anos de vida. A variação dos níveis de HbF em adultos se deve ao gênero (mulheres têm níveis mais elevados que homens), fatores ambientais, determinantes genéticos, além de outros fatores ainda não identificados (ZAGO, 2013).

A DF é uma doença multissistêmica causada por uma mutação genética e quase todos os órgãos do corpo podem ser afetados. A doença é caracterizada pela presença de eritrócitos anormais danificados pela HbS, variante da HbA. A HbS é herdada de ambos os pais (homozigose do gene HbS) ou de um dos pais, juntamente com outra variante de hemoglobina, como a hemoglobina C (HbC), ou com β -talassemia (heterozigose composta) (PIEL *et al.*, 2017). A alteração molecular primária na DF é representada pela substituição de uma única base no códon 6 do gene da globina β , uma adenina (A) é substituída por uma timina (T) (GAG \rightarrow GTG) (ZAGO, 2013). Esta mutação leva à substituição de um ácido glutâmico por um resíduo de valina e tem como consequência final a polimerização das moléculas dessa hemoglobina anormal (HbS) quando desoxigenada (STEINBERG, 1999). A substituição do ácido glutâmico por valina ocorre na superfície da molécula. A HbS, quando desoxigenada *in vitro*, torna-se relativamente insolúvel e agrega-se em longos polímeros. A polimerização de desoxihemoglobina S depende de numerosas variáveis, como a concentração de oxigênio, pH, concentração de HbS, temperatura, pressão, força iônica, presença de hemoglobinas normais. A polimerização é o evento fundamental na patogenia da DF, resultando na alteração da forma do eritrócito (ZAGO, 2013). Quando desoxigenada, a HbS polimeriza, danificando o eritrócito e fazendo com que ele perca cátions e água. Essas células danificadas apresentam alterações nas suas características reológicas e na expressão de moléculas de adesão, resultando em anemia hemolítica e vaso-occlusão. Essa vaso-occlusão causa complicações agudas, incluindo danos isquêmicos aos tecidos, resultando em dor intensa e insuficiência nos diversos órgãos (PIEL *et al.*, 2017).

A polimerização da HbS, a vaso-occlusão e a anemia hemolítica são fundamentais para a fisiopatologia da DF precipitando uma cascata de eventos patológicos que conduzem a uma ampla gama de complicações. Esses processos incluem disfunção endotelial, deficiência funcional de óxido nítrico (NO), inflamação, estresse oxidativo e lesão de reperfusão, hipercoagulabilidade, aumento da adesividade de neutrófilos e ativação plaquetária. As complicações crônicas se

dividem em dois grupos principais: aqueles relacionados à vasculopatia de grandes vasos (doença cerebrovascular, hipertensão pulmonar, priapismo e retinopatia) e aqueles causados por dano orgânico isquêmico progressivo (hiposplenismo, insuficiência renal, doença óssea e dano hepático). O hiposplenismo é uma causa particularmente importante de doença e morte em crianças pequenas devido ao aumento do risco de infecção (PIEL *et al.*, 2017).

A hemólise é uma característica fundamental da DF. A hemoglobina descompartimentada, a arginase 1, a dimetilarginina assimétrica e os nucleotídeos de adenina são todos produtos da hemólise que promovem disfunção vasomotora, vasculopatia proliferativa e uma grande quantidade de complicações clínicas que se relacionam à vasculopatia pulmonar e sistêmica. O NO é inativado por hemoglobina livre. A hemólise intravascular pode prejudicar a biodisponibilidade do NO e causar estresse oxidativo (KATO *et al.*, 2017). O NO é um gás sinalizador produzido pelas células endoteliais e é responsável pela regulação do tônus vasomotor. A biodisponibilidade do NO está reduzida na DF, principalmente devido ao seu consumo pela hemoglobina livre, liberada na circulação após a hemólise. O resultado principal da redução da disponibilidade do NO é a inibição da vasodilatação dependente de NO na vasculatura, contribuindo com a vasoconstrição e, portanto, favorecendo potencialmente a vaso-oclusão (ZAGO, 2013). Essas respostas patológicas promovem a vasoconstrição regional e posterior remodelação dos vasos sanguíneos. Assim, a hemólise intravascular representa um mecanismo intrínseco para doença vascular relacionada às complicações clínicas na DF (KATO *et al.*, 2017).

2.1.4 – Fatores moduladores da gravidade da doença falciforme

A diversidade fenotípica da DF é parcialmente explicada por variantes genéticas que controlam a expressão dos genes da HbF e a herança do gene da α -talassemia (PIEL *et al.*, 2017).

A HbF inibe a polimerização, fenômeno responsável pela redução de sintomatologia clínica nos pacientes com elevados níveis de HbF. Da mesma forma, a HbA participa pouco do polímero e esta é a razão para a quase ausência de

anormalidades clínicas nos heterozigotos para o gene da HbS (ZAGO, 2013). A HbF não melhora todos os subfenótipos da DF na mesma medida. O determinante crítico do efeito da HbF sobre o tipo do fenótipo da doença está relacionado ao seu nível em cada eritrócito. As células com níveis menores de HbF são menos protegidas do dano induzido pelo polímero. Juntamente com a hidroxureia, vários novos tratamentos baseados na indução de HbF e medicamentos imunomoduladores específicos da lisina estão atualmente em fase de investigação (PIEL *et al.*, 2017). A HbF protege contra muitas, mas não todas, complicações hematológicas e clínicas da anemia falciforme. O nível de HbF é variável e geneticamente herdado (BAE *et al.*, 2012).

Os polimorfismos genéticos também influenciam a gravidade da doença. O espectro variável da doença é a consequência de múltiplos eventos e susceptibilidade genética (MORRIS, 2008). Os diversos polimorfismos do DNA ligados ao complexo do gene da β -globina definem os chamados haplótipos da AF (ZAGO, 2013). Cinco principais haplótipos têm sido relatados em diferentes regiões do mundo e são relacionados com países ou áreas do continente africano ou próximo a este. Eles estão ligados a grupos populacionais específicos e recebem as denominações de acordo com os locais de sua origem: Benin, República Central Africana (CAR) ou Bantu, Senegal, Camarões, Arábia Saudita e Índia (GALIZA NETO, 2003). Os diferentes haplótipos da DF estão relacionados com o quadro clínico e níveis de HbF. Os haplótipos Senegal e Árabe-Indiano estão associados com níveis elevados de HbF, ao passo que os haplótipos Benin e Bantu, com níveis menores de HbF. No Brasil, existe certa heterogeneidade na frequência dos diversos haplótipos entre as diferentes regiões geográficas, mas predominam os haplótipos Bantu e Benin (ZAGO, 2013). Em Minas Gerais, BELISÁRIO *et al.* realizaram um estudo coorte retrospectivo da prevalência dos haplótipos dos genes da β -globina em 221 crianças com AF ou $S\beta^0$ -talassemia derivadas do Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais. No estudo foi estimada a prevalência dos haplótipos e verificada as possíveis associações com características clínicas e hematológicas. Entre os 208 indivíduos com AF (HbSS), 39% apresentaram o genótipo CAR/CAR, 33% o genótipo Ben/CAR e 24% o genótipo Ben/Ben. Nesse estudo, os haplótipos CAR e Ben não se associaram com as características clínicas ou hematológicas analisadas de crianças com AF.

A α -talassemia reduz o nível de HbS intraeritrocitária, atenuando indiretamente o dano nos eritrócitos causado pelo polímero da HbS. A α -talassemia é causada, com maior frequência, pela deleção de um ou dois dos quatro genes da α -globina e está presente em um terço dos pacientes de origem africana e até metade dos pacientes descendentes do Oriente Médio ou da Índia (PIEL *et al.*, 2017). No Brasil, cerca de 20% dos negros são portadores da heterozigose para α -talassemia (ZAGO, 2013). A associação entre a α -talassemia e a AF é caracterizada por maiores níveis de hemoglobina, um menor volume corpuscular médio, menos hemólise e menos complicações associadas à hemólise. Por outro lado, algumas características da doença associada à vaso-oclusão, como episódios dolorosos agudos, são mais comuns na AF associada à α -talassemia (PIEL *et al.*, 2017). BELISÁRIO *et al.* estudaram a prevalência de α -talassemia e avaliaram o seu efeito nas características clínicas e hematológicas em crianças com DF acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS). A prevalência de α -talassemia, em heterozigose ou homozigose, atingiu quase 30% das crianças. Foi evidenciado o papel protetor da α -talassemia contra o desenvolvimento de doença cerebrovascular em indivíduos homozigotos SS, assim como seu efeito modificador nas características hematológicas.

2.1.5 – Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da DF são muito variáveis e estão relacionadas principalmente aos fenômenos de vaso-oclusão. Diversos órgãos podem ser acometidos pela obstrução vascular. Episódios recorrentes de vaso-oclusão e inflamação resultam em danos progressivos na maioria dos órgãos, incluindo o cérebro, rins, pulmões, ossos e sistema cardiovascular. Os danos tornam-se mais aparentes com o aumento da idade (REES *et al.*, 2010).

A taxa de hemólise está associada a várias complicações clínicas da DF que se enquadram em dois subfenótipos parcialmente sobrepostos: um subfenótipo viscosidade-vaso-oclusão versus um subfenótipo de disfunção hemolítico-endotelial. O subfenótipo viscosidade-vaso-oclusão está associado a uma taxa hemolítica mais baixa, marcada por um maior nível de hemoglobina e níveis baixos de hemoglobina

plasmática livre, lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubina. Pacientes com essas características apresentam maior incidência de crises de dor vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda e osteonecrose. Em contraste, os pacientes com o subfenótipo de disfunção hemolítico-endotelial exibem marcadores de alta taxa hemolítica, incluindo baixo nível de hemoglobina, alta hemoglobina plasmática, LDH, bilirrubina e arginase, culminando na baixa biodisponibilidade do NO e alta prevalência de HP, ulceração nas pernas, priapismo, morte súbita e possivelmente acidente vascular cerebral e asma. A co-herança do traço de α -talassemia com DF reduz a taxa hemolítica, minimiza o risco de complicações associadas à hemólise e aumenta o risco de complicações relacionadas à viscosidade (KATO *et al.*, 2007; MORRIS, 2008).

As crises vaso-oclusivas representam as manifestações clínicas mais comuns da DF. A frequência das crises e a sua gravidade são variáveis. Geralmente ocorre um episódio agudo de dor intensa que é resultante da isquemia tecidual causada por oclusão microvascular nos ossos e medula óssea (YAWN *et al.*, 2014). Os fatores desencadeantes são diversos e incluem infecção, desidratação e tensão emocional de qualquer natureza. Episódios agudos de dor e inchaço de mãos e pés (síndrome das mãos e pés ou dactilite) são frequentes em crianças entre seis meses e dois anos de idade. As crises dolorosas típicas atingem principalmente ossos longos, articulações e região lombar. Outras regiões podem também ser afetadas, como couro cabeludo, face, tórax e pelve (ZAGO, 2013). A frequência de episódios/ano é uma medida de gravidade clínica e correlaciona-se com a morte precoce em pacientes com DF (PLATT *et al.*, 1991). Indivíduos com mais de três hospitalizações por uma crise vaso-oclusiva em um ano têm risco aumentado de morte prematura (YAWN *et al.*, 2014).

A DF é caracterizada por insuficiência multiorgânica progressiva, particularmente envolvendo cérebro e rim. À medida que os pacientes envelhecem, a maioria experimenta algum evento neurológico. Vinte e cinco por cento dos adultos mais velhos tiveram um acidente vascular cerebral clínico e pelo menos metade da população teve um infarto cerebral silencioso, atrofia cortical e comprometimento neurocognitivo. A doença renal crônica ocorre em 25% dos adultos mais velhos e resulta em 50% de suas mortes. A insuficiência renal geralmente se desenvolve insidiosamente. Pode ser prevenida ou minimizada por triagem precoce e tratamento

de fatores de risco modificáveis, incluindo hipertensão e microalbuminúria (VICHINSKY, 2017).

As complicações oftalmológicas são frequentes e incluem anormalidades na conjuntiva, infartos orbitários, hemorragia retiniana e retinopatia proliferativa.

A necrose asséptica da cabeça do fêmur é uma complicação comum e afeta cerca de 10% das pacientes, podendo chegar a mais de 50% dos portadores de hemoglobinopatia SC (ZAGO, 2013).

2.1.5.1 – Complicações cardiovasculares

As complicações cardiovasculares são cada vez mais frequentes nos pacientes portadores de DF com o aumento da longevidade. Há desenvolvimento de uma vasculopatia sistêmica proliferativa progressiva, HP, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e dilatação das câmaras cardíacas.

As complicações cardíacas estão relacionadas à morbidade e mortalidade dessa doença. O aumento do volume e o grau de dilatação do VE estão intimamente ligados ao grau de anemia. A anemia crônica da DF resulta em aumento do débito cardíaco. O aumento do estresse da parede ventricular devido à sobrecarga de volume crônica causa o desenvolvimento de hipertrofia excêntrica das paredes do VE. Essa adaptação cardíaca inicialmente mantém as pressões de enchimento normais. O dano direto do miocárdio por doença microvascular e a sobrecarga de ferro também foram postulados como possíveis etiologias para as anormalidades cardíacas (GLADWIN *et al*, 2012). Entretanto, a deposição de ferro no miocárdio foi considerada, em estudos com ressonância magnética, um achado raro, mesmo na presença de uma história de transfusão significativa, sobrecarga sistêmica de ferro ou sobrecarga de ferro hepático (INATI *et al.*, 2009). O acometimento do lado esquerdo do coração ocorre em aproximadamente 13% dos adultos com DF e é causado principalmente por disfunção diastólica. A disfunção diastólica isolada em pacientes com DF é um fator de risco independente para mortalidade. Pacientes com doença vascular pulmonar e disfunção diastólica apresentam um risco particularmente alto de morte (REES *et al.*, 2010).

A função sistólica do VE está preservada na maioria dos pacientes com DF. A presença de alterações segmentares é rara. As anormalidades diastólicas estão associadas à idade mais avançada, aumentos na pressão arterial, aumento da massa ventricular e maiores níveis de creatinina. A disfunção diastólica é um achado comum nos pacientes com DF. SACHDEV *et al.* demonstraram que a disfunção diastólica e a hipertensão pulmonar contribuem de forma independente para a mortalidade em pacientes com DF. Os pacientes com ambos os fatores de risco têm um pior prognóstico.

As anormalidades eletrocardiográficas não são incomuns e incluem o prolongamento do QT e arritmias ventriculares. A isquemia miocárdica e o infarto foram descritos em pacientes com DF, mas, na maioria dos casos, a angiografia coronária revela as artérias coronárias normais. Os achados de isquemia foram atribuídos à oclusão microvascular aguda e crônica no cenário de dano endotelial crônico, estado pró-coagulante e vasculopatia sistêmica (GLADWIN *et al.*, 2012). As hipóteses para explicar a baixa frequência de oclusão importante de artérias coronárias são a circulação hiperdinâmica e os baixos níveis de colesterol observados nos pacientes com DF. Alguns pacientes evoluem para insuficiência cardíaca, principalmente após a segunda década de vida (ZAGO, 2013).

Os pacientes com DF estáveis sem HP podem apresentar câmaras direitas dilatadas sem disfunção significativa do ventrículo direito (VD) na maioria dos casos (GLADWIN *et al.*, 2012). Durante o exame de ecocardiograma, é possível estimar o pico de velocidade da regurgitação tricúspide (TRV) que reflete a pressão sistólica da artéria pulmonar. Nos episódios de síndrome torácica aguda, as pressões pulmonares aumentam e a presença de *cor pulmonale* foi observada em 13% dos pacientes. Os pacientes que exibiram $TRV \geq 3\text{m/s}$ ao ecocardiograma durante o evento agudo, apresentaram risco particularmente alto de falência de múltiplos órgãos e morte súbita. A sobrecarga de pressão pulmonar aguda associada à vasculopatia pulmonar crônica foram causas da descompensação aguda do VD (MEKONTSO *et al.*, 2008).

A morte súbita é um mecanismo de morte comum na população com DF ocorrendo no contexto de hospitalização com sepse ou falência de múltiplos órgãos. MANCI *et al.* descobriram que a morte era súbita e inesperada em 40% dos

pacientes e geralmente era associada a eventos agudos. Em 75% dos pacientes, houve evidências de lesão orgânica crônica. As séries mais recentes de autópsia mostraram que as causas cardiopulmonares representam a maioria dos óbitos com morte súbita e a hipertensão pulmonar foi um achado comum no momento da morte (GLADWIN *et al.*, 2012).

Hipertensão Pulmonar (HP): É uma desordem fisiopatológica que envolve múltiplas condições clínicas e pode complicar a maioria de doenças cardiovasculares e respiratórias. A HP é definida como um aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso conforme avaliado pelo cateterismo cardíaco direito. O ecocardiograma transtorácico (ETT) é o exame de imagem usado para avaliar os efeitos da HP no coração, sendo possível estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) (GALIÈ *et al.*, 2015). Calcula-se o gradiente de pressão do ventrículo direito para o átrio direito através do pico de velocidade da regurgitação tricúspide (TRV) usando a equação simplificada de Bernoulli. A este valor soma-se a pressão do átrio direito estimada pelo diâmetro e variação respiratória da veia cava inferior (FIGURA 1).

Equação simplificada de Bernoulli: $\Delta P_{VD-AD} = 4 (V_{TRV})^2$

$PSAP = 4(V_{TRV})^2 +$ pressão do AD, onde V é a velocidade máxima (em metros por segundo) do refluxo da valva tricúspide (RUDSKI *et al.*, 2010).

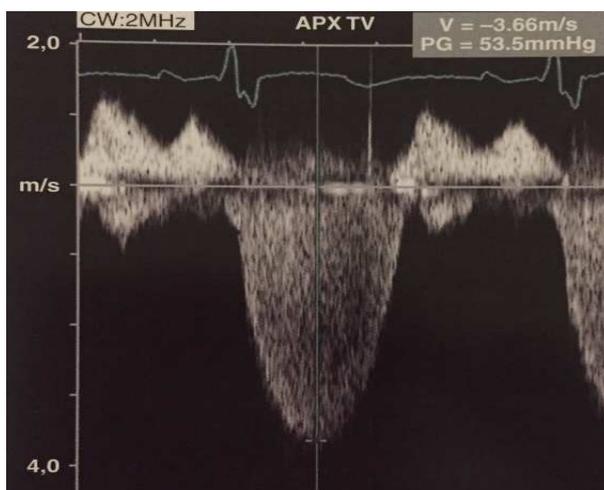


FIGURA 01 – Pico de velocidade da regurgitação tricúspide (TRV) que reflete a pressão sistólica da artéria pulmonar através do Doppler contínuo.

De acordo com o *Guideline 2015* sobre hipertensão pulmonar da *European Society of Cardiology*, o exame ecocardiográfico deve ter como objetivo atribuir um

nível de probabilidade de HP e sugere uma classificação com base em TRV em repouso e na presença de variáveis ecocardiográficas adicionais que corroborem a presença de HP. A probabilidade de HP pode então ser julgada como alta, intermediária ou baixa. É considerada baixa quando a TRV < 2.8 m/s sem outros sinais ecocardiográficos de HP. A probabilidade é intermediária quando a TRV < 2.8 m/s e existem sinais ecocardiográficos de HP ou TRV: 2.9–3.4 m/s, mas sem outros sinais de HP. É considerada probabilidade alta de HP se TRV > 3.4 m/s ou TRV: 2.9–3.4 m/s associada a outros sinais de HP. A confirmação de HP deve ser feita através do cateterismo cardíaco direito. As anemias hemolíticas crônicas, incluindo a DF, podem apresentar alterações vasculares pulmonares que levam à hipertensão arterial pulmonar e são atualmente classificadas no Grupo 5 de HP por mecanismos multifatoriais. A HP é uma complicação comum nos pacientes com DF. A sua patogênese nesses pacientes é provavelmente multifatorial e pode ser secundária à hemólise intravascular crônica e à redução da disponibilidade de NO. Numerosos estudos clínicos mostraram que o aumento das pressões pulmonares é um importante marcador de risco para a mortalidade nesses pacientes (GLADWIN *et al.*, 2012; ATAGA *et al.*, 2006).

GORDEUK *et al.* mostraram que a HP afeta cerca de 10% dos pacientes adultos com DF, particularmente aqueles com o genótipo homozigoto. Cerca de metade dos pacientes com HP relacionada à DF apresenta HP pré-capilar com potenciais etiologias relacionadas ao estado de deficiência de NO e à hemólise intravascular, tromboembolismo pulmonar crônico ou à hipoxemia crônica relacionadas à anemia, baixa saturação de O₂ e obstrução microvascular. O restante possui HP pós-capilar ou venosa secundária à disfunção ventricular esquerda. Embora a pressão da artéria pulmonar em pacientes com DF com HP seja moderadamente elevada, eles apresentam um risco de morte significativamente maior do que os pacientes sem HP. O manejo de adultos com aumento da pressão em território pulmonar relacionada à DF é baseado na anticoagulação para aqueles com tromboembolismo; oxigenoterapia para aqueles com baixa saturação de oxigênio; tratamento da insuficiência ventricular esquerda em pacientes com HP pós-capilar; e hidroxiureia ou transfusões para aumentar a concentração de hemoglobina, reduzir a hemólise e prevenir eventos vaso-oclusivos que causem aumentos adicionais na pressão pulmonar.

FONSECA *et al.* demonstraram que a presença de HP, independentemente da gravidade, está associada a risco aumentado de morte em pacientes com DF e a hemólise está fortemente associada à HP. Cerca de 13% dos pacientes sem evidência prévia de HP desenvolveram aumento da pressão pulmonar após três anos de observação. Fatores de risco como hipoxemia, apneia do sono, doença tromboembólica pulmonar, doença pulmonar restritiva, disfunção sistólica e diastólica do VE, anemia grave e sobrecarga de ferro precisam ser identificados e tratados (REES *et al.*, 2010). Pelo alto risco de desenvolver HP, os pacientes com DF devem realizar ecocardiogramas periódicos, pelo menos a cada dois ou três anos, para identificar a presença de aumento das pressões em território pulmonar (ATAGA *et al.*, 2006).

2.2 – ECOCARDIOGRAFIA NA AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME

As indicações do ecocardiograma na avaliação cardiológica do paciente com DF são diversas e incluem:

- Avaliação de sinais sugestivos de HP e a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar através da velocidade máxima da regurgitação tricúspide.
- Avaliação dos diâmetros e volumes das câmaras cardíacas.
- Avaliação de hipertrofia ventricular.
- Análise da função sistólica e da função diastólica. Análise da contratilidade segmentar.
- Avaliação de sopros cardíacos e valvopatias associadas.
- Análise de comprometimento cardíaco por outras comorbidades associadas.
- Avaliação cardiológica na síndrome torácica aguda sendo útil para se detectar a elevação transitória da pressão arterial pulmonar e a disfunção ventricular direita durante o quadro agudo.
- Avaliação dos pacientes com critérios clínicos e laboratoriais de gravidade da doença.

2.2.1 – Avaliação da função sistólica

A função sistólica do VE está preservada na maioria dos pacientes com DF e as alterações segmentares são raras. Quando a disfunção sistólica está presente, é observada principalmente em pacientes mais velhos e com doenças associadas, como hipertensão arterial sistêmica e doença renal. A pressão sanguínea sistêmica nos pacientes com DF é mais baixa, mas a presença de hipertensão sistêmica relativa tem sido associada à disfunção renal, ao aumento do risco de HP e a desfechos adversos (GORDEUK *et al.*, 2008).

2.2.2 – Avaliação da função diastólica

A avaliação ecocardiográfica da função diastólica do VE é parte integrante da avaliação rotineira de pacientes com sintomas de dispneia ou insuficiência cardíaca. A disfunção diastólica do VE geralmente é o resultado de um comprometimento do relaxamento do VE e aumento da rigidez da câmara acarretando aumento das pressões de enchimento cardíaco. A pressão de enchimento do VE deve ser estimada porque a pressão diastólica elevada do VE na ausência de aumento do volume diastólico final do VE é forte evidência de uma disfunção diastólica bem desenvolvida. O volume do átrio esquerdo (AE) reflete os efeitos cumulativos do aumento das pressões de enchimento do VE ao longo do tempo. O aumento do volume de AE é um preditor independente de morte, insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial (FA) e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. A PSAP, desde que a doença vascular pulmonar seja excluída, pode identificar pacientes com pressões de enchimento aumentadas de VE. Em muitos pacientes, as alterações estruturais de VE e AE podem ajudar a diferenciar a função diastólica normal e anormal. Semelhante ao aumento do AE na ausência de arritmia atrial crônica, que geralmente é um marcador de elevação crônica ou prolongada pressão no AE, a hipertrofia do VE (HVE) geralmente está associada ao aumento da rigidez das paredes do VE e da disfunção diastólica (NAGUEH *et al.*, 2016).

De acordo com o *ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure*, em pacientes com IC clínica, os estudos estimam que a prevalência de IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) é de aproximadamente 50% (intervalo de 95%:

40% a 71%). Estudos sugeriram que a incidência de ICFEp está aumentando e que uma maior parcela de pacientes hospitalizados com IC se enquadram nesse diagnóstico. Na população em geral, os pacientes com ICFEp são geralmente mulheres mais velhas com história de hipertensão arterial. A obesidade, a doença arterial coronariana, diabetes mellitus, FA e hiperlipidemia também são altamente prevalentes na ICFEp em estudos e registros de base populacional.

O diagnóstico de ICFEp é mais desafiador, pois os pacientes geralmente não têm um VE dilatado, mas, em vez disso, muitas vezes têm um aumento na espessura da parede do VE e/ou aumento do tamanho do AE como sinal de aumento das pressões de enchimento (PONIKOWSKI *et al.*, 2016). O diagnóstico de ICFEp crônica, especialmente no paciente idoso típico com comorbidades e sem sinais óbvios de sobrecarga hídrica é difícil e falta um padrão ouro validado. Para melhorar a especificidade do diagnóstico de ICFEp, o diagnóstico clínico precisa ser apoiado por medidas objetivas de disfunção cardíaca em repouso ou durante o exercício. O diagnóstico de ICFEp requer as seguintes condições a serem cumpridas (PONIKOWSKI *et al.*, 2016):

- Diagnóstico clínico com sinais e sintomas compatíveis com IC.
- Avaliação da FEVE por ecocardiografia. Nas diretrizes atuais, definimos ICFEp como FEVE $\geq 50\%$ e consideramos pacientes com FEVE entre 40 e 49% como área cinza, podendo ser indicada como IC com fração de ejeção levemente reduzida.
- Evidência de doença cardíaca estrutural ou funcional relevante (HVE e/ou aumento do AE).
- ECG em repouso com anormalidades como FA, HVE e anormalidades de repolarização ventricular.
- Elevação das concentrações plasmáticas dos peptídeos natriuréticos: BNP ≥ 35 pg/mL e/ou NT-proBNP ≥ 125 pg/ml.
- Evidência de disfunção diastólica do VE que pode ser determinada por ecocardiografia Doppler ou cateterismo cardíaco.

Na maioria dos estudos clínicos, as pressões de enchimento do VE e a classificação da função diastólica podem ser determinadas de forma confiável

através da ecocardiografia. As quatro variáveis recomendadas e os valores de corte anormais são:

- Relação E/e' média > 14
- A velocidade anormal do e' septal < 7 cm/seg ou e' lateral < 10 cm/seg
- Volume indexado do AE > 34 ml/m²
- Velocidade máxima de TR > 2,8 m/seg.

Reconhece-se que, às vezes, apenas a velocidade e' lateral ou e' septal está disponível e clinicamente válida. Assim, nessas circunstâncias, uma relação E/e' lateral > 13 ou uma relação E/e' > 15 septal é considerada anormal. A função diastólica do VE é normal se mais da metade das variáveis disponíveis não atenderem aos valores de corte para identificar a função anormal. A disfunção diastólica do VE está presente se mais da metade dos parâmetros disponíveis atingem esses valores de corte. O estudo não é conclusivo se metade dos parâmetros não atingirem os valores de corte (NAGUEH *et al.*, 2016).

A estimativa das pressões de enchimento do VE e classificação da função diastólica do VE em pacientes com FEVE deprimida e em pacientes com doença do miocárdio e FEVE normal podem ser feitas através das variáveis ecocardiográficas que incluem as velocidades do fluxo mitral, as velocidades do anel mitral, a relação E/e', a velocidade máxima da regurgitação tricúspide e o volume indexado do AE. Assim, de acordo com as variáveis, a função diastólica será classificada como: normal, disfunção diastólica grau I, disfunção diastólica grau II (pseudonormal), disfunção diastólica grau III (padrão restritivo) e indeterminada.

A disfunção diastólica do VE é comum em pacientes com DF, possivelmente relacionada à dilatação ventricular e hipertrofia excêntrica do miocárdio como resposta à anemia crônica e hipertensão sistêmica relativa. O achado de disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção preservada é um preditor independente de diminuição da tolerância ao exercício e da mortalidade na DF (SACHDEV *et al.*, 2011, 2007). Do ponto de vista hemodinâmico, quase metade dos casos de HP na DF relatada na literatura apresentam HP pós-capilar ou venosa causada pela doença cardíaca esquerda associada à disfunção diastólica. Fazer o diagnóstico de HP pós-capilar é importante porque o tratamento precisa ser direcionado à disfunção

do ventrículo esquerdo e pode melhorar a sintomatologia e diminuir a pressão pulmonar (GORDEUK *et al.*, 2016).

A ecocardiografia passou por grandes transformações desde o seu início. As primeiras imagens ecocardiográficas foram obtidas através do Modo M. Desde então, diversas técnicas foram incorporadas ao longo dos anos e a ecocardiografia tem se aperfeiçoado nas últimas décadas. A modalidade bidimensional fornece ampla avaliação da anatomia cardíaca. O estudo Doppler avalia a fisiologia e da hemodinâmica cardíaca detectando a velocidade, a direção e o padrão do fluxo sanguíneo nas diferentes câmaras cardíacas (SILVA *et al.*, 2012). O Doppler tecidual (DT) veio como uma grande inovação na história da ecocardiografia e serve como ferramenta para o diagnóstico e a avaliação prognóstica de várias doenças cardiovasculares. O estudo do *strain* e do *strain rate* significou avanços no campo do DT (MATHIAS *et al.*, 2012).

Novas tecnologias foram desenvolvidas e incorporadas para tornar os diagnósticos mais precisos e acurados, facilitando a detecção mais precoce de alterações cardíacas nas diversas doenças. Nesse contexto, surgiu o uso do *Speckle-Tracking* na ecocardiografia.

2.2.3 – Strain

2.2.3.1 – Definição de Strain

O conceito de *strain* foi descrito em 1973 por Mirsky e Parmley e representa a deformação de um tecido quando a ele é aplicado uma dada força. Ele expressa a dinâmica local do desempenho miocárdico.

O *strain* (ϵ) e *strain rate* (SR) são índices clínicos de deformação miocárdica regional e global. O *strain* ou deformação é definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio, normalmente relacionado ao comprimento na diástole final (FIGURA 02). O *strain* normalmente é expresso em porcentagem (%). Por convenção, um valor positivo do *strain* reflete o alongamento em relação ao seu tamanho original, enquanto que um valor negativo está relacionado ao encurtamento do tamanho do objeto. Para o *strain* longitudinal e o

circunferencial, os valores negativos do *strain* e do SR descrevem a contração dos segmentos do miocárdio. Já para a deformação no sentido radial, a contração sistólica é representada por valores positivos do *strain* e SR (ALMEIDA *et al.*, 2013).

O *strain* miocárdico foi inicialmente calculado a partir da análise pelo DT. O DT permite a medida das velocidades de contração longitudinal miocárdica em dois pontos diferentes do miocárdio. A medida da distância entre dois pontos diferentes com velocidades distintas de contração dividida pelo tempo fornece o valor do SR (ou taxa de deformação).



$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

FIGURA 02 – Deformação (*strain*) onde ε é o *strain*, L_0 é o comprimento original e L é o comprimento do objeto após a deformação.

Fonte: NESBITT e MANKAD, 2009

O SR é a medida da velocidade de deformação do miocárdio, definida pela fórmula $(V_2 - V_1)/d$, onde V_2 e V_1 são as velocidades de encurtamento do miocárdio (cm/s) em dois pontos separados por uma distância d em centímetros e sua unidade é expressa em s^{-1} [(cm/s)/cm] (SILVA *et al.*, 2012). (FIGURA 03).

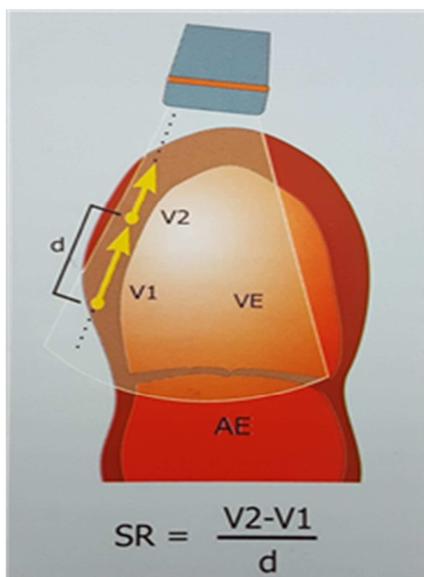


FIGURA 03 – Medida do *strain rate*

Fonte: SILVA *et al.*, 2012

A principal limitação dessa técnica derivada do DT é a dependência do ângulo de insonação e esse ângulo varia, constantemente, durante o ciclo cardíaco. As regiões apicais do VE não podem ser corretamente avaliadas.

2.2.3.2 – *Strain* bidimensional pela técnica do *Speckle-Tracking*

O *strain* bidimensional utilizando a técnica do *Speckle-Tracking* é uma promissora modalidade de imagem ecocardiográfica. Semelhante à imagem de DT, ela permite o cálculo de velocidades do miocárdio e dos parâmetros de deformação tais como o *strain* e o SR. Esses parâmetros fornecem informações importantes sobre a função sistólica e diastólica, isquemia, mecânica miocárdica e muitos outros processos fisiopatológicos do coração (BLESSBERGER, 2010).

O VE apresenta disposição helicoidal e laminar das fibras miocárdicas, conferindo ao músculo grande eficiência mecânica. Planos ortogonais e tangenciais são usados para analisar a deformação sistólica. A técnica ecocardiográfica de *Speckle-Tracking* avalia a contratilidade ventricular esquerda. Ela consiste na captura e rastreamento de pontos no miocárdio através do ecocardiograma bidimensional ao longo do ciclo cardíaco, gerando vetores de movimento e curvas de deformação (*strain* e SR). A deformação aferida nos planos ortogonais denomina-se *strain* longitudinal, radial e circunferencial (DEL CASTILLO *et al.*, 2010).

Speckles ou marcadores naturais do miocárdio originam-se da interferência construtiva e destrutiva do feixe de ultrassom que incide sobre os tecidos. Eles podem auxiliar no diagnóstico precoce das alterações miocárdicas e atuar na predição de certos eventos cardíacos. Os *speckles* podem ser rastreados durante o ciclo cardíaco por *softwares* específicos, promovendo a análise da função sistólica e diastólica. Estes pequenos pontos são menores do que o comprimento de onda do ultrassom e apresentam uma relativa estabilidade temporal. Eles se originam da escala de cinza do eco e estão agrupados em regiões de interesse que medem cerca de 20-40 pixels, chamadas de *kernels*. Os *kernels* são relativamente estáveis no tempo, exibindo um padrão específico, como uma “impressão digital”, e podem ser rastreados por *softwares* ao longo do ciclo cardíaco. Eles são identificados tanto pela escala de cinza da ecocardiografia bidimensional convencional quanto pela ecocardiografia 3D, sendo independentes do ângulo de incidência do ultrassom,

permitindo assim a avaliação da mecânica cardíaca nos três planos espaciais: longitudinal, circunferencial e radial. O *strain* radial durante a sístole é positivo, pois reflete o espessamento miocárdico (o comprimento final é maior do que o inicial). Por outro lado, o *strain* longitudinal e o *strain* circunferencial apresentam valores negativos, uma vez que o comprimento inicial é maior do que o final (ABDUCH *et al.*, 2014).

Por convenção, os três planos ortogonais (longitudinal, radial e circunferencial) são perpendiculares entre si (FIGURA 04):

- **Strain longitudinal:** mede a deformação no sentido base-ápex da cavidade, ou seja, o encurtamento da câmara, nos cortes quatro, duas ou três câmaras. Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é menor do que o comprimento inicial (diastólico), a porcentagem da deformação é negativa (FIGURA 05, 06 e 07).
- **Strain radial:** avalia o espessamento das paredes e é aferido pelo eixo curto do ventrículo esquerdo. Como a espessura final (sistólica) é maior do que a espessura inicial (diastólica), a porcentagem da deformação é positiva.
- **Strain circunferencial:** obtido também pelo eixo curto do ventrículo esquerdo, mede a variação da circunferência. Como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, a porcentagem da deformação é negativa.

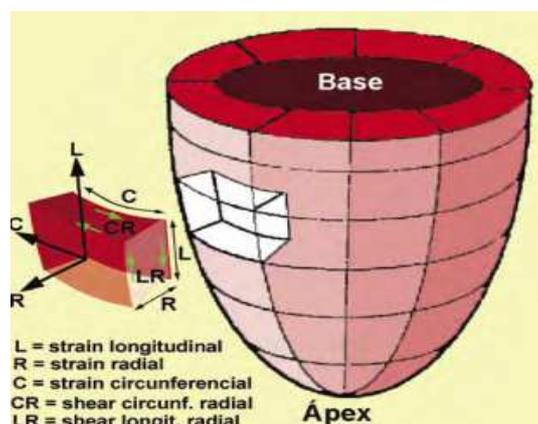


FIGURA 04 – Representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica. Fonte: DEL CASTILLO *et al.*, 2010

A análise do deslocamento dos pontos no sentido circunferencial, também, permite estimar a rotação (em graus) e a taxa de rotação (em graus por segundo). A diferença entre a rotação, ao nível da base da cavidade (eixo curto, ao nível da valva mitral) e ao nível do ápex (eixo curto apical), resulta na denominada torção apical ou *twisting*. Isso ocorre porque a região basal gira em sentido horário e a região apical, em sentido anti-horário, durante a sístole. Para o cálculo da torção apical, subtrai-se a rotação apical da rotação basal. Como a rotação apical apresenta maior amplitude do que a basal, obtém-se uma curva positiva (predomínio anti-horário) de aproximadamente $6^\circ \pm 1^\circ$ (DEL CASTILLO *et al.*, 2010).

Torrent-Guasp demonstrou que os ventrículos são formados por uma banda muscular única dobrada sobre si mesma e ancorada, em seus extremos, nos anéis aórtico e pulmonar. Para o esvaziamento do ventrículo esquerdo são utilizados os movimentos de encurtamento da sua base para o ápice, de torção e de encurtamento para o centro da cavidade. Na diástole, acontece o fenômeno inverso. Nessa banda muscular distinguem-se três componentes: componente basal, que envolve a base dos ventrículos, com fibras principalmente de direção circular; componente descendente, chamado de banda agonista, que envolve a região apical, na qual se reflete; componente ascendente, também denominado antagonista. Esses dois últimos componentes apresentam, principalmente, fibras oblíquas e longitudinais.

As fibras que formam a espessura da parede muscular mudam de direção, entre o endocárdio (fibras paralelas à parede), a região central (fibras perpendiculares) e o epicárdio (fibras oblíquas). As fibras musculares estão dispostas em feixes, separados por tecido conectivo, que permite o deslizamento entre as camadas. O *strain* longitudinal aumenta gradativamente em direção ao ápex, provavelmente, pelo predomínio de fibras longitudinais e oblíquas nessa região, que promovem o esvaziamento da cavidade. O mesmo ocorre com o *strain* circunferencial. O *strain* radial apresenta diminuição gradativa, em direção ao ápex, pois as fibras de direção circular, necessárias para o aumento rápido da pressão intracavitária antes da abertura aórtica, encontram-se preferentemente na região basal (DEL CASTILLO *et al.*, 2010).

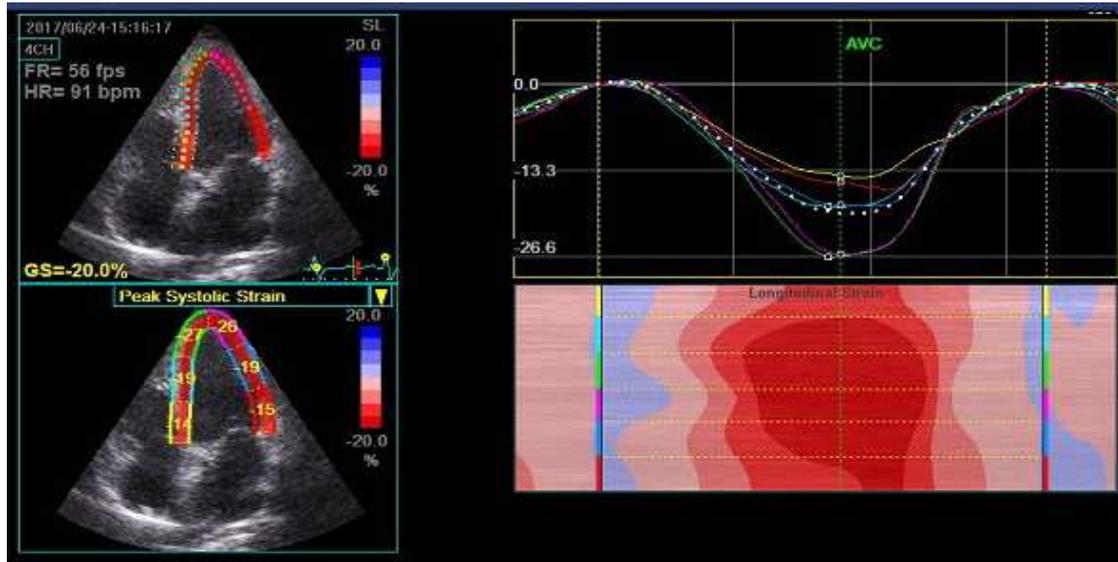


FIGURA 05 - Análise do *strain* longitudinal quatro câmaras.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 120).

A medida da deformidade a partir de uma técnica bidimensional (*strain* bidimensional), ao invés de ser derivada do Doppler, apresenta várias vantagens. Em primeiro lugar, a não dependência do ângulo. Em segundo lugar, a relação sinal-ruído parece ser mais satisfatória e em terceiro, a capacidade de medir o *strain* em duas dimensões e não apenas no sentido do feixe do Doppler (SILVA *et al.*, 2012).

A maioria dos estudos clínicos que utilizam o *strain* para avaliação da função cardíaca decorre de trabalhos não randomizados e retrospectivos. A redução absoluta do *strain* é um marcador da maioria das doenças do miocárdio, aguda ou crônica, e promove pior prognóstico e risco aumentado (COLLIER *et al.*, 2017).

A medida do *strain* global longitudinal (GLS) é uma técnica robusta, bem validada e reproduzível para a avaliação da deformação longitudinal do VE. KALAM *et al.* realizaram uma revisão sistemática de estudos observacionais que compararam o GLS contra a FEVE na predição de eventos cardíacos adversos maiores. Eles buscaram reunir provas de que o GLS é um marcador preciso na predição de resultados cardiovasculares, em comparação com a FEVE. Os dados foram coletados de 16 artigos publicados (n = 5721 adultos) com 15 estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. A metanálise concluiu que há uma

forte evidência do valor prognóstico do GLS e que este parece ser superior à FEVE para prever eventos cardíacos adversos maiores.

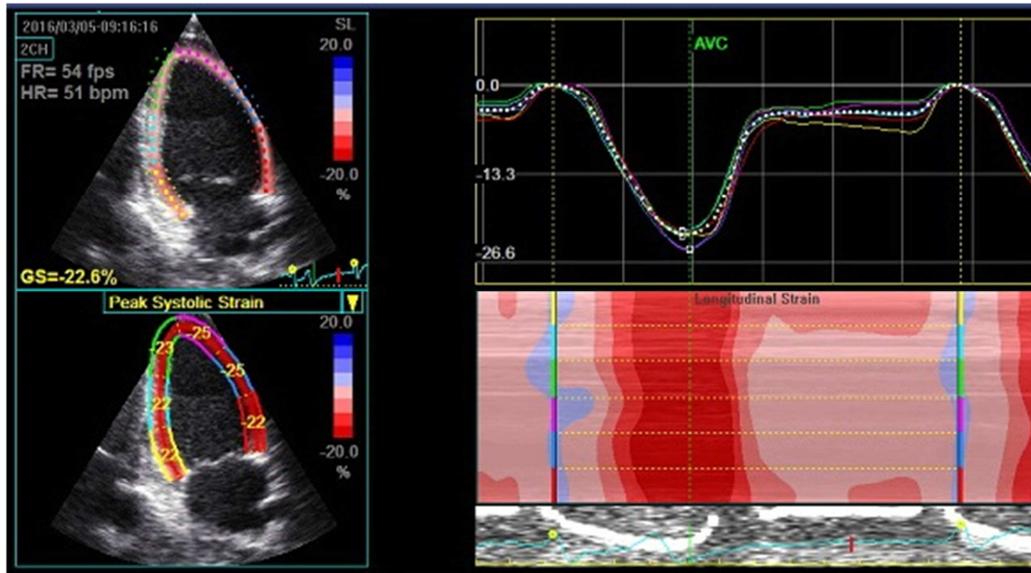


FIGURA 06 - Análise do *strain* longitudinal duas câmaras – achados normais.
Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 36).

A definição de valores normais do GLS do VE, do *strain* circunferencial global e do *strain* radial global é importante para a aplicação clínica desta modalidade. Os valores normais relatados da GLS variaram de -15,9% a -22,1% (média de -19,7%). O *strain* circunferencial global normal variou de -20,9% a -27,8% (média de -23,3%). O *strain* radial global variou de 35,1% a 59,0% (média 47,3%) (YINGCHONCHAROEN *et al.*, 2013). As diretrizes atuais da Sociedade Americana de Ecocardiografia de 2015 se afastam de definir intervalos normais e, em vez disso, destacam a heterogeneidade considerável em relatórios publicados. Como guia, os autores sugerem que um valor acima de -20% com um desvio padrão de $\pm 2\%$, é provavelmente normal para o GLS. O pico de GLS na faixa de -20% pode ser esperado em uma pessoa saudável, e quanto menor o valor absoluto do *strain* abaixo deste valor, ele está provavelmente anormal (LANG *et al.*, 2015).

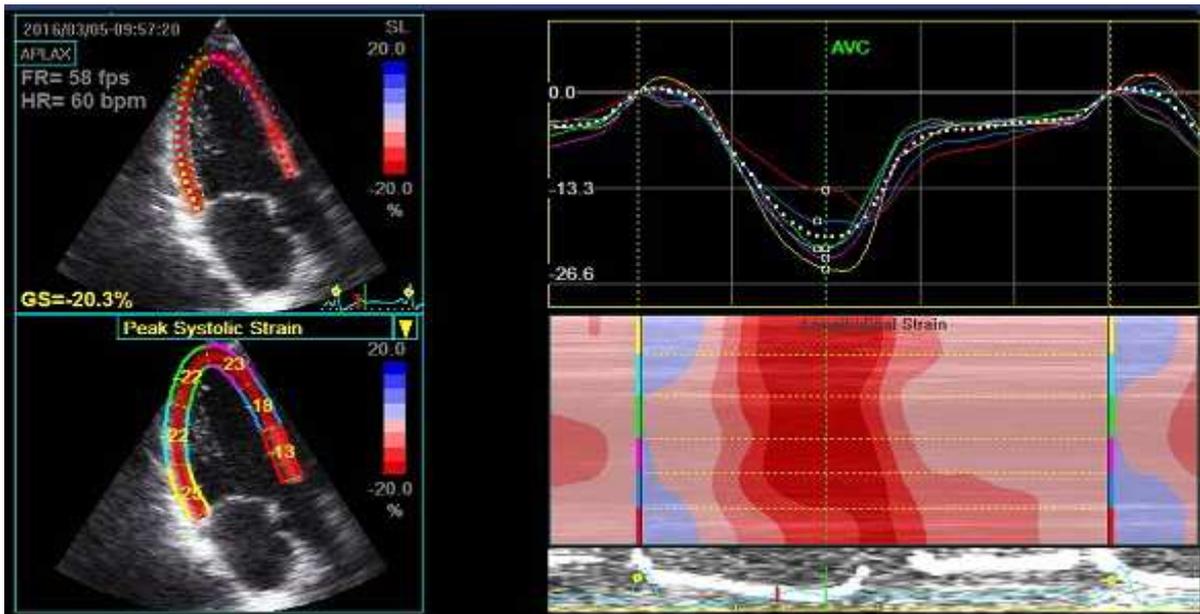


FIGURA 07 - Análise do *strain* longitudinal três câmaras pela técnica do *speckle-tracking*.
Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 37).

As limitações intrínsecas da técnica estão relacionadas à aquisição da imagem do *strain*. A aquisição da imagem de uma forma angulada, fora do plano, principalmente no eixo curto, pode ser mal interpretada. Uma boa qualidade de imagem melhora a clareza dos padrões dos *speckles* e melhora a precisão de sua detecção. A aquisição de planos de imagem padronizados em qualidade otimizada é essencial para reduzir a variabilidade intra e inter observador. Outra limitação é a estabilidade temporal dos padrões de rastreamento dos *speckles*. Os *speckles* são gerados pela interferência das ondas de ultrassom refletidas pelas estruturas de tecido. Os padrões podem não ser estáveis temporariamente, não só devido ao movimento do plano transversal, mas também devido a alterações fisiológicas das estruturas dos tecidos vivos e alterações dos ângulos entre tecido móvel e feixe ultrassônico (VOIGT *et al.*, 2015).

***Speckle-Tracking* na doença falciforme**

Os estudos que avaliam a função sistólica biventricular através do *strain* bidimensional nos pacientes com DF são poucos e com um número pequeno de pacientes.

BRAGA *et al.* estudaram 40 pacientes com DF com o objetivo de identificar marcadores iniciais de disfunção cardíaca através do *strain* bidimensional e do *twist* ventricular. Não houve diferenças na FEVE, no *strain* global do VE (longitudinal, circunferencial e radial) e *strain* global longitudinal do VD entre pacientes e controles. O *twist* do VE foi significativamente menor no grupo com DF, podendo indicar um subgrupo com maior risco cardíaco.

SENGUPTA *et al.* avaliaram o desempenho miocárdico do VE através do *strain* bidimensional em 32 pacientes com crise falciforme. Os pacientes em crise falciforme apresentaram redução do *strain* longitudinal. O *strain* circunferencial permaneceu relativamente preservado e houve aumento compensatório do *strain* radial fazendo com que o desempenho miocárdico do VE permaneça inalterado.

HAMMOUDI *et al.* compararam o GLS, a FEVE e o índice de massa do VE de 30 pacientes adultos portadores de DF com grupo de indivíduos saudáveis. Os valores do GLS foram menores nos pacientes com DF, enquanto os valores da FEVE não foram diferentes. O índice de massa do VE estava aumentado em pacientes com DF e correlacionou-se com GLS sugerindo um remodelamento patológico do VE. A disfunção miocárdica pareceu estar ligada ao grau de HVE.

BARBOSA *et al.* avaliaram 90 pacientes com DF através do *strain* bidimensional com o objetivo de detectar disfunção ventricular nesses pacientes. O *strain* bidimensional de ambos os ventrículos foi semelhante nos pacientes com DF e controles saudáveis, sugerindo contratilidade miocárdica normal. O GLS do VE foi associado com idade, oximetria, marcadores laboratoriais que expressam a intensidade de hemólise e fração de ejeção do VE.

A anemia crônica causa aumento do débito cardíaco e da pré-carga. Vários fatores podem influenciar os valores de *strain*, como etnia, raça, sexo, idade, doenças associadas e fatores hemodinâmicos (COLLIER *et al.*, 2017). O *strain* pode aumentar com a elevação da pré-carga e a detecção de disfunção subclínica em estados de sobrecarga de volume pode exigir a correção dos parâmetros de deformação do volume e das condições de carga do VE (MARWICK *et al.*, 2009). AHMAD *et al.* estudaram 28 pacientes com DF através do *strain* tridimensional e encontraram um valor maior de *strain* longitudinal do VE quando comparado a controles sugerindo um mecanismo compensatório do sistema cardiovascular. O

estado hiperdinâmico e a hipervolemia presentes na DF aumentam a pré-carga e podem mascarar a disfunção subclínica do VE.

As alterações cardíacas são frequentes na DF e estão relacionadas à morbidade e mortalidade dessa doença. A possibilidade de detecção de lesão subclínica cardíaca tem sido uma das grandes vantagens na utilização do *strain* bidimensional. A identificação precoce das anormalidades cardiovasculares nos pacientes com DF permite estabelecer estratégias terapêuticas eficazes com impacto direto na morbi-mortalidade da doença. Além disso, a identificação de marcadores ecocardiográficos de gravidade da doença permite definir os pacientes que estão sob o risco de desenvolverem complicações e morte relacionada à DF.

3. OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO PRIMÁRIO:

Analisar o valor do *strain* bidimensional na predição de eventos clínicos em pacientes com DF.

3.2 – OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Detectar parâmetros ecocardiográficos relacionados à gravidade da doença.

4. METODOLOGIA

4.1 – DELINEAMENTO DO ESTUDO:

Estudo observacional prospectivo.

4.2 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA:

Foram selecionados prospectivamente 233 pacientes portadores de DF com idade mínima de 18 anos assistidos no Serviço de Referência em Hemoglobinopatias do Estado de Minas Gerais - Fundação Hemominas de Belo Horizonte.

4.2.1 – Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico de DF confirmado por eletroforese de Hb. Foram incluídos os pacientes com os genótipos HbSS, HbSC ou S β ⁰talassemia;
- Pacientes estáveis clinicamente nas últimas quatro semanas, sem apresentar agudizações ou internações;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo.

4.2.2 – Critérios de Exclusão:

- Presença de outras cardiopatias estruturais ou doenças sistêmicas que causam HP
- Presença de comorbidades graves associadas como hipertensão arterial grave, diabetes com complicações micro ou macrovasculares, insuficiência renal estadio IV e V;
- Gravidez;
- Imagens com qualidade inadequada para as medidas do *strain*.

4.3 – DESFECHOS CLÍNICOS:

Os desfechos analisados foram:

- Morte por todas as causas;
- Crises álgicas frequentes, definidas como três ou mais episódios em um ano e/ou requerendo uso de medicação parenteral e/ou internação ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- Ocorrência de síndrome torácica aguda, caracterizada por um infiltrado pulmonar recente detectado pela radiografia de tórax associado à presença de sinais e sintomas tais como dor torácica, febre, taquipneia, sibilos, tosse e/ou hipoxemia;
- Internação hospitalar por qualquer complicação relacionada à doença, especialmente infecção com risco de vida.

4.4 – AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Após as orientações gerais, os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico de acordo com normas e padrões médicos.

O protocolo clínico de atendimento ambulatorial foi preenchido no qual constavam os dados gerais de identificação do paciente, seguidos de anamnese com ênfase nos sintomas apresentados, medicações em uso, uso de hidroxiuréia (assim como o motivo que levou à sua prescrição, data de início do uso), complicações associadas à DF, outras doenças porventura existentes, internações e transfusões anteriores, número de gestações e abortos/partos, cirurgias realizadas, etilismo, tabagismo, atividade física e história de acometimento familiar (Protocolo clínico – Anexo 1) .

Os exames laboratoriais recebidos foram colhidos previamente, seguindo protocolos do Hemominas.

4.5 – ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

O ecocardiograma bidimensional com Doppler (pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores e Doppler tecidual) e *strain* foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em aparelho de Ultrassom Vivid Q (General Electric Company Healthcare, Milwaukee, WI, USA), equipado com transdutor eletrônico de frequência variável de 4-12 MHz de alta resolução.

Com o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo, foram utilizados planos convencionais paraesternais e apicais, padronizados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia - ASE (LANG *et al.*, 2015), com registro simultâneo de uma derivação eletrocardiográfica.

A função sistólica do VE foi quantitativamente estimada, medindo-se os diâmetros diastólico e sistólico do VE ao modo M e a fração de ejeção do VE (FEVE) pelo método de Simpson biplanar (LANG *et al.* 2015). A função diastólica foi avaliada através da análise do fluxo mitral, DT septal e lateral, e volume do AE, conforme recomendado pelas diretrizes de análise da função diastólica do VE (NAGUEH *et al.*, 2016). A massa miocárdica foi obtida através da convenção da ASE na qual as bordas endocárdicas serão incluídas nas medidas (borda a borda). As medidas foram realizadas no início do complexo QRS (LANG *et al.*, 2015).

Para estudo da morfologia e função ventricular direita, os seguintes parâmetros ecocardiográficos foram aferidos (LANG *et al.*, 2015; RUDSKI *et al.*, 2010).

- Análise subjetiva, ao bidimensional, das dimensões e da contratilidade ventricular direita;
- Fração de mudança de área, definida como a relação das áreas do VD durante o ciclo cardíaco; representada pela fórmula: $(\text{área diastólica} - \text{área sistólica}) / (\text{área diastólica}) \times 100\%$. As áreas foram obtidas tracejando-se as bordas do endocárdio da cavidade ventricular direita;
- Índice de *performance* miocárdica (IPM): para o cálculo do índice de *performance* miocárdica do VD, foi medido o tempo entre o término e o início do fluxo tricúspide (a) e duração da ejeção ventricular direita (b). O índice foi calculado usando a relação destes intervalos: $a-b/b$;

- Velocidades de contração e relaxamento longitudinal do VD através do DT (MELUZIN *et al.*, 2001). No corte apical de quatro câmaras, a amostra de volume foi posicionada no segmento basal da parede livre do VD e medidas as velocidades no pico sistólico (s) e as velocidades na proto (e') e telediástole (a');
- Avaliação do deslocamento do anel tricúspide (TAPSE);
- Regurgitação tricúspide funcional: a presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo Doppler com mapeamento de fluxo em cores, conforme critérios estabelecidos nas diretrizes para se quantificar lesões regurgitantes;
- Estimativa não invasiva da pressão sistólica em artéria pulmonar através da medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide, empregando-se a equação de Bernoulli modificada.

(Anexo 2)

4.5.1 – Análise do *strain* bidimensional

A análise do *strain* bidimensional foi realizada por meio da aquisição de imagens nos cortes apical de quatro câmaras (análise do septo inferior e parede ântero-lateral), duas câmaras (análise das paredes inferior e anterior) e três câmaras (análise do septo anterior e parede ínfero-lateral). Os segmentos basal, medial e apical destas paredes foram avaliados e a contratilidade analisada objetivamente e um *strain* médio foi gerado para cada parede e uma média obtida para todo VE.

Foram quantificadas e avaliadas as medidas do *strain* bidimensional longitudinal. O *strain* longitudinal foi adquirido através dos cortes apical quatro câmaras, duas câmaras e três câmaras. A medida do GLS do VD foi adquirida através do corte apical quatro câmaras com ênfase no VD (Anexo 3).

As análises foram realizadas *offline* em *software* específico (*Echopac Advanced Technologies*, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) para monitoramento semi-automático da função por imagem – *Automatic Function Imaging* (AFI) do *strain* bidimensional. Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).

4.6 – CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi feito utilizando-se o *software* G Power, versão 3.1, considerando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%. Estimou-se redução de 10% no valor do *strain* global longitudinal do VE nos pacientes com DF com eventos quando comparados aos pacientes sem eventos. Considerou-se o valor de referência do *strain* global longitudinal na DF de $19.4 \pm 2.2\%$, baseando-se em estudo anterior do grupo (JASE 2014;27:1216-22). A amostra foi estimada em 184 pacientes.

As variáveis categóricas, expressas em números e porcentagens, foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas através da média \pm desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico e foram comparados usando-se o teste não pareado de Student ou o teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Análise de regressão de Cox foi realizada para identificar os preditores independentes associados aos eventos adversos combinados. Criamos um modelo parcimonioso em que variáveis ecocardiográficas relevantes pré-especificadas, associadas a desfechos adversos em pacientes com DF, foram incluídas, além do *strain* longitudinal do VE. As variáveis que entraram no modelo final foram as que avaliam função ventricular direita, velocidade máxima da regurgitação tricúspide, relação E/e', volume AE, FEVE, massa ventricular esquerda indexada e *strain* ventricular esquerdo, ajustado pela idade, sexo, o grau de anemia e hemólise e o tipo de hemoglobinopatia (SS vs. SC). A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

4.7 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Antes da realização dos exames propostos, os pacientes receberam os esclarecimentos sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 4). As recomendações da Organização Mundial da Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975 sobre aos princípios éticos foram seguidas. São fornecidas orientações aos médicos e aos outros participantes de pesquisas clínicas envolvendo seres humanos. É dever do médico promover e

salvaguardar a saúde de seus pacientes, guardar seus direitos, proteger sua vida, sua saúde, sua privacidade e a sua dignidade.

Todos os pacientes receberam os resultados dos exames realizados e as orientações pertinentes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abduch MCD, Alencar AM, Mathias W, Vieira MLCV. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102:403-12.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002.
3. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, Chui DHK, Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood.* 2011; 118:19-27.
4. Almeida ALC, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Teixeira-Tura G, Yoneyama K, Lima JAC. Speckle-Tracking pela Ecocardiografia Bidimensional – Aplicações Clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2013; 26:38-49.
5. Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch MC, Patel AR, Weinert L, Desai A, Tsang W, Garcia JG, Lang RM, Mor-Avi V. Evaluation of myocardial deformation in patients with sickle cell disease and preserved ejection fraction using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2012; 29:962-969.
6. 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; 134:109-115.
7. Bae HT, Baldwin CT, Sebastiani P, Telen MJ, Ashley-Koch A, Garrett M, Hooper WC, Bean CJ, Debaun MR, Arking DE, Bhatnagar P, Casella JF, Keefer JR, Barron-Casella E, Gordeuk V, Kato GJ, Minniti C, Taylor J, Campbell A, Luchtman-Jones L, Hoppe C, Gladwin MT, Zhang Y, Steinberg MH. Meta-analysis of 2040 sickle cell anemia patients: BCL11A and HBS1L-MYB are the major modifiers of HbF in African Americans. *Blood.* 2012; 120:1961-2.
8. Ballas SK, Pulte ED, Lobo C, Riddick-Burden G. Case series of octogenarians with sickle cell disease. *Blood.* 2016; 128:2367-2369.
9. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol.* 2005; 79:17-25.
10. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos FO, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93:265-302.
11. Barbosa MM, Vasconcelos MC, Ferrari TC, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, Nunes MC. Assessment of ventricular function in adults with sickle cell disease: role of two-dimensional speckle-tracking strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27:1216-1222.

12. Batra AS, Acherman RJ, Wong WY, Wood JC, Chan LS, Ramicone E, Ebrahimi M, Wong PC. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2002; 70:306-312.
13. Belisário AR, Martins ML, Brito AM, Rodrigues CV, Silva CM, Viana MB. β -globin gene cluster haplotypes in a cohort of 221 children with sickle cell anemia or $S\beta^0$ -thalassemia and their association with clinical and hematological features. *Acta Haematol.* 2010; 124:162-170.
14. Belisário AR, Rodrigues CV, Martins ML, Silva CM, Viana MB. Coinheritance of α -thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. *Hemoglobin.* 2010; 34:516-529.
15. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010; 96:716-722.
16. Braga JC, Assef JE, Waib PH, de Sousa AG, de Mattos Barretto RB, Guimarães Filho FV, Rodrigues A, Vilela FD, de Castro Bienert IR, Tan DM, Peluccio DC. Altered Left Ventricular Twist Is Associated with Clinical Severity in Adults and Adolescents with Homozygous Sickle Cell Anemia. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015; 28:692-699.
17. Caldas MC, Meira ZA, Barbosa MM. Evaluation of 107 Patients With Sickle Cell Anemia Through Tissue Doppler and Myocardial Performance Index. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2008; 21:1163-7.
18. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29:204-206.
19. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017; 69:1043-1056.
20. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Ferreira C. Speckle Tracking – A Contratilidade Miocárdica em Sintonia Fina. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2010; 23:46-54.
21. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, Thompson A, Gudnason V, Sattar N, Danesh J. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009; 120:2177-2187.
22. Ferraz MH, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29:218-222.
23. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012; 39:112-8.

24. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Heart Journal*. 2016; 37:67-119.
25. Galiza N, Gentil C; Pitombeira MS. Molecular aspects for sickle cell anemia. *Jornal Brasileiro Patologia e Medicina Laboratorial*. 2003; 39:51-56.
26. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, Thein SL. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016; 128:1436-8.
27. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 51-57.
28. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 423-430.
29. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet*. 2016; 387:2565-2574.
30. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:1123-33.
31. 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* 2004; 350:886-895.
32. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016; 127:820-8.
33. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol*. 2008; 83:15-8.
34. Hammoudi N, Arangalage D, Djebbar M, Stojanovic KS, Charbonnier M, Isnard R, Girot R, Michel PL, Lionnet F. Subclinical left ventricular systolic impairment in steady state young adult patients with sickle-cell anemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014; 30:1297-1304.
35. Hassell KL. Population Estimates of Sickle Cell Disease in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine*. 2010; 38:S512-S552.
36. Herrick JB. Peculiar Elongated and Sickle-shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia. *Arch Intern Med*. 1910; VI: 517-521.

37. Inati A, Musallam KM, Wood JC, Sheikh-Taha M, Daou L, Taher AT. Absence of cardiac siderosis by MRI T2* despite transfusion burden, hepatic and serum iron overload in Lebanese patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2009; 83:565-571.
38. Januário JN. Incidência da doença falciforme em 1.000.000 de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001) – MG (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Medicina da UFMG – 2004.
39. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014; 100:1673-1680.
40. Kavanagh PL, Sprinz PG, Vinci SR, Bauchner H, Wang CJ. Management of children with sickle cell disease: a comprehensive review of the literature. *Pediatrics.* 2011; 128:1552-1574.
41. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest.* 2017; 127:750-760.
42. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood.* 2007; 21:37-47.
43. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor J 6th, Morris CR, Nichols JS, Wang X, Poljakovic M, Morris SM Jr, 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; 107:2279-2285.
44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015; 28:1-39.
45. Lê PQ, Gulbis B, Dedeken L, Dupont S, Vanderfaeillie A, Heijmans C, Huybrechts S, Devalck C, Efira A, Dresse MF, Rozen L, Benghiat FS, Ferster A. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62:1956-61.
46. 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; MSH Investigators. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *Jama.* 2006; 296:310-318.

47. Manci EA, Culberson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, Shah AK, Mankad VN. Investigators of the cooperative study of sickle cell disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol*. 2003; 123:359-365.
48. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2:80-84.
49. Mathias JRW, Tsutsui JM. *Ecocardiografia*. 2012. Editora Manole Ltda.
50. Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, Godeau B, Galacteros F, Brun-Buisson C, Brochard L, Maitre B. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:646–653.
51. Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, Kára T, Soucek M. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001; 22:340-8.
52. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973; 33:233-243.
53. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 2016.
54. Ministério da Saúde. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. 2015.
55. Ministério da Saúde. Manual de eventos agudos em Doença Falciforme. 2009.
56. Ministério da Saúde. Portaria do Programa Nacional de Triagem Neonatal / GM nº 2.048, de 3 de setembro de 2009, artigos 322, 323 e 324.
57. Modell B, Darlison M. Global Epidemiology Of Haemoglobin Disorders And Derived Service Indicators. *Bull World Health Organ*. 2008; 86:480-7.
58. Morris C. Mechanisms of Vasculopathy in Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol. Educ Program* 2008; 177- 185.

59. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016; 29:277-314.
60. Naoman SG, Nouraie M, Castro OL, Nwokolo C, Fadojutimi-Akinsiku M, Diaz S, Willie-Carnegie G, Andrews N, Gordeuk VR. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2010; 89:61-66.
61. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991; 325:11-16.
62. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, Temperley WH, Williams TN, Weatherall DJ, Hay SI. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013; 381:142-151.
63. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLOS Medicine* 2013; 10:e1001484.
64. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1561-1573.
65. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *The Lancet Global Health*. 2014; 2:80-89.
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016; 37:2129-2200.
67. Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. *J Card Fail*. 2013; 19:333-341.

68. Portaria Nº 1.391. Ministério da Saúde/GM de 16 de Agosto de 2005. Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, como diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias.
69. Portaria do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Ministério da Saúde/GM Nº 2.048, 3 de setembro de 2009. Artigos 322, 323 e 324.
70. Uinn CT, Rogers ZR, Mccavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115:3447-3452.
71. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010; 376:2018-2031.
72. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J; NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015; 350:h910.
73. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:685-713.
74. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, St Peter M, Coles WA, Rosing DR, Blackwelder WC, Castro O, Kato GJ, Gladwin MT. Diastolic Dysfunction Is an Independent Risk Factor for Death in Patients With Sickle Cell Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49:472-479.
75. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, Barst RJ, Machado RF, Nourai M, Hassell KL, Little JA, Schraufnagel DE, Krishnamurti L, Novelli EM, Girgis RE, Morris CR, Rosenzweig EB, Badesch DB, Lanzkron S, Castro OL, Taylor JG 6th, Hannoush H, Goldsmith JC, Gladwin MT, Gordeuk VR; Walk-PHASST Investigators. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*. 2011; 124:1452-1460.
76. Sengupta SP, Jaju R, Nugurwar A, Caracciolo G, Sengupta PP. Left ventricular myocardial performance assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sickle cell crisis. *Indian Heart J*. 2012; 64:553-558.
77. Serjeant GR. The Natural History of Sickle Cell Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3(10):a011783.

78. Silva CES. Ecocardiografia – Princípios e Aplicações Clínicas. Revinter, 2º edição, 2012.
79. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:1021-1030.
80. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*. 2005; 129:465-481.
81. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2751-2768.
82. Torrent-Guasp F. La mecánica agonista-antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:1091-1102.
83. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6:261-268.
84. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017:435-439.
85. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *Br J Haematol*. 2012; 157:664-673.
86. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolas TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28:183-193.
87. World Health Organization. Fifty-ninth World Health Assembly: resolutions and decisions, annexes. WHA59/2006/REC/1. Geneva.
88. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:147-239.

89. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136:137-161.
90. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama*. 2014; 312:1033-1048.
91. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26:185-191.
92. Yusuf HR, Lloyd-Puryear MA, Grant AM, Parker CS, Creary MS, Atrash HK. Sickle cell disease: the need for a public health agenda. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011; 41:376-383.
93. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. 2013; São Paulo. Atheneu, cap.25, 193-197.
94. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. 2013; São Paulo. Atheneu, cap.27, 205-223.
95. Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Heart Journal*. 2016; 37:67-119.

5. RESULTADOS (formato de artigo científico)

Predictors of Clinical Outcome in Patients with Sickle Cell Disease: Incremental Value of Speckle-Tracking Echocardiography

Maria Betânia Solis Resende, MD¹; Teresa Cristina A. Ferrari, MD, PhD¹; Christiano G Araujo, MD¹; Maria Carmen M. Vasconcelos, MD²; Julia T Tupinambás, Rebeca C T M Dias, Flávio C Barros, MD; José Nelio Januário, MD, PhD³; Marcia M. Barbosa, MD, PhD⁴; Maria Carmo P. Nunes, MD, PhD¹

Institutions:

- 1: School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
- 2: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS Foundation), Belo Horizonte, Brazil
- 3: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) - School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
- 4: Ecocenter, Socor Hospital, Belo Horizonte, Brazil

Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P Nunes
Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil
Phone: +55 31 34099746, Fax: +55 31 34099437
Email: mcarmo@waymail.com.br

Abstract

Identification of cardiovascular abnormalities in patients with sickle cell disease (SCD) allows establishing effective therapeutic strategies with direct impact on morbidity and mortality. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography (STE) has been increasingly used for detecting early myocardial changes in a number of pathophysiological processes; thus, it may also be useful in SCD. This study was designed to examine the value of STE in predicting clinical outcome in patients with SCD.

Methods: A total of 233 SCD adult patients, 165 patients (72.7%) carrying hemoglobin (Hb) SS, 56 patients (24.7%) HbSC and 6 patients (2.6%) with sickle cell-beta zero thalassemia (HbS- β^0 -thal) were prospectively enrolled. A comprehensive echocardiographic examination with STE was obtained in patients. The study endpoint was a composite of the following events during the follow-up: (1) all-cause mortality, (2) three or more acute painful episodes that require hospitalization in one year, (3) acute chest syndrome and (4) hospitalization for disease complication.

Results: The mean age was 33 ± 11 years (range 18-69 years). During the mean follow-up of 32 months (ranging from 1.2 to 82.6 months), 69 patients (32%) had reached the endpoint, including 8 deaths due to SCD (3.6%). The majority of the patients had preserved systolic function, with enlargement of left ventricular (LV) and left atrial (LA) diameters. LA volume index and LV indexed mass were increased. No difference was observed in the parameters of diastolic function when we compared the groups with and without adverse events during the follow-up. Right ventricular (RV) systolic function was similar in both groups, including RV global longitudinal strain. LV global longitudinal strain ranged from -12.25 to -25.44 (mean -20.26 ± 2.3). Several clinical, laboratory and echocardiographic variables were tested to evaluate a possible association with adverse events. In the multivariate analysis, the maximal velocity of tricuspid regurgitation, LV ejection fraction, LV indexed mass, LA volume index and LV global longitudinal strain were associated with adverse events.

Conclusion: LV global longitudinal strain was an independent predictor of adverse outcome in patients with SCD, adding incremental prognostic value to the other echocardiographic parameters. Strain assessment has a potential value for clinical risk stratification in SCD patients.

INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is a multisystem disorder caused by a mutation in the globin gene, leading to the formation of abnormal hemoglobin resulting in haemolytic anemia, vaso-occlusion phenomena and ischemic tissue damage [1-3]. Clinical manifestations of SCD are variable and primarily related to vaso-occlusion phenomena, which may result in progressive damage to several organs, including the cardiovascular system. There is growing recognition that cardiovascular complications are related to a progressive proliferative systemic vasculopathy, pulmonary hypertension, and left ventricular (LV) dysfunction [3-5]. In addition, high cardiac output state resulting from chronic anemia may cause ventricular remodeling, which can affect myocardial function [6].

Two-dimensional speckle-tracking strain (STS) echocardiography has been increasingly used for detecting early myocardial changes in a number of pathophysiological processes of the heart [7, 8]. In the context of SCD, few studies are available assessing myocardial function using STS [9-12]. Furthermore, previous studies are limited by the small number of patients enrolled and by the cross-sectional design, which prevent the evaluation of the impact of STS on clinical outcomes.

Therefore, the present study was designed to assess echocardiographic parameters that indicate disease severity, and to examine the incremental prognostic value of LV global longitudinal strain in predicting clinical outcome in patients with SCD.

METHODS

Study population

The patients were recruited prospectively from a referral center at the Hemominas Foundation (Hemocenter of Minas Gerais) in Belo Horizonte, Brazil, among those routinely referred for management of SCD, from May 2011 to October 2017. The research protocol was approved by the Ethic Committee of the Federal University of Minas Gerais, Brazil.

At baseline, a complete clinical evaluation and standard laboratory tests were obtained. Only clinically stable patients were included, and functional status was determined using the New York Heart Association (NYHA) classification based on functional capacity and dyspnea.

Doppler Echocardiographic examination

A standard transthoracic 2-dimensional (2D) echocardiogram was performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography using a commercially available equipment (GE Vivid Q, Horten, Norway)[13]. LV ejection fraction (EF) was calculated according to the modified Simpson's rule. Left atrial (LA) volume was assessed by the biplane area-length method from the apical 4- and 2-chamber views and indexed to body surface area. LV mass was calculated using Devereux's formula. Diastolic function of the LV was assessed by pulsed-wave Doppler examination of mitral inflow and by tissue Doppler imaging. Early diastolic velocity (e') at the medial and lateral border of the mitral annulus were obtained and the ratio between peak mitral E wave and mean e' value (E/e') was calculated.

Global right ventricular (RV) function was quantitatively assessed [14] using tissue Doppler peak systolic velocity at the tricuspid annulus, tricuspid annular plane systolic excursion by M-mode (TAPSE), and fractional area change, which was calculated as $(RV \text{ end-diastolic area} - RV \text{ end-systolic area})/RV \text{ end-diastolic area} \times 100$. Maximal tricuspid regurgitation velocity (TRV) was obtained at the 4-chamber or parasternal views.

Assessment of speckle-tracking strain

The strain measurements were obtained from baseline transthoracic echocardiography gray-scale images of apical 2-, 3-, and 4-chamber views, as previously described.[15] The strain was analyzed offline using a dedicated software package (Echopac PC, Version 7.0.X, GE Healthcare, Fairfield, CT). After manual definition of the LV endocardial border, the endocardium was automatically tracked throughout the cardiac cycle. LV longitudinal strain was determined from apical

views, and global longitudinal strain was obtained by averaging all 18 segmental strain values obtained at the 3 apical views. (Figure 1)

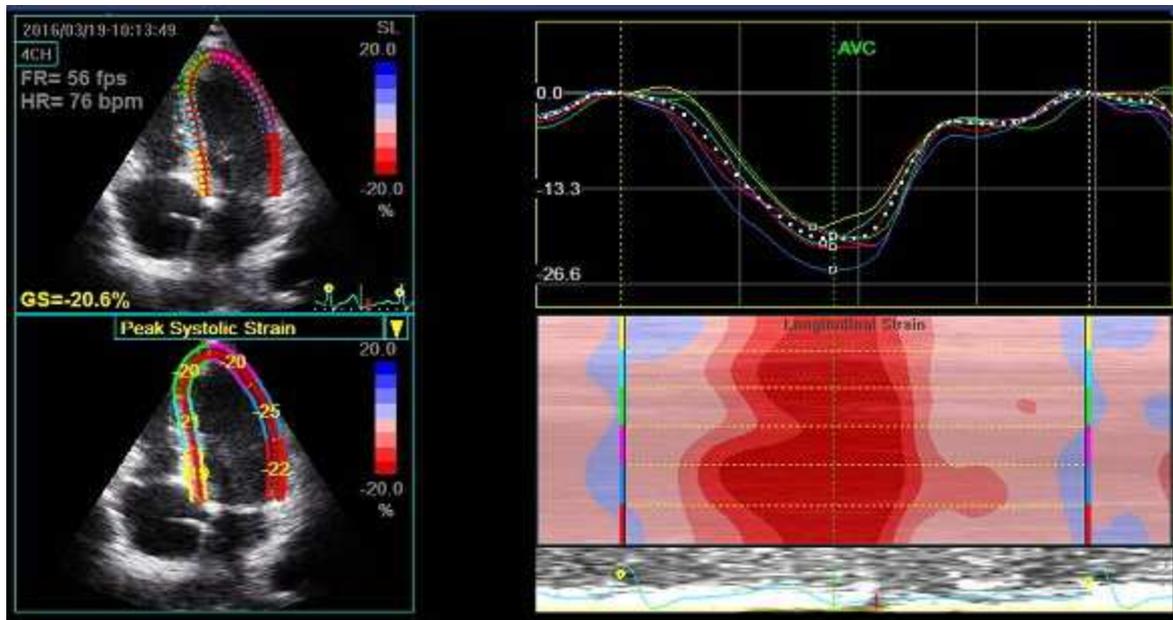


FIGURE 1 - 2D longitudinal strain imaging of the LV at apical 4-chamber view.

RV strain was assessed from the RV-focused 4-chamber view and the global longitudinal strain of the RV was calculated from the RV lateral wall and septum (RV-GLS). Patients in which >2 segments per ventricle revealed inadequate tracking, despite attempts to readjust the region of interest position, were excluded from speckle tracking strain analysis. (Figure 2)

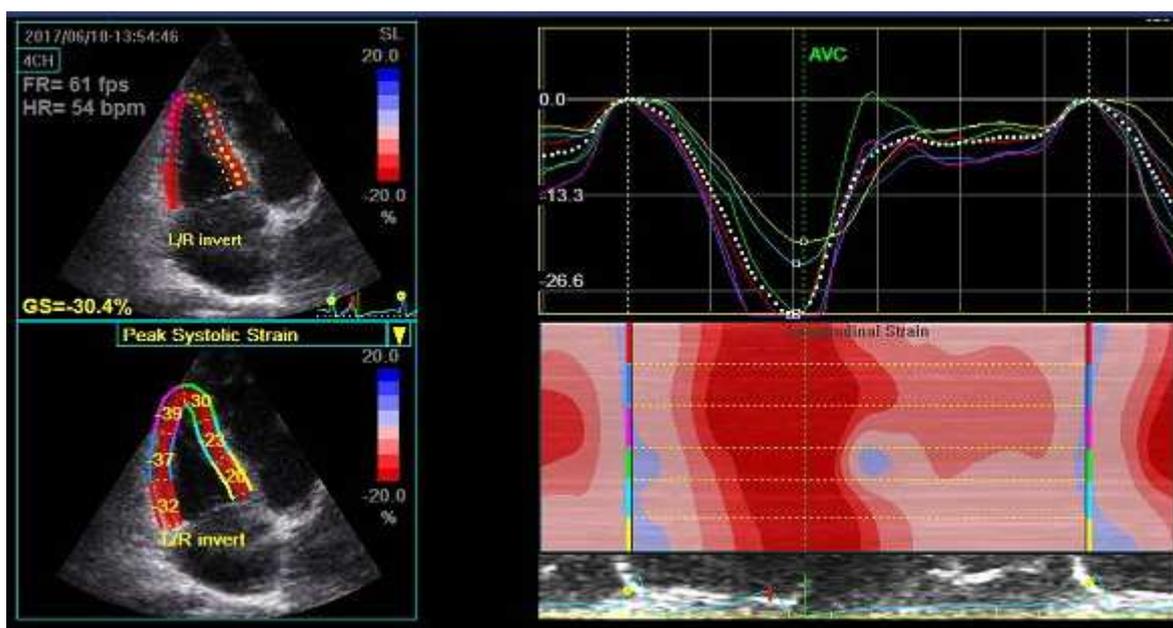


FIGURE 2: 2D longitudinal strain imaging of the right ventricle at apical 4-chamber view.

Outcome data

The study endpoint was a composite of the following events during follow-up: (1) all cause mortality, (2) three or more acute painful episodes that required hospitalization in one year, (3) acute chest syndrome (characterized by a newly pulmonary infiltrate detected on chest radiography, fever, tachypnea, wheezing, cough and hypoxemia), (4) hospitalization for disease complication, especially life-threatening infection. If a patient experienced multiple events of the composite, only the first event was counted, except in case of death.

Statistical analysis

Categorical variables, expressed as numbers and percentages, were compared using chi-square testing, whereas continuous data, expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range, were compared using Student's unpaired or the Mann-Whitney U test, as appropriate.

Cox proportional hazards analysis was performed to identify independent predictors of combined adverse outcomes. We created a parsimonious model in which pre-specified relevant echocardiographic variables associated with adverse outcomes in SCD patients were included, in addition to LV longitudinal strain. The variables that entered the final model were parameters that assess RV function, tricuspid regurgitation maximal velocity, E/e' ratio, indexed LA volume, LVEF, LV indexed mass, and LV global longitudinal strain, adjusted by age, gender, grade of anemia and hemolysis, and the type of hemoglobinopathy (SS vs. SC). Statistical analysis was performed using SPSS, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Clinical characteristics of the study population

A total of 233 SCD patients who were referred to Hemominas Foundation were initially considered for the study: 165 patients (72.7%) carrying hemoglobin (Hb) SS, 56 patients (24.7%) HbSC and 6 patients (2.6%) with sickle cell-beta zero

thalassemia (Hb-S- β 0-thal). Mean age was 33 \pm 11 years (range, 18-69 years), and 133 patients were women (57%). The medications most frequently used were folic acid (95%), hydroxyurea (59%), and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptors blockers (20%). Forty individuals (18%) had a history of previous stroke and 80 patients (39%) presented proteinuria, suggesting some degree of renal impairment. All patients were clinically stable and presented anemia with mean Hb levels of 9.5 \pm 2.0 g/dl and reticulocyte counts of 7.7 \pm 2.0 (% of erythrocytes).

Clinical and demographic characteristics of the study population are presented in Table 1.

Baseline echocardiographic parameters of the patients, stratified according to adverse events, are presented in Table 2.

LV diameters were in the upper limit of the normality in both groups and did not differ between the groups with and without events. The majority of the patients had preserved EF, which did not differ between the two groups either. LV wall thickness and indexed LV mass values were higher in the SCD group when compared to normal reference values in the general population. Parameters to assess diastolic function were within the normal range, especially tissue Doppler-derived E/e' ratio, septal e', and E/A ratio. The majority of the patients had mild LA enlargement, but mean values for the indexed LA volume were within the upper limits of normality and did not differ between the groups.

No difference was observed in the parameters of diastolic function when we compared the groups with and without adverse events during follow-up, except for peak E velocity, which was higher in the group with adverse events ($p=0.006$).

LV global longitudinal strain ranged from -12.25 to -25.44 (mean, -20.26 \pm 2.3) and strain values did not differ between the two groups.

RV systolic function was similar in both groups, including RV global longitudinal strain. TRV ranged from 1.73 to 4.0m/s (mean, 2.3 \pm 0.3) and only 10 patients (4.5%) presented TRV \geq 2.8 m/s, indicating pulmonary hypertension. When we compared the

patients according to adverse events, we observed a significant difference in the TRV values, which were higher in the group with adverse events ($p=0.001$).

Predictors of composite endpoints

From the 233 patients, 14 were lost to follow-up, thus survival analysis included 219 patients. These patients were followed up for a mean of 32 months (range 1.2 to 82.6).

During the follow-up, 69 patients (32%) had an unfavorable clinical event: 8 deaths due to SCD (3.6%), 10 patients (4.5%) had three or more acute painful episodes that required hospitalization in one year, 24 patients (10.9%) had acute chest syndrome, and 27 patients (12.3%) required hospitalization due to disease complication.

Several clinical, laboratory and echocardiographic variables were tested to evaluate a possible association with adverse events. Table 3 shows the Doppler echocardiographic parameters that were associated with the severity of SCD. In the univariable analysis, indexed LA volume, global longitudinal strain and right atrial (RA) area correlated with adverse events.

In multivariable analysis (Table 4), TRV, LV ejection fraction, LV indexed mass, indexed LA volume and global longitudinal strain were associated with adverse events. Interestingly, higher absolute values of LV longitudinal strain predicted worse outcome compared to lower values. Patients were further stratified according to the tertiles of LV longitudinal strain (in absolute values, <-18.8 , between -18.8 and -21.8 , and >-21.8), demonstrating that patients with absolute strain value $>-21.8\%$ were at higher risk of adverse events compared to others (Figure 3). Similarly, patients with larger indexed LV mass had fewer events than patients with lower indexed mass. A negative correlation between LV mass and strain was observed as well as with LVEF, which may express adaptive mechanism in SCD.

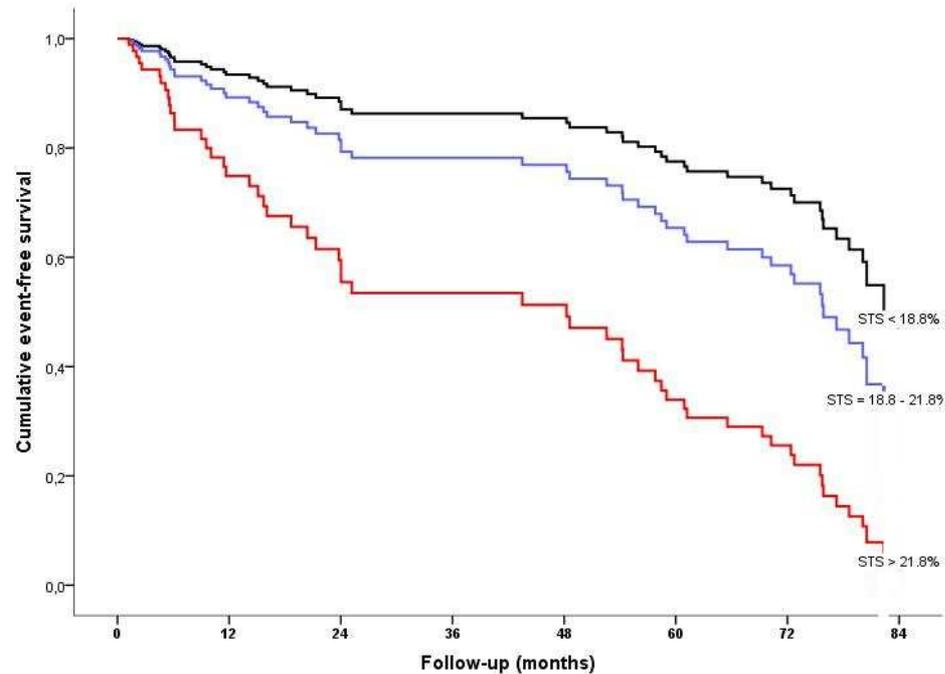


FIGURE 03 Event-free survival curves of patients stratified according to LV global longitudinal strain (LVGLS) tertiles. Those with an absolute value of LVGLS <-18.8% were significantly more likely to be free of events compared with those with an absolute LVGLS of >-21.8%.

DISCUSSION

The present study, assessing STS in a large population of SCD demonstrated that LV longitudinal strain was associated with clinical outcome, adding prognostic information beyond that provided by other traditional echocardiographic parameters, such as TRV, indexed LA volume, and LVEF.

Cardiovascular manifestations in patients with SCD

Patients with SCD often develop cardiovascular complications, mainly due to the chronic anemia that leads to LV remodeling with progressive dilation, increased mass, and impaired diastolic function.

LV systolic function, as analyzed by LVEF, is preserved in most patients with SCD and segmental changes are rare in most studies [9, 16, 17], in agreement with our

results. However, pre- and afterload have significant impact on SCD; thus, traditional indices of systolic function, which are very load-dependent, are not ideal to analyze ventricular systolic function in these patients [16].

LV diastolic dysfunction is a common finding in patients with SCD, possibly related to myocardial hypertrophy and/or fibrosis [18]. Hypervolemia, secondary to anemia, increases wall stress, which leads to an increase in wall thickness in attempt to normalize wall stress. This leads to an increased LV mass. In our study, LV mass was an independent predictor of adverse outcome, but with an inverse association with events. This finding suggests that increased mass may be an adaptive change in SCD, and failure to increase mass appropriately, as a compensatory mechanism, seems may be a bad prognostic factor. Peak E velocity was higher in the group with adverse events. The higher transmitral LV filling velocities were probably due to increased preload. In our previous study, we showed that systolic blood pressure, ferritin concentration, TRV, deceleration time of the early mitral inflow velocity, and E/e' ratio were independently associated with increased LV mass. However, LV mass was not an independent predictor of adverse outcome in that study [19].

LV diastolic dysfunction is an independent predictor of decreased exercise tolerance and mortality in SCD [5, 21-23]. Increased indexed LA volume is a common finding in patients with SCD, probably reflecting diastolic dysfunction [20]. In the present study, indexed LA volume was an independent predictor of adverse events. In our study, despite the increase in LA volume, other parameters of diastolic function were normal and did not associate with clinical outcome. This is probably due to the fact that, different from other Doppler parameters, which are influenced by pre and afterload, LA volume is a more stable diastolic function index, expressing the chronicity of diastolic abnormalities, and not the increased preload present in SCD.

Pulmonary hypertension is a relatively common complication in patients with SCD, and left heart disease is one of its causes. Numerous clinical studies have shown that the increase in pulmonary pressure is an important risk factor for mortality in these patients [6, 21, 23-27]. Similarly, our results showed that TRV was associated with adverse events, independently of LV diastolic function [19], suggesting that pulmonary hypertension in SCD patients may be related to several factors.

Although LV diastolic dysfunction and pulmonary hypertension are frequent findings in SCD, our study did not reveal significant changes in diastolic function parameters. One possible explanation for these findings is related to the characteristics of the population included in our study. Patients were clinically stable, without associated systemic diseases, without severe anemia and under treatment with hydroxyurea [28]. Initially, the adaptations suffered by the heart in SCD maintain normal LV filling pressures, which may explain the normal pattern of diastolic function and low prevalence of pulmonary hypertension in our patients [5, 22]. RV systolic function, assessed by various parameters, including longitudinal strain, was normal and not associated with events.

RA area correlated with adverse events in the univariable analysis. This finding is probably an adaptive response to increased blood volume present in anemia, increase in preload and diastolic dysfunction [5-6-14].

Speckle-tracking strain in SCD

Because EF does not seem to be an adequate index to evaluate systolic function in SCD due to its load dependency, strain has been used to evaluate incipient systolic dysfunction in these patients. Previous studies evaluating biventricular systolic function using STS in patients with SCD are scarce and included only small number of patients [9-11].

Braga *et al.* studied 40 patients with SCD in order to identify early markers of cardiac dysfunction by STS strain and ventricular twist [10]. There were no differences in LVEF and in global LV strain values compared with controls, whereas LV twist was significantly lower in the SCD group, which may indicate a subgroup with higher cardiac risk. Subsequently, Sengupta *et al.* [11] evaluated myocardial LV performance in 32 patients with SCD demonstrating that patients in sickle cell crisis presented reduction in longitudinal strain during the crisis with a compensatory increase in radial strain, whereas LV myocardial performance remained unchanged.

Barbosa *et al.* evaluated 90 patients with SCD aiming to detect ventricular dysfunction in these patients [9]. Two-dimensional strain of both ventricles was similar in patients with SCD and healthy controls, suggesting normalized myocardial

contractility, probably related to the hypervolemia caused by the anemia. Absolute values of strain increase with increased preload and decrease with increased afterload [7]. Thus, the high anemia-related preload in these patients may normalize the indexes of systolic dysfunction, even the ones less-load dependent, like tissue Doppler e' and strain, masking any incipient ventricular dysfunction they may have.

Differently from previous studies, in the present investigation we prospectively included a large number of patients to assess the prognostic value of STS in SCD. LV global longitudinal strain was a strong predictor of the composite endpoint, adding incremental prognostic value to the well-known prognostic factors. However, as absolute strain value increases with increased preload, we found an inverse association with clinical outcome. The patients with higher absolute strain values had lower event-free survival rates, suggesting that chronic anemia, and increased cardiac output and preload may play a role in this pathophysiological condition. Ahmad *et al.* [12] studied 28 patients using 3D strain and found a greater LV longitudinal strain absolute value when compared to controls, suggesting a compensatory mechanism of the cardiovascular system, to keep adequate oxygenation of the tissues. The hypervolemia present in SCD and its associated hyperdynamic state are markers of disease severity and may explain the findings of our study.[29] In a recent study including patients with chronic severe mitral regurgitation, disproportionately higher LV global longitudinal strain indicated a maladaptive preload-related change, which was associated with significantly lower LVEF immediately after mitral valve replacement [30]. Our results support the concept that chronic anemia and the consequent increased LV preload associated with SCD are major contributing factors to cardiac adaptation in this condition. Therefore, higher absolute LV longitudinal strain value may in fact express more severe structural and functional abnormalities in SCD.

LIMITATIONS OF THE STUDY

Interobserver and intraobserver variability was not assessed in this study. However, our previous study showed a high intraclass correlation coefficient for both LV and RV global longitudinal strains [9]. A second limitation is related to the characteristics

of the population included in our study. Our patients were clinically stable, without severe systemic disease associated. Although the composite endpoint reflects the overall severity of the disease, the number of major complications, specifically death related to SCD, limited the analysis of predictors of hard endpoints.

CONCLUSIONS

Higher LV global longitudinal strain was an independent predictor of adverse outcome in SCD patients, adding incremental prognostic value to the other echocardiographic parameters, including tricuspid regurgitation velocity, LA volume, ventricular mass, and LVEF. Strain assessment has potential value for clinical risk stratification in SCD patients.

TABLES

Table 1: Clinical and demographic characteristics of the patients stratified according to adverse events

| Variables* | Without events (n=150) | With events (n=69) | P value |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Age (years) | 34.1 ± 12.2 | 30.3 ± 10.0 | 0.017 |
| Female (n/%) | 84 (56) | 42 (61) | 0.498 |
| Body surface area (m ²) | 1.67 ± 0.2 | 1.65 ± 0.2 | 0.490 |
| Body mass index (Kg/m ²) | 22.6 ± 4.1 | 21.3 ± 3.2 | 0.028 |
| Hemoglobin SS/ S-β ⁰ -thal† | 105 (70) | 59 (86) | 0.014 |
| Hydroxyurea use | 83 (60) | 35 (59) | 0.959 |
| Previous stroke | 25 (17) | 13 (20) | 0.667 |
| Renal dysfunction | 56 (41) | 24 (39) | 0.870 |
| Laboratorial data | | | |
| Hemoglobin (g/dl) | 9.87 ± 2.0 | 8.97 ± 1.9 | 0.004 |
| Reticulocytes (% of erythrocytes) | 5.9 [3.6/9.0] | 7.8 [4.1/12.3] | 0.047 |
| Leukocyte count (x10 ³ /l) | 8.97 ± 3.3 | 8.91 ± 3.7 | 0.918 |
| Lactate dehydrogenase (U/l) | 609 [447/850] | 630 [504/1144] | 0.658 |
| Ferritin (ng/ml) | 181 [75/408] | 268 [117/760] | 0.109 |
| Total bilirubin (mg/dl) | 1.8 [1.2/3.2] | 1.9 [1.2/3.4] | 0.597 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.67 [0.5/0.8] | 0.61 [0.5/0.8] | 0.875 |
| Proteinuria | 49 (33) | 20 (29) | 0.435 |

*Values are expressed as the mean value ± SD, median [interquartile range], or absolute numbers (percentage).

† Sickle cell-beta zero thalassemia

Table 2: Baseline echocardiographic parameters of the patients stratified according to adverse events

| Variables* | Without events (n=150) | With events (n=69) | P value |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------------|
| LV measurements | | | |
| LVEDd (mm) | 51 [48/56] | 52 [48/65] | 0.316 |
| LVEDd/BSA(mm) | 31.2 ± 4.2 | 32.2 ± 4.1 | 0.098 |
| LVESd (mm) | 33 [30/36] | 34 [31/37] | 0.156 |
| LVEF (%) | 63 [60/65] | 62 [59/66] | 0.546 |
| Indexed LV mass (g/m ²) | 107 [89/133] | 116 [92/143] | 0.132 |
| Global longitudinal strain (-%) | -20.4 [18.8/21.6] | -20.9 [19.1/22.5] | 0.153 |
| Left ventricular diastolic function | | | |
| Peak E velocity (cm/s) | 93 [79/104] | 99 [87/118] | 0.006 |
| Peak A velocity (cm/s) | 55 [47/66] | 58 [43/66] | 0.680 |
| DT (ms) | 207 [183/232] | 198 [177/225] | 0.078 |
| E/A ratio | 1.6 [1.4/2.1] | 1.8 [1.4/2.4] | 0.105 |
| E/e' ratio | 6.6 [5.5/7.7] | 6.4 [5.5/8.5] | 0.653 |
| Indexed LA volume (mL/m ²) | 34 [28/45] | 34 [28/44] | 0.789 |
| Right-sided chambers | | | |
| Right atrial area (cm ²) | 15.5 ± 3.3 | 15.7 ± 3.9 | 0.723 |
| RV fractional area changing (%) | 45 [41/49] | 45 [39/50] | 0.925 |
| RV peak systolic velocity† (cm/s) | 15 [13/17] | 15 [13/17] | 0.718 |
| RV performance myocardial index | 0.13 [0.07/0.19] | 0.13 [0.10/0.19] | 0.511 |
| Tricuspid annular motion (mm) | 24 [22/27] | 24 [22/27] | 0.732 |
| TR maximal velocity (m/s) | 2.3 [2.1/2.5] | 2.4 [2.2/2.6] | 0.001 |
| Global longitudinal strain (-%) | 22.1 ± 3.6 | 22.4 ± 3.1 | 0.739 |

*Values are expressed as the mean value ± SD, or median [interquartile range]

†Peak systolic velocity at the tricuspid annulus by tissue Doppler imaging

A = late transmitral flow velocity; DT = deceleration time; E = early diastolic transmitral flow velocity; e' = early diastolic mitral annular velocity at septal and lateral mitral annulus, E/A = ratio of early to late transmitral flow velocity; E/e' = ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity (average at septal and lateral mitral annulus); LA = left atrium; LV = left ventricular; LVEDd = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESd = left ventricular end-systolic diameter; RV = right ventricular; TR = tricuspid regurgitation.

Table 3: Echocardiographic parameters associated with adverse events

| Variables | HR (95% CI) | p value |
|---|---------------------|----------------|
| Left ventricular ejection fraction (%) | 0.993 (0.948-1.040) | 0.767 |
| Left atrial volume index (mL/m ²) | 1.023 (1.007-1.039) | 0.004 |
| Indexed left ventricular mass (g/m ²) | 0.997 (0.991-1.003) | 0.371 |
| TR maximal velocity (m/s) | 1.006 (0.997-1.015) | 0.170 |
| Tricuspid annular motion (mm) | 1.050 (0.993-1.110) | 0.085 |
| Right atrial area (cm ²) | 1.081 (1.017-1.149) | 0.013 |
| E/e' ratio | 0.967 (0.858-1.090) | 0.581 |
| Left ventricular longitudinal strain (%) | 1.242 (1.096-1.407) | 0.001 |

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

Table 4: Multivariable logistic regression analysis for predicting adverse events

| Variables | HR (95% CI) | P value |
|---|---------------------|----------------|
| Left ventricular ejection fraction (%) | 0.918 (0.857-0.984) | 0.016 |
| Indexed left ventricular mass (g/m ²) | 0.981 (0.971-0.991) | <0.001 |
| Left atrial volume index (mL/m ²) | 1.052 (1.022-1.083) | 0.001 |
| TR maximal velocity (cm/s) | 1.018 (1.004-1.032) | 0.011 |
| Left ventricular longitudinal strain (%) | 1.286 (1.104-1.499) | 0.001 |

HR = hazard ratio; CI = confidence interval. Other abbreviations on Table 2.

REFERENCES

- [1] Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.
- [2] Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick Cell Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376:1561-73.
- [3] Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *The Lancet Global Health*. 2014;2:e80-e9.
- [4] Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127:750-60.
- [5] Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:472-9.
- [6] Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *ASH Education Program Book*. 2017;2017:423-30.
- [7] Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:1043-56.
- [8] Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673-80.
- [9] Barbosa MM, Vasconcelos MCM, Ferrari TCA, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Assessment of ventricular function in adults with sickle cell disease: role of two-dimensional speckle-tracking strain. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27:1216-22.
- [10] Braga JCMS, Assef JE, Waib PH, de Mattos Barretto RB, Guimarães Filho FV, Rodrigues A, et al. Altered left ventricular twist is associated with clinical severity in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:692-9.
- [11] Sengupta SP, Jaju R, Nugurwar A, Caracciolo G, Sengupta PP. Left ventricular myocardial performance assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sickle cell crisis. *Indian heart journal*. 2012;64:553-8.
- [12] Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch MC, Patel AR, Weinert L, et al. Evaluation of myocardial deformation in patients with sickle cell disease and preserved ejection fraction using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2012;29:962-9.
- [13] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16:233-70.
- [14] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23:685-713.
- [15] Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014;16:1-11.
- [16] Denenberg BS, Criner G, Jones R, Spann JF. Cardiac function in sickle cell anemia. *The American journal of cardiology*. 1983;51:1674-8.

- [17] Caldas MC, Meira ZA, Barbosa MM. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:1163-7.
- [18] Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, et al. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9:243-52.
- [19] Vasconcelos MC, Nunes MC, Barbosa MM, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Left ventricular remodeling in patients with sickle cell disease: determinants factors and impact on outcome. *Annals of hematology*. 2015;94:1621-9.
- [20] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29:277-314.
- [21] Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *The Lancet*. 2016;387:2565-74.
- [22] Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:1123-33.
- [23] Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, Barst RJ, Machado RF, Nourai M, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*. 2011;124:1452-60.
- [24] Fonseca GHH, Souza R, Salemi V, Jardim C, Gualandro S. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *European Respiratory Journal*. 2012;39:112-8.
- [25] Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *British journal of haematology*. 2006;134:109-15.
- [26] Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127:820-8.
- [27] Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:886-95.
- [28] Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama*. 2003;289:1645-51.
- [29] Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96:716-22.
- [30] Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, Caracciolo G, Fischer GW, Narula J, et al. Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27:627-38.

6. ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1: Protocolo de avaliação clínica

ANEXO 2: Protocolo do exame de ecocardiograma transtorácico

ANEXO 3: Protocolo *Strain* bidimensional

ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido

ANEXO 5: Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - UFMG

Anexo 1 - Protocolo de avaliação clínica

| AVALIAÇÃO CLÍNICA – DOENÇA FALCIFORME | |
|---|---|
| NUMERO: | |
| NOME: | |
| DATA: | IDADE: |
| Sintomas | |
| Dispneia Classe funcional (NYHA): I () II () III () IV () | Síndrome torácica aguda: 1 (sim) () 2 (Não) () Quando: |
| Dor torácica: 1 (sim) () 2 (Não) () | |
| Síncope: 1 (sim) () 2 (Não) () | Priapismo: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| Medicamentos: | Úlcera em pernas: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| Quais: | AVC / AIT: 1 (sim) () 2 (Não) () Quando: |
| Hidroxiuréia: 1 (sim) () 2 (Não) () Data início: | Doença renal: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| Regime de Hemotransusão: 1 (sim) () 2 (Não) () Data início: Nº de Hemotransusão: 1 () <3 2 () 3 - 6 3 () >6 | Retinopatia: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| História progressa: | Gestações: n° Partos () Aborto () |
| Cirurgias prévias: | Tabagismo: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| Quais: | Etilismo: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| | Internação nos últimos 12 meses: 1 () Não 2 () 1 3 () 2 -3 4 () ≥4 |
| Colecistectomia: 1 (sim) () 2 (Não) () | Atividade física: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| Crise vaso oclusiva nos últimos 12 meses: 1 () Não 2 () <3 3 () 3 - 6 4 () >6 | História de acometimento familiar: 1 (sim) () 2 (Não) () |
| | |
| COMENTÁRIOS GERAIS / DÚVIDAS: | |
| | |

Anexo 2 - Protocolo do exame de ecocardiograma transtorácico

| ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO – DOENÇA FALCIFORME | | | |
|--|--|--|--|
| NOME | | | |
| DATA | | PESO (kg) | |
| ALT (cm) | | SC (m ²) | |
| Medidas | | | |
| Modo M - eixo longo | | Déficit Contrátil Seg. | |
| VD (mm): | | 1-Sim 2- Não | |
| VEd (mm): | | Dilatação VD | |
| VEs (mm): | | | |
| SIV (mm): | | 1-Ausente 2- Leve | |
| PP (mm): | | 3-Moderado 4-Importante | |
| FE (Teichholz - %): | | Hipocontratibilidade VD | |
| FS (%): | | | |
| Ao (mm): | | 1- Sim 2-Não | |
| AE (mm): | | Vmáx IT (m/s) | |
| FE Simpson (%) | | | |
| | | Valva pulmonar (m/seg) | |
| Vol AE ind (ml/m ²) | | TAC m/s | |
| Área AD (cm ²) | | Fração de ejeção – VD (A/C) | |
| Diâmetro VCI (mm): | | | |
| Varição respiratória v. cava inferior | | VD diastole (cm ²) | |
| | | VD sistole (cm ²)..... | |
| (1) sim (2) não | | FAC (%): | |
| Fluxo Mitral | | Índice de Tei | |
| E (cm/s) | | A: | |
| A (cm/s) | | B:..... | |
| DT (ms) | | Índice: | |
| Doppler tissular (VE) | | Doppler tissular do VD (Basal RV free wall) | |
| Septal: E' septalcm/s | | E' (cm/s)..... | |
| A' septal.....cm/s | | A' (cm/s)..... | |
| S' septalcm/s | | S (cm/s)..... | |
| Lateral: E'cm/s | | Deslocamento anel tricúspide (mm) | |
| A' lateralcm/s | | | |
| S' lateralcm/s | | Regurgitações Valvares: | |
| Fluxo Tricúspide | | IM : 1-Ausente 2- Leve | |
| E (cm/s) | | 3-Moderado 4- Importante | |
| A (cm/s) | | | |
| Derrame Pericárdico | | IAo : 1-Ausente 2- Leve | |
| (1) sim (2) não | | 3-Moderado 4- Importante | |
| Função Diastólica | | IT : 1-Ausente 2- Leve | |
| (1) N (2) I (3) II (4) III | | 3-Moderado 4- Importante | |
| (5) Inconclusiva | | | |

Anexo 3 - Protocolo *Strain* bidimensional

| DOENÇA FALCIFORME – PROTOCOLO STRAIN BIDIMENSIONAL | | | | | |
|---|---------------------|--------------|------------------|------------------------|-----------------|
| Nome:: | | | | | |
| Data da inclusão: | | | | Número: | |
| Endereço: | | | | Cidade: | |
| Telefones: Residencial | | | Celular: | | País: |
| Peso (kg): | | Altura (cm): | | BSA (m ²): | |
| DN: | Idade: | | 1- Masculino () | | 2- Feminino () |
| Strain measurements | | | | | |
| PAREDES | Longitudinal | | PAREDES | Radial | |
| Antero-septal | Basal | | Antero-septal | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Anterior | Basal | | Anterior | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Antero-lateral | Basal | | Antero-lateral | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Infero-lateral | Basal | | Infero-lateral | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Inferior | Basal | | Inferior | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Infero-septal | Basal | | Infero-septal | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |

| | | | | | |
|--|-----------------|--|--|--------|--|
| | Apical | | | Apical | |
| Global longitudinal strain (%) | | | Global radial strain (%) | | |
| Paredes | Circumferential | | Right ventricular longitudinal strain (%) | | |
| Antero-septal | Basal | | Septal | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Anterior | Basal | | Parede livre VD | Basal | |
| | Medial | | | Medial | |
| | Apical | | | Apical | |
| Antero-lateral | Basal | | Global RV longitudinal strain (%) | | |
| | Medial | | | | |
| | Apical | | | | |
| Infero-lateral | Basal | | | | |
| | Medial | | | | |
| | Apical | | | | |
| Inferior | Basal | | | | |
| | Medial | | | | |
| | Apical | | | | |
| Infero-septal | Basal | | | | |
| | Medial | | | | |
| | Apical | | | | |
| Global circumferential strain (%) | | | | | |

Anexo 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR SUBCLÍNICA NA DOENÇA FALCIFORME: VALOR DO STRAIN BIDIMENSIONAL E DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP)

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, de um estudo científico que tem como objetivo avaliar possíveis alterações cardíacas em pacientes com Doença Falciforme. Estas alterações podem fazer parte do quadro da doença e queremos estudá-las melhor.

As informações obtidas por meio desta pesquisa serão confidenciais e sua participação será sigilosa. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Esta participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação à sua assistência na Fundação Hemominas.

Antes de assinar este termo, você deve se informar a respeito do estudo e fazer perguntas, se necessário. É importante ter conhecimento das seguintes informações:

Objetivo do estudo: Pesquisar possíveis alterações cardíacas à ecocardiografia em pacientes com doença falciforme.

Procedimentos a serem realizados: Consulta médica com questionário padrão, eletrocardiograma, coleta de 03 ml de sangue para dosagem de um marcador da função cardíaca e realização do ecocardiograma, porém sem custos adicionais.

Riscos: Os riscos potenciais à sua integridade física e mental serão mínimos, já que todas as etapas da pesquisa serão realizadas por profissionais capacitados e comprometidos com o seu bem estar. Os possíveis riscos na coleta de sangue incluem desconforto leve, sangramento discreto e/ou manchas no local da punção e, muito raramente, desmaios e infecção. Os demais exames cardiológicos não estão associados a riscos significativos.

Benefícios: Será feita a sua avaliação cardíaca por novas técnicas. Espera-se identificar aspectos importantes no quadro da doença.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER PROBLEMAS OU PERGUNTAS?

Se você tiver qualquer pergunta, poderá fazê-la à médica pesquisadora, Dra. Maria Betânia Solis Resende, no CEM Pampulha (PBH) no endereço Rua Dr. João Carvalhaes de Paiva, SN, São Cristóvão, Belo Horizonte Tel: 3277-6029 ou 3246-7556 ou telefonar para a professora orientadora da Faculdade de Medicina da UFMG, Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes, no número (31) 3409-9746. Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente da pesquisa, você poderá ligar também para o Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/ UFMG) no número (31) 3409-4592, situado à Avenida Antônio Carlos, 6627, Campus da Pampulha, Unidade Administrativa II- segundo andar, sala 2005. CEP: 31270- 901, Belo Horizonte/MG. E-mail: coep@prpq.ufmg.br.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Li este formulário de consentimento (ou alguém o explicou para mim) e todas as minhas perguntas foram respondidas. Concordo em participar deste estudo. Estou ciente que posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de prosseguir meu tratamento médico na Fundação Hemominas.

Nome do Paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura da testemunha: _____

Nome da médica que prestou as informações: **Dra. Maria Betânia Solis Resende, CRM MG 33.179.**

Assinatura e Carimbo: _____

Belo Horizonte, ___/___/_____

Anexo 5 – Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 0412.0.203.215-11

**Interessado(a): Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de setembro de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Pesquisa da disfunção ventricular subclínica na doença falciforme pela ecocardiografia**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**