

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**Maria Carmen Melo Vasconcelos**

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA**  
**DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

**Belo Horizonte**

**2013**

**Maria Carmen Melo Vasconcelos**

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA  
DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientação: Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari.

Coorientação: Prof<sup>a</sup>. Maria do Carmo Pereira Nunes.

**Belo Horizonte**

**2013**

Vasconcelos, Maria Carmen Melo.  
V331a Avaliação ecocardiográfica em pacientes com doença falciforme  
[manuscrito]. / Maria Carmen Melo Vasconcelos. -- Belo Horizonte: 2013.  
121f.: il.  
Orientador: Teresa Cristina de Abreu Ferrari.  
Co-Orientador: Maria do Carmo Pereira Nunes.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade  
de Medicina.

1. Ecocardiografia. 2. Anemia Falciforme. 3. Doenças Cardiovasculares. 4.  
Longevidade. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Ferrari, Teresa Cristina de  
Abreu. II. Nunes, Maria do Carmo Pereira. III. Universidade Federal de Minas  
Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WG 141.5



FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

MARIA CARMEN MELO VASCONCELOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 29 de novembro de 2013, pela banca constituída pelos membros:

*Teresa Cristina de Abreu Ferraz*

Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferraz - Orientadora  
UFMG

*Maria do Carmo Pereira Nunes*

Profª. Maria do Carmo Pereira Nunes - Coorientadora  
UFMG

*Carlos Faria Santos Amaral*

Prof. Carlos Faria Santos Amaral  
UFMG

*Benigna Maria de Oliveira*

Profª. Benigna Maria de Oliveira  
UFMG

Belo Horizonte, 29 de novembro de 2013.

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Professor Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitor:** Professora Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Professor Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Professor Renato de Lima dos Santos

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Professor Francisco José Penna

**Vice-diretor da Faculdade de Medicina:** Professor Tarcizo Afonso Nunes

## **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

## **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Professor Ricardo de Menezes Macedo

## **Coordenador do Programa de Pós-Graduação Saúde do Adulto**

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **Colegiado do Programa de Pós-Graduação Saúde do Adulto**

Professor Marcus Vinícius Melo de Andrade

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professor Francisco Eduardo Costa Cardoso

Professor Paulo Caramelli

Professora Valéria Maria Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (representante discente)

Aos meus pais,  
ao Adriano  
e aos meus filhos.

## AGRADECIMENTOS

Às Professoras Dr<sup>as</sup>. Teresa de Abreu Ferrari, pela dedicação, integridade e amabilidade; Maria do Carmo Pereira Nunes, pelo incentivo, positividade e disponibilidade; Célia Maria da Silva, por todo o precioso apoio e estímulo em todo o percurso; e Tércia Vasconcelos Barros Magalhães, pelos exemplos, inspiração e valiosa convivência. A todas, pela grande competência.

À Dr<sup>a</sup>. Márcia Barbosa, pelo interesse no projeto, pela realização dos ecocardiogramas e dedicação.

Às familiares e queridas amigas Dude, Maria e Ciça, pelas bem-vindas ajudas. À dedicada acadêmica Bárbara.

Ao Adriano, meu marido, pelo incondicional apoio, pelo empréstimo do eletrocardiógrafo, pelo carinho, pelos risos.

Aos meus filhos, Raquel e Lucas, queridos.

Aos meus pais, que são a origem de tudo.

Aos pacientes, razão primeira da inquietação que nos faz buscar respostas.

Aos colegas médicos do Ambulatório da Fundação Hemominas; aos amigos.

À Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Agradeço pela oportunidade de rever pilares.

*“Primum non nocere”.*  
Primeiro não prejudicar.

*“Virtus in médio”.*  
A virtude está no meio

*“Amor omnia vincit”.*  
O amor tudo vence.

*“Cogitatione poenam nemo patitur”.*  
O pensamento é livre.

Autor desconhecido.



## RESUMO

As complicações cardiovasculares na doença falciforme (DF) são frequentes, e têm sido atualmente mais frequentemente detectadas, em decorrência da maior longevidade dos pacientes. Como metodologia altamente informativa e confiável, a ecocardiografia possibilita análise acurada da morfologia e função cardíaca. Estudos prévios avaliaram especialmente a hipertensão pulmonar e suas consequências sobre as câmaras cardíacas direitas, permanecendo pobremente compreendidos os fatores associados às alterações morfológicas do ventrículo esquerdo (VE). O objetivo deste estudo foi investigar parâmetros clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos associados ao remodelamento do VE, além de avaliar o valor do *strain* bidimensional em detectar disfunção atrial e ventricular em pacientes com DF. **Método:** foram investigados 90 pacientes consecutivamente recrutados em serviço de referência, com hemoglobinopatia SS ou S-beta-talassemia zero, com idade média de  $28 \pm 7$  anos (limites, 18-40 anos), sem doenças associadas, e 20 controles sadios com idade e sexo semelhantes. Foram realizados exames laboratoriais habituais, eletrocardiograma (ECG) convencional e ecocardiografia, incluindo-se doppler tecidual e *strain* de todos os pacientes. **Resultados:** nos pacientes com DF foi observado aumento nas dimensões das câmaras cardíacas direitas e esquerdas, na massa do VE e na velocidade de regurgitação tricúspide, quando comparados com os controles. Apesar da dilatação das câmaras, a função sistólica de ambos os ventrículos estava preservada. As velocidades de fluxo mitral estavam aumentadas nos pacientes, em relação aos controles, enquanto que velocidades do anel mitral septal e lateral estavam normais, sugerindo relaxamento normal do VE. Os pacientes que estavam em hipertransfusão ou em uso de hidroxiureia apresentaram maiores concentrações de hemoglobina, mas achados ecocardiográficos similares, em comparação àqueles sem tratamento. Pressão arterial sistólica, concentração de ferritina, velocidade de regurgitação tricúspide (TRV), tempo de desaceleração da onda E mitral e razão E/e' foram independentemente associados ao aumento da massa do VE. O *strain* dos dois ventrículos e átrios não diferiu daquele dos controles. **Conclusão:** o remodelamento do VE nos pacientes com DF parece estar associado a uma combinação de fatores, incluindo-se pressão arterial sistêmica, concentração de ferritina, VRT e parâmetros ecocardiográficos de função diastólica. A análise do *strain* de ambos os ventrículos e átrios não evidenciou disfunção sistólica incipiente nesse grupo de pacientes com DF.

Palavras-chave: Ecocardiografia. Doença falciforme. Complicações cardiovasculares.

## ABSTRACT

Cardiovascular complications in sickle cell disease (SCD) are common, and have been frequently found nowadays, due to increased longevity of the patients. As a highly informative and reliable method, echocardiography allows an accurate analysis of cardiac morphology and function. Previous studies have focused especially on pulmonary hypertension and its consequence on the right-side heart chambers, whereas factors associated with morphological changes in left ventricle (LV) remain poorly understood. The present study was designed to identify clinical, laboratorial and echocardiographic parameters associated with LV remodeling in SCD patients. **Methods:** ninety consecutive SCD patients, mean age of  $28 \pm 7$  years (range, 18-40 years) without any associated diseases and 20 age- and gender-balanced healthy subjects were enrolled into the study. Standard laboratory tests, 12-lead ECG and a comprehensive echocardiogram with tissue Doppler imaging were performed in all patients. **Results:** patients with SCD had larger left and right heart chambers dimensions, LV mass and tricuspid regurgitation (TR) velocity compared to controls. Despite chambers enlargement, systolic function of both ventricles was preserved. The mitral inflow velocities were higher in the patients than in controls, whereas septal and lateral annular motion velocities were normal, suggesting normal LV relaxation. SCD patients who were on hydroxyurea therapy and/or hypertransfusion had higher hemoglobin concentrations, but similar echocardiographic findings in comparison to the individuals without treatment. Systolic blood pressure, ferritin concentration, TR velocity, deceleration time of early mitral inflow velocity, and E/e' ratio were independently associated with increased LV mass. Speckle tracking of both ventricles and atria were not different from those of the controls. **Conclusions:** LV remodeling in SCD patients seems to be influenced by a combination of factors including blood pressure, ferritin concentration, TR velocity, and parameters of LV diastolic function. Speckle tracking of both ventricles and atria could not detect any incipient systolic dysfunction in this group of SCD patients.

Key words: Echocardiography. Sickle cell disease. Cardiovascular complications.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

FIGURA 1 - Ecocardiograma bidimensional/janelas ecocardiográficas.....	44
FIGURA 2 - Planos ecocardiográficos.....	45
FIGURA 3 - Medida do <i>strain</i> bidimensional.....	52
FIGURA 4 - <i>Strain</i> longitudinal do ventrículo esquerdo.....	53
FIGURA 5 - Modalidades do <i>strain</i> bidimensional: longitudinal, radial e circunferencial.....	54

### Quadros

QUADRO 1 - Diferenciação laboratorial das hemoglobinopatias mais comuns.....	20
QUADRO 2 - Prevalência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados que realizam triagem neonatal.....	21
QUADRO 3 - Prevalência de nascidos vivos diagnosticados com traço falciforme em alguns estados que realizam triagem neonatal.....	21
QUADRO 4 - Principais alterações moleculares das hemácias em consequência ao fenômeno de falcização.....	26

## LISTA DE TABELA

TABELA 1 - Estádios da função diastólica.....	48
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia falciforme
AFI	<i>Automatic Function Imaging</i>
Anti-HBc	Anticorpo contra a porção central ( <i>core</i> ) do vírus da hepatite B
AP	Artéria pulmonar
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
AVE	Acidente vascular encefálico
CAR	República Centro-Africana
DC	Débito cardíaco
DF	Doença falciforme
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DP	Desvio-padrão
Dp/ dt máx.	Velocidade máxima de elevação da pressão ventricular
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DT	Doppler tecidual
ECG	Eletrocardiograma
EIA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FE	Fração de ejeção
GGT	Gama-glutamilttransferase
HAI	Hemaglutinação indireta
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HbS	Hemoglobinopatia S
HBsAG	Antígeno de superfície da hepatite B
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>

HP	Hipertensão pulmonar
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
Ht	Hematócrito
HTLV	<i>Human T lymphotropic virus type</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICa	Insuficiência cardíaca
IPM	Índice de <i>performance</i> miocárdico
LDH	Lactato desidrogenase
mmHg	Milímetros de mercúrio
NO	Óxido nítrico
NT pro BNP	<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i> N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão de átrio direito
PAP	Pressão arterial pulmonar
pH	Potencial hidrogeniônico
PMAP	Pressão média de artéria pulmonar
PSAP	Pressão sistólica de artéria pulmonar
PSVD	Pressão sistólica de ventrículo direito
PTT	Tempo de tromboplastina ativada
Pva	Velocidade da onda atrial reversa do fluxo venoso pulmonar
RP	Resistência pulmonar
RR	Risco relativo
RVP	Resistência vascular periférica
S/D	Sistólica/diastólica
S/β tal	S-Beta-talassemia
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
SR	<i>Strain rate</i>
STA	Síndrome torácica aguda
TAPSE	Medição da excursão sistólica anular tricúspide
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TD	Tempo de desaceleração da onda E
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USA	<i>United States of America</i>
Vcf	Velocidade média de encurtamento circunferencial
VCM	Volume corpuscular médio
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
Vp	Velocidade de propagação do fluxo ao modo M colorido
VPP	Valor preditivo positivo
VRT	Velocidade de regurgitação tricúspide
VS	volume ejetado por sístole
Walk-PHASST	<i>Walk-Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with Sildenafil Therapy</i>

# SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	18
1.1 Doença falciforme.....	18
1.1.2 Aspectos fisiopatológicos.....	23
1.1.3 Alterações cardiovasculares.....	28
1.1.4 Hipertensão pulmonar.....	34
1.2 Ecocardiograma.....	42
1.2.1 Ecocardiograma convencional.....	43
1.3 Avaliação global da função ventricular esquerda.....	45
1.3.1 Doppler tecidual.....	48
1.3.2 <i>Strain</i> .....	50
2 OBJETIVOS.....	55
2.1 Objetivo geral.....	55
2.2 Objetivos específicos.....	55
3 MÉTODO.....	56
3.1 Delineamento do estudo.....	56
3.2 Pacientes.....	56
3.2.1 Critérios de inclusão.....	56
3.2.2 Critérios de exclusão.....	56
3.2.3 Controles.....	57
3.3 Métodos.....	57
3.3.1 Cálculo do tamanho da amostra.....	57
3.3.2 Avaliação clínica e laboratorial.....	58
3.3.3 Eletrocardiograma.....	59
3.3.4 Ecodopplercardiograma.....	59
3.4 Análise estatística.....	61
3.5 Considerações éticas.....	62

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.



REFERÊNCIAS.....	63
4 RESULTADOS.....	69
4.1 Artigo 1 - Left Ventricular Remodeling in Patients with Sickle Cell Disease.....	69
4.2 Artigo 2 - Assessment of ventricular contractility in sickle cell disease: role of two-dimensional speckle tracking strain.....	93
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
APÊNDICES E ANEXOS.....	118

# 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Neste capítulo apresenta-se o tema do estudo.

## 1.1 Doença falciforme

A doença falciforme (DF) é uma das desordens monogênicas mais comuns no mundo, com alta prevalência na população brasileira. A introdução do gene beta-S se deu principalmente com a entrada de escravos, durante o regime escravocrata. É caracterizada pela presença de uma hemoglobina estruturalmente mutante, que provoca distorção dos eritrócitos, fazendo-os, em algumas circunstâncias, tomar forma rígida de foice ou meia-lua (BRASIL, 2012).

A hemoglobina S (HbS) resulta de uma mutação na cadeia beta da globina, codificada no cromossoma 11. Um único ponto de mutação no sexto códon leva à substituição do ácido glutâmico por valina, resultando em uma globina anormal:  $\beta^S$ , e conseqüentemente, formação da HbS ou  $\alpha_2\beta^S_2$  (SCHNOG *et al.*, 2004).

A hemoglobina consiste em quatro cadeias de globina, cada uma delas dobrada em torno de uma molécula do grupo heme. Duas cadeias da globina são do tipo  $\alpha$  e duas do tipo  $\beta$ , sendo, assim, um tetrâmero de cadeias. A hemoglobina predominante na idade adulta é a HbA ( $\pm 97\%$ ), que consiste em duas cadeias de globinas  $\alpha$  e  $\beta$ . Outras hemoglobinas são HbA<sub>2</sub> (2-3,5%) e HbF (<2%;  $\alpha_2\gamma_2$ ). Durante o desenvolvimento intrauterino, várias cadeias de globina são sintetizadas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\zeta$ ), sendo a HbF o tipo predominante de hemoglobina durante a vida fetal. Nas primeiras 12 semanas após o nascimento, a porcentagem de HbF declina rapidamente, permanecendo as hemoglobinas A e A<sub>2</sub> como predominantes absolutas (SCHNOG *et al.*, 2004).

A HbS, quando desoxigenada, é muito menos solúvel do que a normal, devido à sua polimerização em longas fibras, com conseqüente diminuição da flexibilidade

das hemácias, o que dificulta a passagem pela microcirculação, levando à vaso-occlusão (MARTINS *et al.*, 1999) e possível infarto da área afetada. O processo de afoiçamento pode culminar em obstrução, isquemia e dano orgânico irreversível (MARTINS *et al.*, 1999). As células rígidas, densas e eritrocizadas ficam aprisionadas na microcirculação, levando a: isquemia e injúria de reperfusão, propagando inflamação, estress oxidativo e trombose (MACHADO; GLADWING, 2005).

A DF apresenta extensa variabilidade clínica, dependente de numerosos fatores condicionantes, como heterogeneidade mutacional, características genéticas do indivíduo e fatores ambientais e sociais (BRASIL, 2010). É doença multissistêmica, associada a episódios de dor aguda e à lesão orgânica progressiva (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010), além de susceptibilidade aumentada à infecção.

A expressão “doença falciforme” define as hemoglobinopatias nas quais pelo menos uma das hemoglobinas mutantes é a HbS. As DFs mais frequentes são a anemia falciforme (HbSS), a S beta-talassemia (S/ $\beta^0$ -tal e S/ $\beta^+$ -tal) e as duplas heterozigoses (HbSC e HbSD) (BRASIL, 2012). A HbSS e a S/ $\beta^0$ -tal podem se assemelhar clinicamente, constituindo os grupos de hemólise mais intensa e maior acometimento sistêmico.

As principais características laboratoriais dos diferentes tipos de DF estão apresentadas no QUADRO 1.

QUADRO 1 - Diferenciação laboratorial das hemoglobinopatias mais comuns

<b>Diagnóstico</b>	<b>Gravidade clínica</b>	<b>Hb (g/dL)</b>	<b>Ht (%)</b>	<b>VCM (fl)</b>	<b>Reticulócitos (%)</b>	<b>Morfologia</b>	<b>Eletroforese de Hb (%)</b>
SS	Moderada a grave	7,5 (6,0-9,0)	22 (18-30)	93	11(4-30)	Frequentes Hm em foice, em alvo e eritroblastos	S: 80-90 F: 02-20 A2:<3,5
SC	Leve a moderada	11,0 (9,0-14,1)	30 (26-40)	80	3 (1,5- 6)	Frequentes Hm em alvo/ raras em foice	S: 45-55 C: 45-55 F: 02-08
S/β+ -tal	Leve a moderada	11,0 (8,0-13,0)	32 (25-40)	76	3 (1,5-6)	Discreta hipocromia/ microcitose/ hemácias em foice	S: 55-75 A1: 15-30 F: 01-20 A2: >3,6
S/β <sup>0</sup> -tal	Leve a grave	8,0 (7,0-10,0)	25 (20-36)	69	8 (3-18)	Acentuada hipocromia e microcitose. Hm em alvo e em foice.	S: 50-85 F: 02-30 A2: >3,6
AS	Assintomático	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	S: 38-45 A1: 55-60 A2: 01-03

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio.

Fonte: Brasil (2012).

A mutação teve origem no continente africano e pode ser encontrada em diversas partes do planeta, com altas incidências na África, Arábia Saudita e Índia (BRASIL, 2012). No Brasil, a DF constitui um grupo de doenças e agravos relevantes. Dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (QUADROS 2 e 3) apresentam a magnitude da questão de saúde pública (BRASIL, 2012).

QUADRO 2 - Prevalência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados que realizam triagem neonatal

<b>ESTADOS</b>	<b>PREVALÊNCIA</b>
Bahia	1: 650
Rio de Janeiro	1: 1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás	1: 1.400
São Paulo	1: 1.400
Espírito Santo	1: 1.800
Rio Grande do Sul	1: 11.000
Santa Catarina e Paraná	1: 13.500

Fonte: Brasil (2012).

QUADRO 3 - Prevalência de nascidos vivos diagnosticados com traço falciforme em alguns estados que realizam triagem neonatal

<b>ESTADOS</b>	<b>PREVALÊNCIA</b>
Bahia	1: 17
Rio de Janeiro	1: 20
Pernambuco, Maranhão	1: 23
Goiás	1: 25
Espírito Santo	1: 28
Minas Gerais	1: 30
São Paulo	1: 35
Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná	1: 65

Fonte: Brasil (2012).

Em nosso país estima-se o nascimento de uma criança com anemia falciforme para cada 1.000 nascidos vivos (CANÇADO; JESUS, 2007), com nascimento anual de 3.500 crianças. Calculam-se, ainda, em 200.000 os portadores do traço

falciforme e em 25.000 a 30.000 os indivíduos acometidos pela anemia falciforme no Brasil (CANÇADO; JESUS, 2007). Dados estatísticos mais recentes referem-se ao nascimento de novas crianças doentes, mas faltam números sobre a prevalência atual da doença no Brasil.

A letalidade em DF é de 80% em crianças com menos de cinco anos de idade que não recebem os cuidados de saúde necessários (BRASIL, 2012). A vida média das pessoas com DF foi reportada como sendo de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres (PLATT *et al.*, 1994), em estudo nos Estados Unidos da América (EUA) em 1994. Na Jamaica, foi reportado como 53 anos para homens e 58,5 anos para mulheres em 2001 (AYGUN; ODAME, 2012). Mais recentemente, com a introdução do tratamento com hidroxiureia, ocorreu redução da morbidade e mortalidade secundárias à DF (McGANN; WARE, 2011; STEINBERG *et al.*, 2003).

Em certas áreas da África subsaariana, a prevalência estimada de heterozigotos é de 40-60% da população, sugerindo que 1 a 4% dos bebês nascidos naquela região tenham DF (GLADWING; VICHINSKY, 2008).

O diagnóstico laboratorial da DF é realizado pela detecção da HbS e de sua associação com outras frações. A técnica mais utilizada é a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose ou agarose em potencial hidrogeniônico (pH) alcalino, teste de falcização e, nos casos negativos, complementação com a eletroforese em pH ácido. Esta é feita quando outra Hb tem corrida semelhante à HbS na eletroforese em pH alcalino. O diagnóstico complementa-se com a avaliação do hemograma e com a contagem reticulocitária. Já a triagem neonatal, realizada na primeira semana de vida da criança em sangue total colhido no calcanhar, é feita por eletroforese de hemoglobina, realizada por meio de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou focalização isoelétrica.

### 1.1.2 Aspectos fisiopatológicos

Os pilares fisiopatogênicos da vaso-oclusão na DF englobam o fenômeno da eritrocifalção, a expressiva interação entre as células sanguíneas e as células endoteliais (adesão dos eritrócitos ao endotélio vascular), a vasculopatia proliferativa, o estado inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade (BRASIL, 2010). Há, ainda, a contribuição dos leucócitos marginais e o desenvolvimento da injúria isquemia-reperfusão (BUNN, 1972). Em síntese, hemólise, anemia crônica e a vasculopatia ocupam lugar de destaque na fisiopatologia e evolução da doença (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010).

A HbS, na forma desoxigenada, perde a sua complexa estrutura quaternária e adquire estrutura primária (polimerização hemoglobínica). A partir de sua polimerização, a HbS torna-se insolúvel, alterando a forma eritrocitária, geralmente de disco bicôncavo para uma estrutura que lembra foice. Os eritrócitos deformados são fagocitados prematuramente pelo sistema monocítico-macrofágico, ocasionando anemia hemolítica crônica, geralmente de magnitude significativa. A hemólise, por via metabólica complexa, compromete o metabolismo do óxido nítrico (NO), o que ocasiona vasculopatia proliferativa (depleção do NO e arginina, seu substrato). Ocorrem alterações endoteliais que geram estado inflamatório crônico. O endotélio lesado expõe o fator tecidual, que desencadeia a cascata de coagulação e libera multímeros de von Willebrand. Ainda, há expressão anômala de moléculas de adesão, com mais interação entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular (BRASIL, 2010).

O fenômeno da falcização tem condicionantes que o facilitam ou o dificultam. Para que as moléculas de HbS se agreguem, é necessário que, além de desoxigenadas, estejam em elevada concentração, o que facilita sua associação. Além do mais, o fenômeno da falcização não é instantâneo na microcirculação, mas ocorre após algum retardo. Assim, para que ocorra, é necessário que a hemácia permaneça por mais tempo na circulação na forma não oxigenada. Isso acontece de maneira heterogênea, predominando em alguns órgãos. O exemplo mais exuberante é representado pelo baço, onde as condições de circulação facilitam o processo, provocando repetidos infartos que levam à fibrose e

destruição do órgão na maioria dos pacientes (autoesplenectomia). A falcização não se dá de fato na maioria das hemácias em cada ciclo de passagem pelos capilares, mas em apenas pequena percentagem de células. Muitas, ao serem reoxigenadas, reassumem aspecto normal. Assim, a falcização grosseira de elevada porcentagem das hemácias em um vaso é mais a *consequência* do retardo da circulação e da vaso-obstrução do que a sua *causa* propriamente dita (ZAGO; PINTO, 2007).

A taxa e a extensão da polimerização da HbS são proporcionais à extensão e duração da desoxigenação da Hb, concentração de HbS e da presença da HbF no eritrócito, a qual efetivamente reduz a concentração da HbS (AYGUN; ODAME, 2012). A co-herança de fatores genéticos que modulam a concentração intracelular de HbS ou Hb fetal, tais como os efeitos protetores da co-herança de alfa-talassemia ou a persistência hereditária da HbF, é importante no processo (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010).

A concentração de Hb fetal nos pacientes com DF varia de 1 a 30% e esta é uma característica herdada geneticamente (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010).

A prevalência da mutação do gene da alfa-talassemia na população com DF é de aproximadamente 30% (BELISÁRIO *et al.*, 2010a). A co-herança da mutação do gene da alfa-talassemia reduz a concentração intraeritrocitária da HbS, diminuindo a tendência da HbS de polimerizar, o que resulta num nível mais elevado de hemoglobina e baixa taxa de hemólise. Os efeitos clínicos da alfa-talassemia são variáveis, mas geralmente benéficos para os pacientes, como redução da ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), colelitíase, úlceras de perna e priapismo (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010). Quanto mais alto o número de deleções do gene alfa, maiores são as modificações secundárias ao efeito da alfa-talassemia (*NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH*, 2002). A co-herança da alfa-talassemia foi significativamente associada à redução de volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), número global de leucócitos e contagem reticulocitária (BELISÁRIO *et al.*, 2010b), confirmando dados prévios da literatura.



No mesmo estudo, não se observou associação significativa entre alfa-talassemia e necessidade de transfusões sanguíneas ou síndrome torácica aguda (STA); no entanto, foi encontrada forte associação com a redução do risco de doença cerebrovascular (doppler transcraniano anormal ou condicional e AVE). A coexistência de alfa-talassemia aparentemente aumenta os níveis de HbA<sub>2</sub> na DF (MOUELE *et al.*, 1999; MUKHERJEE *et al.*, 1998; PAMBOU; FEINGOLD, J.; GALACTEROS., 2000) e não influencia os níveis de HbF (ADORNO *et al.*, 2008; MUKHERJEE *et al.*, 1998; NEONATO *et al.*, 2000).

Os haplótipos da região dos genes de beta-globina desempenham importante papel na determinação da gravidade da DF, em parte, pelo menos, por influenciar o nível de HbF. Assim, o haplótipo Senegal, raro no Brasil, está associado a níveis mais elevados de HbF, enquanto o haplótipo árabe-indiano, que não ocorre no Brasil, associa-se também a níveis mais elevados de HbF e corresponde à forma mais benigna de anemia falciforme, oligossintomática ou assintomática (ZAGO; PINTO, 2007). No Brasil, os haplótipos mais prevalentes são República Centro-Africana (CAR ou Bantu) e Benin. O Benin apresenta níveis medianos de HbF (5 a 15%) e curso clínico intermediário; o CAR, em níveis diminuídos de HbF (<5%) e quadro clínico mais grave (NAGEL, 1984).

A formação de polímeros de HbS dentro das hemácias tem como consequência múltiplas alterações da célula, sendo a membrana o principal espelho onde se refletem as alterações moleculares (QUADRO 4). Repetidos episódios de falcização danificam a membrana celular, o que impede que essas células voltem ao normal após a restauração da tensão de oxigênio (ZAGO; PINTO, 2007).

QUADRO 4 - Principais alterações moleculares das hemácias em consequência ao fenômeno de falcização

<b>Alterações moleculares das hemácias</b>
Aumento do cálcio intracelular e de membrana
Perda de íons monovalentes, especialmente potássio
Perda de água (desidratação celular)
Aumento da densidade dos eritrócitos
Redução da deformabilidade, fragilidade e vesiculação dos eritrócitos
Oxidação da Hb: formação de meta-hemoglobina e superóxidos
Desnaturação da Hb: formação de hemicromos, heme livre e ferro livre
Anormalidades das proteínas de membrana: anquirina, banda 3, espectrina
Exposição de fosfatidil-serina na membrana celular
Aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas, da membrana e do endotélio

Hb: hemoglobina.

Fonte: modificado de Zago e Pinto (2007).

Essas modificações têm consequências que as amplificam, levando às seguintes alterações: aumento da adesão de hemácias ao endotélio; desencadeamento de fenômenos inflamatórios que exercem influência também sobre os granulócitos e plaquetas; enrijecimento da membrana e de toda a hemácia, encurtando sua sobrevivência na circulação; desencadeamento de lesões microvasculares; depleção de NO, que contribui para vasoconstrição e ativação da inflamação; ativação da coagulação (ZAGO; PINTO, 2007)

Os fenômenos inflamatórios serão mais intensos se houver necrose de tecidos. O estado reativo crônico que ocorre nos pacientes com DF decorre de diversos fatores, descritos brevemente a seguir.

As células do endotélio vascular participam da manutenção da homeostasia e produzem NO, substância vasodilatadora que regula o tônus vascular. A hemólise crônica de hemácias falciformes libera hemoglobina livre e arginase, enzima que utiliza o substrato usado para a produção de NO. A depleção de substrato e o sequestro de NO causam redução local dessa substância e vasoconstrição. O

fenômeno de vasoconstrição, por sua vez, retarda o fluxo sanguíneo e favorece a falcização das hemácias que contêm HbS (ZAGO; PINTO, 2007). Ou seja, a hemoglobina descompartimentalizada pela hemólise reage com o NO e acontece a oxidação do NO a nitrato. Essa reação é rapidamente irreversível e produz vasoconstrição. Adicionalmente, a hemólise libera arginase-1, que reduz a disponibilidade de arginina para a síntese de NO.

Além de produzir NO, as células endoteliais produzem ainda endotelina-1, que é um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias (ZAGO; PINTO, 2007).

As plaquetas, estimuladas por essas substâncias inflamatórias, liberam multímeros de von Willenbrand, trombospondina e fibronectina, ligantes entre endotélio e células. Os neutrófilos ativados pelas citocinas inflamatórias são recrutados para o sítio inflamatório, aumentam a produção de peróxidos e expõem mais quantidade de moléculas de adesão em sua superfície, culminando com fenômenos vaso-oclusivos (ZAGO; PINTO, 2007).

Os glóbulos vermelhos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua destruição precoce (NUZZO; FONSECA, 2004).

Na DF, um número de complicações crônicas parece estar relacionado à anemia hemolítica, ao passo que outras estão relacionadas à inflamação (altas contagens de células brancas do sangue) e à vaso-oclusão (clássicos eventos de afoiçamento). Advém daí a classificação em dois subfenótipos: um deles, no qual predominam eventos mediados pela hemólise, como disfunção endotelial, hipertensão pulmonar (HP), úlceras de perna, proteinúria, disfunção renal, hipertensão sistólica, possibilidade de acidente vascular cerebral (AVC) e priapismo; e o outro, no qual predominam crises dolorosas e STA, mediados pela inflamação e vaso-oclusão (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

Adicionalmente, sabe-se que o desenvolvimento da vasculopatia é impulsionado principalmente pela anemia hemolítica crônica, mas é agravado por outras

comorbidades, como insuficiência renal, insuficiência hepática, HAS, disfunção de VE, sobrecarga de ferro e trombose (GLADWIN *et al.*, 2004; GLADWIN; KATO, 2005; GLADWIN; VICHINSKY, 2008;).

Na gênese da anemia, além da hemólise, também podem contribuir a deficiência de folatos, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia. A velocidade de destruição dos glóbulos afoiçados é maior do que a capacidade da medula em compensar a sua perda. Os glóbulos saudáveis vivem tipicamente 90-120 dias, enquanto as células falciformes podem sobreviver 10-20 dias. A destruição acelerada dos glóbulos vermelhos ocorre em aproximadamente um terço no sistema intravascular e dois terços no extravascular (ROBERT *et al.*, 2009) A hemólise, indiretamente, contribui para a adesão anormal das células vermelhas ao endotélio, o que é aumentado pela reticulocitose compensatória e produção aumentada de células jovens (ROBERT *et al.*, 2009).

### **1.1.3 Alterações cardiovasculares**

As alterações cardiovasculares relacionadas à DF têm sido atribuídas principalmente à anemia hemolítica crônica, alterações pulmonares e/ou depósito de ferro no miocárdio secundário às transfusões de sangue, sendo que este último parece não ser evento frequente (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007). Com o aumento da longevidade, essas alterações tornaram-se cada vez mais evidentes e frequentes, sendo importantes causas de morbidade e mortalidade (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010). Surgem com o desenvolvimento de vasculopatia proliferativa progressiva sistêmica, HP e disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (VE) (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

A anemia crônica apresenta-se como uma síndrome de alto débito cardíaco (DC) à custa do incremento do volume sistólico e taquicardia, o que geralmente ocorre com níveis de Hb inferiores a 7,0 g/dL (VARAT; ADOLPH; FOWLER, 1972). Entretanto, na DF, raramente é encontrada taquicardia e vê-se aumento do volume sistólico mesmo com Hb entre 9 e 10 g/dL (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007).

A anemia crônica da DF resulta em dilatação da câmara cardíaca e aumento compensatório da massa ventricular esquerda. Isto é frequentemente acompanhado por disfunção diastólica do VE, que também tem sido um preditor independente de mortalidade em pacientes com DF (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Ambos, HP e disfunção diastólica, estão associados a marcantes anormalidades na capacidade de exercício desses pacientes (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

O grau de dilatação do VE é estreitamente relacionado ao grau da anemia (CALDAS; MEIRA; BARBOSA, 2008). O VE dilatado se adapta ao aumento da tensão em sua parede por meio do desenvolvimento de hipertrofia excêntrica (SACHDEV *et al.*, 2007), com espessamento de parede, alongamento e aumento de fibras musculares. A hipertrofia permite ao VE adaptar-se à sobrecarga crônica de volume, inicialmente preservando a complacência diastólica e mantendo pressões de enchimento normais.

O aumento de massa ventricular esquerda tanto em crianças quanto em adultos foi confirmado na maioria dos estudos de imagem (EDDINE *et al.*, 2012; JOHNSON *et al.*, 2010; MARTINS *et al.*, 1999; SAN *et al.*, 1998). Estudos recentes utilizando doppler convencional e doppler tecidual têm mostrado que disfunção diastólica de VE é comum em crianças (CALDAS; MEIRA; BARBOSA, 2008; HANKINS *et al.*, 2010; JOHNSON *et al.*, 2010; KASNER *et al.*, 2007) e em adultos, verificando-se ser fator de risco independente para morte, com *odds ratio* de 4,8 (intervalo de confiança - IC95%: 1,9-12,1;  $p < 0,001$ ) (SACHDEV *et al.*, 2007). A combinação de disfunção diastólica e HP aumenta o risco de morte para mais de 13 (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Como esperado, a disfunção diastólica está associada a idade mais avançada, aumento de pressão arterial, aumento de massa de VE e a níveis de creatinina mais elevados (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

O cateterismo cardíaco direito de pacientes com HP (pressão arterial pulmonar - PAP - média  $\geq 25$  mmHg) mostra sinais de disfunção diastólica em metade dos pacientes (ADORNO *et al.*, 2008; GLADWIN *et al.*, 2010). Estudos de rastreamento usando ecocardiografia mostram variação significativa de

prevalência de disfunção diastólica, devido à dificuldade diagnóstica. Embora doppler tecidual mostrando  $E/e' > 15$  seja aceito como preditor de alta pressão de enchimento de VE quando há disfunção sistólica de VE, a aplicação desse conceito em pacientes com função sistólica preservada tem sido difícil (GLADWING *et al.*, 2010). Em avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca (ICa) e fração de ejeção (FE) normal, aumento da razão  $E/e'$  superior a 8 mostrou-se preditor não invasivo de disfunção diastólica (KASNER *et al.*, 2007).

A função sistólica do VE avaliada por meio dos índices de fase de ejeção, tais como FE, percentual de encurtamento sistólico e índice cardíaco, é normal ou até mesmo aumentada nos pacientes com DF. Porém, esses parâmetros convencionais, por sofrerem forte influência das alterações da pré e da pós-carga, podem não detectar disfunção sistólica incipiente. É sabido que as alterações de carga presentes na anemia crônica podem comprometer esses índices levando-se a uma pseudonormalização. Parâmetros indiretos de aferição da função sistólica, como o índice de volume telessistólico do VE e a distância E-septo mitral, encontram-se aumentados em falcêmicos (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007). Apesar da função sistólica ser normal por métodos convencionais, os falcêmicos encontram-se, em sua maioria, nas classes funcionais II e III da *New York Heart Association* (NYHA) quanto à tolerância aos esforços. Em relação à progressão da doença, encontram-se, em sua maioria, nos estádios B ou C.

Em pesquisa na qual foi utilizado o índice de volume de estresse sistólico final, que se constitui em medida de carga mais independente, observou-se que havia disfunção contrátil significativa do VE em pacientes com AF, em comparação com controles saudáveis (DENEMBERG *et al.*, 1983). Outras avaliações recentes, nas quais se utilizou a relação entre estresse parietal sistólico e velocidade de encurtamento circunferencial, mostraram resultados diversos em crianças. Batra *et al.* (2002) encontraram função sistólica e contratilidade preservadas, enquanto que Lamers *et al.* (2006) utilizaram um método ligeiramente diferente e encontraram diminuição significativa da contratilidade do VE em pacientes com DF.

Estudos de imagem de pacientes com DF em estado basal e sem HP têm mostrado dilatação de câmaras cardíacas direitas, sem significativa disfunção de ventrículo direito (VD), na maioria dos casos (COVITZ *et al.*, 1995; MEKONTSO *et al.*, 2008). Durante episódio de STA, as pressões pulmonares aumentam (AHMED *et al.*, 2004; NAOMAN *et al.*, 2010) e em uma série de 84 internações consecutivas *cor pulmonale* agudo foi observado em 13% dos pacientes (DESSAP *et al.*, 2008). Todos eles tinham velocidade de regurgitação tricúspide (VRT)  $\geq 3$  m/s durante o evento agudo. A experiência clínica sugere que aqueles doentes com HP de repouso e/ou evidência de disfunção ventricular direita são os mais propensos a desenvolverem insuficiência cardíaca direita aguda (REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010).

Um nível de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT pro BNP)  $\geq 160$  pg/mL foi preditor independente e significativo de morte (risco relativo - RR: 6,24; IC 95%: 2,9-13,3;  $p < 0,007$ ) (GLADWIN; SACHDEV, 2011). O estudo *Walk-Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Diseases with Sildenafil Therapy (Walk-PHASST)* confirmou fortes associações entre os marcadores de anemia hemolítica, alto NT pro BNP, baixa distância percorrida no teste de caminhada e melhores estimativas doppler-ecocardiográficas da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) (GLADWIN; SACHDEV, 2011). A dosagem do NT pro BNP associada à VRT, serviria como triagem para HP, para posterior confirmação pelo cateterismo cardíaco (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

Em geral, as alterações mais encontradas ao exame cardiovascular na DF são: sopro sistólico, devendo-se ao hiperfluxo, hiperatividade do precórdio e contrações prematuras (NIH, 2002). A pressão arterial (PA) é geralmente maior do que a esperada, dada a gravidade da anemia, sugerindo possível hipertensão “relativa” (NIH, 2002).

A PA sistólica encontra-se normal na DF, enquanto a diastólica está diminuída, resultando, assim, em baixa PA média. Coerentemente, a resistência vascular periférica total e o estresse parietal telessistólico encontram-se significativamente diminuídos, decrescendo proporcionalmente à gravidade da anemia (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007). A hipertensão sistêmica

relativa tem sido associada a disfunção renal e evolução desfavorável (GORDEUK *et al.*, 2008). Adicionalmente, existem significativas associações entre a PA sistólica e maiores pressões pulmonares, assim como entre maiores pressões de enchimento (SACHDEV *et al.*, 2011). Em acompanhamento a 89 pacientes, observou-se associação entre aumento de PA e AVE (NIH, 2002).

Consideram-se como principais mecanismos de elevação do DC aqueles que diminuem a pós-carga, como a vasodilatação periférica e a diminuição da viscosidade sanguínea. A hipóxia leva a acidose láctica, liberação de bradicinina e adenosina e, conseqüentemente, vasodilatação. Na DF, a viscosidade sanguínea encontra-se normal ou mesmo aumentada; a pré-carga está aumentada pelo incremento do volume plasmático total; e o aumento na produção de 2,3-difosfoglicerato desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, levando ao aumento da extração tecidual de oxigênio (MARTINS *et al.*, 1998).

Isquemia e infarto agudo do miocárdio (IAM) têm sido relatados, mas em quase todos os casos publicados a coronariografia revela artérias normais (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Têm sido atribuídos à oclusão microvascular aguda e crônica no cenário de um endotélio cronicamente danificado, a um estado pró-coagulante e à vasculopatia sistêmica (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

Apesar de os infartos esplênicos, renais, pulmonares, ósseos, cutâneos e hepáticos serem comuns, o IAM macroscópico é pouco frequente à necropsia (NIH, 2002). Estudos eletrocardiográficos de séries de casos também não evidenciam prevalência de IAM mais alta do que a esperada para a população normal (MARTINS *et al.*, 1998). Esse aparente contrassenso pode ser explicado pela peculiaridade da alta adaptabilidade da circulação coronária. A anemia crônica e grave acentua a formação de circulação colateral intercoronária (MARTINS *et al.*, 1998). O diâmetro médio coronário é muito maior em falcêmicos (MARTINS *et al.*, 1998). Isso dificulta a ocorrência de IAM, tornando-o mais frequente em circulações terminais, como a renal.

As evidências revelam a existência de processo isquêmico como fator patogênico de lesão miocárdica na DF. Porém, o processo não é segmentar, como se



acreditava, e sim difuso e progressivo (MARTINS *et al.*, 1998). Há muito se tem advogado que as frequentes alterações da repolarização ventricular encontradas em eletrocardiogramas de falcêmicos fossem devidas à hipóxia secundária à anemia. Recentemente, tem-se defendido a hipótese de que o estreitamento luminal, pela displasia fibromuscular focal da parede das artérias, exerça papel no processo obstrutivo e isquêmico. O mesmo achado nas artérias que nutrem o sistema de condução explicaria os inúmeros relatos de morte súbita atribuídos à DF (MARTINS *et al.*, 1998). Em síntese, processo isquêmico difuso devido à doença dos pequenos vasos é que parece ser responsável pelo dano cardíaco, que culmina em disfunção de contratilidade miocárdica (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007).

Deposição de ferro no miocárdio é rara, mesmo com história de múltiplas transfusões, conforme estudos documentados com ressonância magnética T2\* (GLADWIN; SACHDEV, 2011), talvez devido à natureza intermitente das transfusões ou pelo estado inflamatório crônico que limita a acumulação de ferro intracelular (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Disfunção diastólica não foi associada a ferro depositado no miocárdio (GLADWIN; KATO, 2005). Em pacientes com DF, níveis elevados de ferritina foram identificados como preditores de morte (MACHADO *et al.*, 2006).

Alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, são comuns em repouso. Arritmias significativas foram encontradas durante crises agudas em 80% dos pacientes (DE CASTRO *et al.*, 2008), sendo mais da metade delas arritmias ventriculares. Observou-se tendência a mais arritmias na disfunção ventricular.

Morte súbita é cada vez mais frequente e reconhecida com o envelhecimento da população. Além disso, a morte pode ocorrer em ambiente hospitalar, em vigência de sepse ou falência de múltiplos órgãos, durante recuperação de evento vasculoso, ou no domicílio (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Era historicamente atribuída a overdose de narcóticos, mas agora está claro que é complicação direta da vasculatura pulmonar e doença cardíaca (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

Todas as alterações são de caráter progressivo, sendo mais exuberantes nos grupos etários mais idosos. São também, mais frequentes nos falcêmicos do que naqueles com anemias por outras etiologias. Acredita-se que a dilatação do VD seja mais tardia e menos intensa do que a das cavidades esquerdas (MARTINS *et al.*, 1998). Entretanto, o VD apresenta morfologia complexa, limitando a adequada avaliação de sua cavidade.

#### **1.1.4 Hipertensão pulmonar**

As complicações pulmonares da DF incluem STA, asma, HP e fibrose pulmonar (VIJ; MACHADO, 2010). O pulmão é um órgão muito propício à falcização, devido às suas peculiares características anatômicas. Nos capilares alveolares, os glóbulos vermelhos não marcham em fila; o fluxo é semelhante a uma cachoeira (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007). Experimentalmente, hipóxia e células falcizadas são sinérgicas para aumentar a resistência vascular e, além disso, a fisiologia pulmonar favorece o sequestro de células densas, sendo a circulação pulmonar um filtro mais eficiente do que a circulação sistêmica (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007). Finalmente, diferentemente da circulação sistêmica, a vasculatura pulmonar responde à hipóxia com vasoconstrição (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007). Ainda contribuindo para agravar o processo, há desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores, no sentido da vasoconstrição.

A HP tem sido cada vez mais reconhecida na DF, sendo uma síndrome caracterizada pela diminuição do fluxo sanguíneo através da circulação arterial pulmonar, associada ao aumento da resistência vascular pulmonar (RP) e pressões arteriais elevadas (WAHL; VICHINSKY, 2010). Está presente quando a pressão sistólica e a pressão média pulmonares excedem 30 e 25 mmHg, respectivamente, em repouso ou quando a pressão sistólica pulmonar excede 35 mmHg e a pressão média pulmonar é superior a 30 mmHg durante o esforço (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC, 2005). A HP é complicação comum em adultos com DF e é associada a alta morbidade e mortalidade. A taxa de mortalidade em dois anos é de 50% (GLADWING *et al.*,

2004). Considerando-se esse dado, recomenda-se o seu rastreamento nessa população (MACHADO; GLADWING, 2005).

Ao subgrupo de HP conhecido como hipertensão arterial pulmonar (HAP) acrescenta-se o critério de que a pressão de oclusão da artéria pulmonar deve ser  $\leq 15$  mmHg (BADESCH *et al.*, 2009). Algumas definições também incluem a resistência vascular periférica (RVP), exigindo-se que ela seja duas ou três unidades *Wood* (BADESCH *et al.*, 2009). A definição de HP baseia-se em medidas de pressão diretamente da circulação pulmonar por meio de estudo hemodinâmico (BADESCH *et al.*, 2009).

Por intermédio do cateterismo, além da medida da pressão de oclusão capilar pulmonar (*wedge*), pode-se calcular a resistência, o gradiente transpulmonar e o DC. Estudos angiográficos permitem a definição da anatomia cardíaca e a identificação de *shunts* sistêmico-pulmonares. O cateterismo permite também avaliar a responsividade do leito sanguíneo frente a diversos estímulos farmacológicos, obtendo-se importantes informações prognósticas no paciente com HP (CAUGHEY *et al.*, 2011). Permite, ainda, determinar a classificação hemodinâmica (pré-capilar, pós-capilar, mista), avaliar e quantificar a gravidade da HP e avaliar a resistência vascular pulmonar. A HP pode ser quantificada em leve (PAP média de 25-40 mmHg), moderada (41-55 mmHg) e grave (>55 mmHg) (MARTINS *et al.*, 1998; REES; WILLIAMS; GLADWING, 2010). A HP é pré-capilar, quando a PAP e a RP são elevadas e a PCP é normal. Se a PAP está elevada e a RP é normal, está-se diante de hipertensão pós-capilar (SBC, 2005).

Os parâmetros hemodinâmicos na HP associada à DF são muitas vezes diferentes das outras formas de HAP. PAP e RP são inferiores, mas os pacientes são mais sintomáticos. Em contraste com pacientes com outras formas de HAP, que por definição têm funções sistólica e diastólica de VE normais, os pacientes com HP na DF geralmente apresentam elevadas pressões de enchimento do coração E, compatível com acometimento da função diastólica do VE (McLAUGHING *et al.*, 2009). Contrariamente aos pacientes que apresentam a forma tradicional de HP e que são sintomáticos com pressão média da artéria pulmonar (PMAP) de 50-60 mmHg, nos pacientes com DF os sintomas já surgem

com pressões de 30-40 mmHg (MACHADO; GLADWIN, 2005). Dados sugerem que em pacientes com DF e anemia crônica, HP leve a moderada tenha grave impacto adverso na capacidade de exercício aeróbico (MACHADO; GLADWIN, 2005). O DC dos pacientes com DF em repouso é alto, usualmente em torno de 10 L/min, para compensar a prejudicada capacidade de carrear oxigênio. É provável que em pacientes com anemia crítica, qualquer grau de HP seja mal tolerado e resulte em morbidade significativa e possível aumento da mortalidade (MACHADO; GLADWIN, 2005).

Pacientes com DF e HP apresentam associadamente HP arterial e venosa, com graves limitações na capacidade de exercício, provável fibrose pulmonar intersticial e anemia grave (ANTHI *et al.*, 2007). O alto débito da anemia pode potencialmente elevar a PAP em caso de resistência pulmonar normal (DHAM *et al.*, 2009).

A HP é acompanhada por prejudicada tolerância ao exercício, progressiva falência cardíaca e elevada mortalidade (CAUGHEY *et al.*, 2011). No seu quadro, dor precordial tipo anginosa pode indicar isquemia subendocárdica do VD por redução do fluxo e da pressão de perfusão coronariana; palpitações são queixas frequentes e inespecíficas, mas podem denunciar arritmias ou síncope ou pré-síncope e traduzem baixo DC por disfunção ventricular direita e/ou arritmia ventricular; hemoptise e hemoptoicos podem estar presentes em qualquer forma de HP e podem alertar para a possibilidade de tromboembolismo pulmonar crônico (SBC, 2005).

Ao exame físico, observa-se: aumento na intensidade do componente pulmonar (P2) da segunda bulha cardíaca e sua transmissão para o ápice; pulsação sistólica no segundo espaço intercostal esquerdo, que sugere dilatação do tronco da artéria pulmonar; estase jugular; sopro de insuficiência tricúspide e sopro de insuficiência pulmonar; impulsões sistólicas no precórdio; e terceira bulha de VD, o que indica dilatação e insuficiência do mesmo. Ainda podem ocorrer cianose e baqueteamento digital (SBC, 2005).

A HAP engloba uma panvasculopatia que afeta predominantemente pequenas artérias pulmonares. É caracterizada por uma variedade de anomalias arteriais, incluindo hiperplasia da íntima, hipertrofia da média, proliferação adventícia, trombose *in situ*, vários graus de inflamação e arteriopatia plexiforme. Um indivíduo pode apresentar todas essas lesões, sendo que a sua distribuição pode ser difusa ou focal (McLAUGHING *et al.*, 2009). A histologia da HP da DF é frequentemente similar à da HAP (McLAUGHING *et al.*, 2009).

A HP na DF é consequência de uma série de alterações que afetam a drenagem venosa pulmonar, a circulação arterial pulmonar, o interstício e o parênquima pulmonar, além do coração esquerdo (CAUGHEY *et al.*, 2011). Tem como possíveis causas: tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar restritiva/embolia gordurosa, cicatrizes pulmonares decorrentes de repetidas STA e aumento da viscosidade sanguínea (SIDDIQUI; AKHMED, 2003). A anemia hemolítica/hemólise pode causar danos ao parênquima pulmonar e prejuízo da função vascular (vasculopatia da drepanocitose), devido à diminuição do NO (perda sistêmica de NO biodisponível pela Hb liberada durante hemólise e mais sobrecarga oxidante) e consequente aumento da resistência vascular pulmonar (BADESCH *et al.*, 2009) e, ainda, expressão de moléculas de adesão endotelial, ativação e agregação plaquetárias e produção elevada de endotelina 1.

Dano pulmonar crônico como consequência de infecções, hiper-reatividade brônquica, embolia gordurosa e episódios não detectados de hipóxia pulmonar regional (resultando em afoçamento, adesão vascular e aumento da produção de substâncias vasoativas) podem levar a um ciclo vicioso de lesão do parênquima pulmonar, com fibrose, alteração do tônus vascular, proliferação vascular, hipóxia e doença vascular pulmonar (MACHADO; GLADWING, 2005).

Prevalência similar de HP em pacientes com talassemia intermédia que não desenvolvem STA sugere que o dano pulmonar da STA piora a HP, mas não é capaz de causá-la (MACHADO; GLADWING, 2005). Curiosamente, indivíduos com HP exibem maior prevalência de doença pulmonar restritiva e fibrose pulmonar em tomografia computadorizada (TC) de alta resolução. Além disso, foi documentado que em pacientes com talassemia existe também a doença

pulmonar restritiva e fibrose pulmonar, o que sugere que mecanismos similares que levam à HP poderiam também estar envolvidos na gênese da fibrose pulmonar nesses pacientes (MACHADO; GLADWING, 2005).

Estado de hipercoagulabilidade, incluindo-se baixos níveis de proteínas C e S, elevados níveis de complexos trombina-antitrombina e D-dímero, além de ativação aumentada de fator tecidual, é visto em pacientes com DF, em estado basal. Esse estado hipercoagulável poderia potencialmente promover a obstrução vascular (MACHADO; GLADWING, 2005).

Asplenia tanto funcional quanto resultado de esplenectomia poderiam contribuir para o desenvolvimento da HP. Tem sido especulado que eritrócitos senescentes e anormais na circulação seriam gatilho para a ativação plaquetária, com consequente liberação de mediadores que promoveriam microtromboses pulmonares e adesão de células vermelhas ao endotélio (MACHADO; GLADWING, 2005).

Importante fator de risco para HP é a gravidade da hemólise, que pode ser determinada aferindo-se os níveis da Hb basal, da lactato desidrogenase (LDH), da bilirrubina indireta e dos reticulócitos (GLADWING; VICHINSKY, 2008).

A confirmação do diagnóstico de HP usualmente inicia-se com a realização de exames complementares como o eletrocardiograma e a radiografia de tórax. Ao eletrocardiograma, os achados sugestivos são: desvio do eixo para a direita; detecção de onda P *pulmonale*; bloqueio do ramo direito; relação R/S >1 em V1; qR em V1; rSR' em V1; e alteração da repolarização ventricular nas derivações precordiais direitas. Quanto mais altos os níveis pressóricos na circulação arterial pulmonar, maior a sensibilidade do eletrocardiograma na detecção desses achados sugestivos.

A radiografia de tórax é um método pouco sensível, que permanece normal, principalmente nos pacientes assintomáticos. Contudo, alguns achados podem ser sugestivos de HP, como aumento no diâmetro dos ramos da artéria pulmonar, abaulamento do arco médio, aumento de VD e pobreza vascular periférica. É

também bastante útil para afastar diagnósticos secundários como doenças do parênquima pulmonar ou anormalidades da caixa torácica.

O ecocardiograma bidimensional transtorácico com doppler é o método não invasivo mais sensível para investigação da HP, além de ser instrumento valioso para a exclusão de causas cardíacas associadas (SBC, 2005). Permite verificar a existência da HP, sua quantificação, variabilidade, repercussões sobre as câmaras direitas e avaliações seriadas após intervenções terapêuticas (ANTHONY *et al.*, 2007; BELISÁRIO *et al.*, 2010b). Em pacientes com DF, estimativas ecocardiográficas correlacionam-se razoavelmente bem com a medida da pressão média da artéria pulmonar por cateterismo cardíaco direito (GLADWIN *et al.*, 2004). Seus valores sofrem influência da idade e do índice de massa corpórea, podendo estar elevada sem, no entanto, representar HP (SBC, 2005). Podem-se considerar valores de PSAP superiores a 35 mmHg pelo ecocardiograma como sugestivos de hipertensão pulmonar. Ao ecocardiograma, valores de 35-45 mmHg indicam HP leve; de 45-70 mmHg, HP moderada; acima de 70 mmHg, HP significativa; e superior a 120 mmHg, HP grave.

A pressão sistólica da artéria pulmonar é estimada pelo ecocardiograma com doppler por meio da medida da VRT. A equação modificada de Bernoulli [ $f_{cp} = 4(TR2)$ ] converte essa medida de fluxo em uma estimativa de pressão. A pressão sistólica de VD (PSVD) pode ser estimada adicionando-se a pressão de átrio direito (PAD): [ $PSVD = 4 (TR2) + PAD$ ]. Não existe padronização da medida da pressão de átrio direito. Alguns utilizam valores entre 5 e 20 mmHg (comumente, 10 mmHg), enquanto que outros a estimam por intermédio da medida ecocardiográfica do colapso da veia cava inferior. Além da medida estimada da pressão arterial pulmonar, outros achados sugestivos que corroboram o diagnóstico de HP são: aumento de câmaras cardíacas direitas, insuficiência tricúspide e movimento paradoxal do septo interventricular (SBC, 2005). Em fase mais avançada da doença pode haver diminuição da complacência do ventrículo esquerdo.

Embora as estimativas não invasivas de HP requeiram confirmação com cateterismo cardíaco direito, dados sugerem que  $VRT < 2,5$  ou NT-pro BNP  $< 160$

pg/mL são valores normais de triagem e associados a baixo risco de morte em pacientes com DF (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Ao contrário,  $VRT \geq 3,0$  m/s (corresponde a 3 desvios-padrão - DP - acima da média), que ocorre em aproximadamente 10% dos adultos com DF, é associado a risco de morte de 10,6 (IC95%; 3,3-33,6;  $p < 0,001$ ) (GLADWIN; SACHDEV, 2011). Para os pacientes, com  $VRT \geq 3,0$  m/s, cuidados deveriam incluir avaliação clínica com cateterismo direito e avaliação dos fatores de risco para HP, incluindo disfunção diastólica e/ou sistólica, doenças hepáticas e renais, sobrecarga de ferro, hipertensão sistêmica, tromboembolismo e hipoxemia noturna ou durante exercício (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

Valores intermediários ( $VRT$  entre 2,5 e 2,9 m/s; que estão 1 a 2 DP acima da média) permanecem como fonte de controvérsia. No entanto, esses pacientes também parecem ter capacidade de exercício diminuída e aumento de mortalidade, com razão de risco de morte de 4,4 (IC95%; 1,6-12,2;  $p < 0,001$ ) (GLADWIN; SACHDEV, 2011).

Na pesquisa de Parent *et al.* (2011), a prevalência da  $VRT \geq 2,5$  m/s foi de 27%, mas a HP foi confirmada ao cateterismo em apenas 6% desses casos, o que denota elevados índices de falso-positivos à avaliação ecocardiográfica isolada. Dos 398 pacientes que realizaram ecocardiograma, 96, cujo  $VRT$  foi  $\geq 2,5$  m/s, foram submetidos ao cateterismo cardíaco e estudo hemodinâmico. O valor preditivo positivo (VPP) do ecocardiograma foi de apenas 25%. Se o ponto de corte fosse elevado para 2,9 m/s, o número de cateterismos realizados diminuiria de 96 para 22 e o VPP do ecocardiograma subiria para 64%, com 42% de falso-negativos. Os autores concluíram que o ecocardiograma isoladamente apresenta baixo VPP para diagnóstico de HP. Entre os 24 pacientes com HP confirmada, a pressão capilar pulmonar foi de 15 mmHg ou menos em 11 deles. Entre os pacientes com HP confirmada, observou-se que eram significativamente mais velhos e que tinham níveis mais altos de LDH e aspartato aminotransferase (AST). Adicionalmente, esses pacientes também apresentaram significativa redução na distância do teste da caminhada dos seis minutos, pior classe funcional da NYHA, e níveis significativamente aumentados de NT-pro BNP, comparativamente aos outros pacientes. Manifestaram também frequência



elevada de úlceras de perna, além de aumento no risco de morte de 12%, mas sem prevalência aumentada de outras complicações.

Em estudo prospectivo multicêntrico composto de 483 pacientes com AF, a VRT esteve entre 2,7 e 3,0 m/s em 26% dos sujeitos e  $\geq 3,0$  em 11%. E/e' do VE, que reflete a pressão de enchimento do VE em outras condições, mas que ainda não foi bem estudado em DF, foi significativamente maior nos grupos em que a VRT foi  $\geq 2,7$  m/s. Foram independentemente associados à VRT aumentada: hemólise acentuada ( $p < 0,0001$ ), E/e' do VE ( $p = 0,0001$ ), concentração sérica de ureia ( $p = 0,0002$ ) e de eritropoetina ( $p = 0,002$ ). Além disso, sexo feminino ( $p < 0,0001$ ), idade aumentada ( $p < 0,0001$ ), E/e' do VE ( $p = 0,014$ ) e VRT ( $p = 0,019$ ) foram preditores independentes da tolerância ao teste da caminhada de seis minutos (SACHDEV *et al.*, 2011).

No acompanhamento de 195 pacientes, a prevalência de VTR  $\geq 2,5$  com PSAP estimada de 30 mmHg foi de 32%; e com o ponto de corte de 3,0 m/s (PSAP estimada, 41 mmHg), apenas 9%. Elevados valores de VTR foram correlacionados com progressivo aumento das câmaras cardíacas. Variáveis indicativas de disfunção diastólica não contribuíram significativamente para o modelo de regressão logística, excetuando-se o tempo de desaceleração, sugerindo que a HP é largamente independente da disfunção diastólica. Análise de regressão logística múltipla, com variáveis dicotômicas de VRT de 2,5 m/s ou  $\geq 2,5$  m/s, identificou história de complicações renais ou cardiovasculares, pressão sistólica elevada, aumento de LDH e dos níveis de fosfatase alcalina e baixos níveis de transferrina como associadas significativamente à HP. Por outro lado, HbF, número global de leucócitos e plaquetas, além do uso de hidroxiureia, não se associaram à HP. VRT  $\geq 2,5$  m/s foi fortemente associada a risco aumentado de morte e assim permaneceu mesmo após ajustamento para outros possíveis fatores de risco em um modelo de regressão de riscos proporcionais. Idade aumentada, dessaturação da oxi-hemoglobina (aferida pelo oxímetro de pulso) e elevados níveis de ureia e creatinina, além de bilirrubina direta aumentada, foram significativos em análise univariada, mas não permaneceram preditores de alta VRT em análise multivariada (DESSAP *et al.*, 2008).

Modelo de regressão de riscos proporcionais mostrou que pacientes com VRT  $\geq 2,5$  m/s tiveram mais mortalidade do que aqueles com VRT  $< 2,5$  m/s ( $p < 0,001$ ); e o risco de morte foi de 10,1 (IC95; 2,2-47,0). Além de VRT, a outra variável associada à morte foi o nível sérico de creatinina. Após ajuste para VTR, o nível de creatinina não se manteve como preditor significativo de risco de morte, ao contrário da VRT, que se manteve como preditor independente. Aos pacientes com VTR  $\geq 3,0$  m/s foram oferecidos tratamentos como transfusões de troca, oxigênio e terapia vasodilatadora (DESSAP *et al.*, 2008).

Prevalência de aproximadamente 30% de TRV  $\geq 2,5$  m/s e 10% de TRV  $\geq 3,0$  m/s em pacientes com DF foi documentada em diversos estudos, em pacientes estáveis, sem dor e fora de ambiente hospitalar (ATAGA *et al.*, 2006; DE CASTRO, *et al.*, 2008; GLADWING *et al.*, 2004). No *Walk-PHASST*, que incluiu 483 pacientes no Reino Unido, todos homozigotos SS, 26% apresentaram TRV entre 2,7 e 3,0 m/s e 11% apresentaram TRV  $\geq 3,0$  m/s.

## 1.2 Ecocardiografia

A ecocardiografia representa um dos métodos complementares mais importantes na avaliação cardíaca dos indivíduos com DF, fornecendo dados fundamentais para diagnóstico e prognóstico. É metodologia altamente informativa e confiável.

O ecocardiograma evoluiu muito nos últimos anos, com o surgimento de novos equipamentos e melhoria na qualidade das imagens. Recentemente, novas modalidades foram incorporadas, incluindo-se doppler tecidual (DT) e *strain*, permitindo abordagem morfofuncional cardíaca de forma mais acurada e reproduzível. Assim, esse método é capaz de identificar alterações subclínicas da contratilidade ventricular (VIDIGAL, 2011).

### 1.2.1 Ecocardiograma convencional

Análise constituída pelo modo-M, ecocardiograma bidimensional, estudo do fluxo com doppler espectral pulsátil e contínuo e mapeamento do fluxo em cores baseia-se na detecção de ecos produzidos por feixe de ultrassom (som de muito alta frequência) de pulsos transmitidos para o coração.

A técnica unidimensional (modo-M) é empregada atualmente apenas para a realização das medidas das cavidades cardíacas, devido à boa resolução temporal. As posições de suas estruturas mudam durante o decurso do ciclo cardíaco.

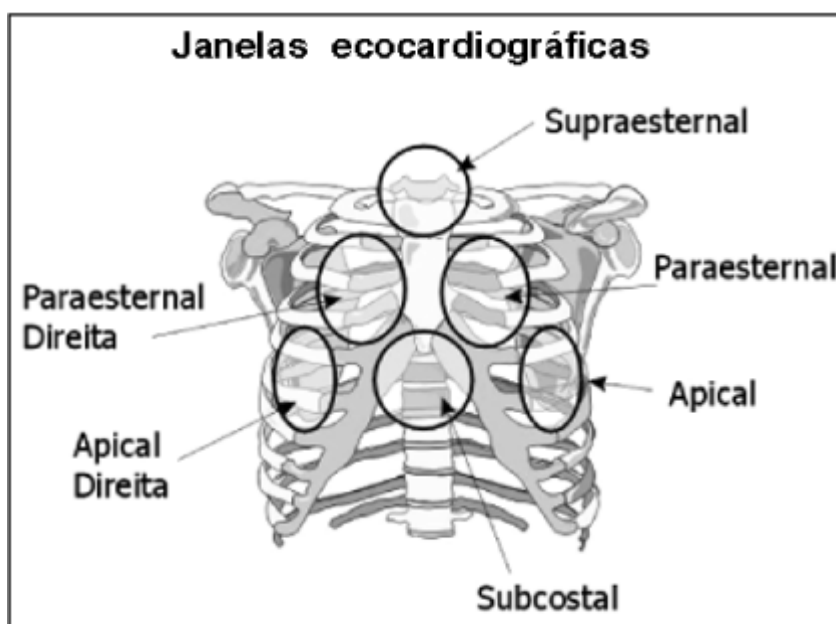
O exame ecocardiográfico bidimensional inclui:

- a) Cortes padronizados de vários planos com a visualização de todas as estruturas cardíacas, como câmaras e valvas cardíacas, arco aórtico, tronco da artéria pulmonar, artérias pulmonares esquerda e direita, veia cava inferior, veia hepática e pericárdio;
- b) estudo completo com doppler: inclui o uso do doppler pulsátil e contínuo e o mapeamento de fluxo em cores para a avaliação dos fluxos normais e anormais intracardíacos, abrangendo as valvas, grandes vasos e septos interatrial e interventricular;
- c) deve ainda incluir (a não ser que seja tecnicamente impossível):
  - Os diversos cortes ao estudo bidimensional paraesternal longitudinal, paraesternal transversal (no nível das valvas aórtica e mitral e dos músculos papilares), vias de entrada e de saída do VD, apical de duas, quatro e cinco câmaras, apical longitudinal, subcostal de quatro câmaras, subcostal transversal (quando indicado), subcostal da veia cava inferior e veia hepática e supraesternal;
  - as diversas medidas ao estudo com modo M ou bidimensional;
  - fluxo anterógrado e retrógrado (se existentes) no nível das quatro valvas cardíacas, assim como os fluxos visualizados ao mapeamento de fluxo em cores em, pelo menos, dois cortes ecocardiográficos;

- estimativa da pressão sistólica pulmonar por meio do refluxo tricúspide, quando presente;
- varredura dos septos interatrial e interventricular com o mapeamento de fluxo em cores para detecção de defeitos, quantificação de seus diâmetros e dos gradientes intercavitários;
- estimativa da velocidade do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo (MEKONTSO *et al.*, 2008) .

As posições do transdutor encontram-se ilustradas na FIG. 1.

FIGURA 1 - Ecocardiograma bidimensional/janelas ecocardiográficas

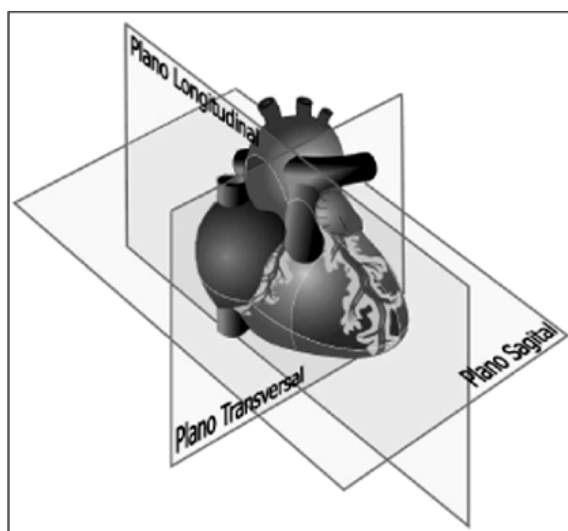


Fonte: Silva e Guimarães (2004).

A localização do transdutor obedece: a) janela paraesternal: região localizada entre o 2º e 4º espaços intercostais esquerdos, junto à borda esternal; b) janela apical: região localizada junto ao *ictus cordis*; c) janela subcostal: região localizada na região epigástrica, junto ao apêndice xifoide; d) janela supraesternal: região localizada na fossa supraesternal; e) janela paraesternal direita: região localizada entre o 2º e o 4º espaços intercostais direitos, junto à borda esternal; f) janela apical direita: região localizada junto ao *ictus cordis*, nos raros casos quando este pode ser palpado no lado direito do tórax.

Os planos de cortes recomendados na ecocardiografia bidimensional transtorácica são baseados nas incidências em que o feixe do ultrassom incide no coração (FIG. 2). Na janela supraesternal são utilizados os planos longitudinal e transversal, que levam em consideração os respectivos eixos da aorta torácica.

FIGURA 2 - Planos ecocardiográficos



Fonte: Campos Filho, Ortiz e Zielinsky (2004).

Planos de corte transtorácicos: a) plano longitudinal - plano de corte perpendicular à parede torácica e paralelo ao eixo longo do coração, numa linha imaginária que, geralmente, une o ombro direito ao flanco esquerdo no paciente normolíneo; b) plano transversal: plano de corte perpendicular à parede torácica e ao plano longitudinal; c) plano sagital: plano de corte aproximadamente paralelo à parede torácica e perpendicular aos planos longitudinal e transversal (correspondente ao corte apical de quatro câmaras).

### 1.3 Avaliação global da função ventricular esquerda

**Função sistólica** - avaliação da função sistólica ventricular esquerda é uma das principais aplicações clínicas da ecocardiografia. A contratilidade ventricular representa o resultado de uma complexa interação entre o estado contrátil do músculo cardíaco e os níveis de pré e pós-carga. Tradicionalmente, avalia-se a função sistólica ventricular mediante análise da mobilidade segmentar da parede

ventricular ou utilizando-se índices de desempenho da fase de ejeção, obtidos de forma simples e não invasiva, como fração de encurtamento sistólico ventricular (delta D%), velocidade média de encurtamento circunferencial (Vcf), volume ejetado por sístole (VS), DC e FE, além dos índices de desempenho da fase isovolumétrica, como a velocidade máxima de elevação da pressão ventricular (dp/dt max) diante de refluxo mitral (SILVA; GUIMARÃES, 2004).

A técnica bidimensional, que apresenta melhor resolução espacial, possibilita caracterizar mais precisamente a fração de ejeção, especialmente quando o VE possui geometria anormal. Embora, na prática clínica, a estimativa visual da fração de ejeção do VE seja frequentemente utilizada, de modo semiquantitativo deve-se registrar que essa técnica depende fundamentalmente da experiência do examinador, estando mais sujeita a erros. A análise da mobilidade segmentar do VE pela ecocardiografia bidimensional representa técnica semiquantitativa de avaliação da função sistólica regional, que se tem mostrado de grande valor na prática clínica, especialmente na ecocardiografia sob estresse. Essa técnica depende da análise do espessamento da parede ventricular e da mobilidade endocárdica, salientando, desse modo, a mesma dependência das cargas impostas ao coração observada para os demais índices da fase de ejeção (SILVA; GUIMARÃES, 2004).

**Função diastólica** - mais recentemente, tem sido valorizada a participação da disfunção diastólica na gênese das manifestações congestivas da insuficiência cardíaca, mesmo em pacientes com função sistólica preservada. Admite-se, inclusive, que entre 30 e 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentem sinais de congestão pulmonar dependentes, fundamentalmente, de uma função diastólica anormal. Além disso, tem sido demonstrado, em apreciável número de condições clínicas, que a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica. Apesar do interesse e do volume de informações, a função diastólica ainda não é compreendida por completo. A diástole compreende amplo número de elementos que interagem de modo complexo, para resultar no enchimento ventricular. Adicionalmente, os fatores que interferem na diástole são sensíveis às sobrecargas impostas ao coração durante o ciclo cardíaco e a contratilidade ventricular. A função diastólica é avaliada por meio de vários parâmetros

disponíveis, que envolvem análise do padrão de fluxo mitral, estudo do fluxo das veias pulmonares e, mais recentemente, o doppler tecidual. O estudo das velocidades diastólicas do fluxo mitral são realizadas habitualmente pelo doppler pulsátil, determinando as ondas E e A, que caracterizam, respectivamente, as fases de enchimento rápido e contração atrial e a relação entre ambas (E/A). Também são determinados os tempos de desaceleração do fluxo mitral e o tempo de contração isovolumétrica do VE. Assim, a disfunção diastólica é classificada em quatro diferentes padrões, com gravidade crescente: relaxamento ventricular diastólico alterado, padrão pseudonormal e padrão restritivo de enchimento ventricular reversível e irreversível. O advento recente do doppler tecidual pulsátil, que avalia as velocidades de movimentação do miocárdio ventricular, permitiu acrescentar novos índices de função diastólica, menos sensíveis a variações de carga (SILVA; GUIMARÃES, 2004).

**Estimativa das pressões de enchimento ventricular** - diferentes técnicas doppler-ecocardiográficas têm sido empregadas com o objetivo de determinar a pressão de enchimento, incluindo-se velocidade de fluxo transvalvar mitral, curvas de velocidade de fluxo em veia pulmonar, modo M colorido, doppler tecidual e resposta de velocidade de fluxo através da valva mitral em condições de sobrecarga. Em pacientes com disfunção ventricular documentam-se encurtamento progressivo do tempo de desaceleração mitral e aumento da relação E/A, enquanto a complacência ventricular se reduz e a pressão atrial esquerda aumenta.

A análise da função diastólica sofre influência das condições de carga ventricular. Mais recentemente, a relação E/E', obtida a partir da relação entre as velocidades de fluxo inicial transvalvar mitral e do doppler tecidual registrado no anel valvar mitral, mostrou boa correlação com os valores de pressão de enchimento ventricular (SILVA; GUIMARÃES, 2004).

Os parâmetros ecocardiográficos da função diastólica normal e diversos estádios de disfunção diastólica estão descritos na TAB. 1:

TABELA 1 – Estádios da função diastólica

Parâmetros	Normal	Relaxamento alterado	Pseudonormal	Restritivo
E/A (cm/s)	>1	<1	1-2	>2
TD (ms)	<220	>220	150-200	<150
TRIV (ms)	<100	>100	60-100	<60
S/D	≥1	≥1	<1	<1
Pva (cm/s)	<35	<35	≥35*	≥25*
Vp (cm/s)	>45	<45	<45	<45
E'(cm/s)	>8	<8	<8	<8
Volume AE	<28 mL/ m <sup>2</sup>	>28 mL/ m <sup>2</sup>	>28 mL/ m <sup>2</sup>	>28 mL/ m <sup>2</sup>

\* Exceto em fibrilação atrial. E/A: razão das velocidades diastólica inicial e da contração atrial I; TD: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; S/D: razão das velocidades diastólica e sistólica do fluxo venoso pulmonar; Pva: velocidade da onda atrial reversa do fluxo venoso pulmonar; Vp: velocidade de propagação do fluxo ao modo M colorido; E': velocidade diastólica inicial ao doppler tecidual; Volume AE: volume atrial esquerdo.

Fonte: Pedone *et al.* (2003).

### 1.3.1 Doppler tecidual

Da mesma maneira que o doppler convencional pode ser utilizado para medir a velocidade do fluxo sanguíneo dentro do coração e vasos, o DT permite medir velocidades de outros tecidos que também se movimentam, como, por exemplo, o miocárdio (SILVA *et al.*, 2002).

A codificação em cores das velocidades de movimentação de estruturas (hemácias ou miócitos) é que permite “enxergar” em vermelho tudo aquilo que se movimenta em direção ao transdutor e, em azul, no sentido contrário. Felizmente, sangue e músculo se movem com velocidades e amplitudes diferentes (SILVA *et al.*, 2002). O princípio do DT leva em consideração as diferentes características de movimentação do músculo em comparação à do fluxo sanguíneo. O músculo se movimenta com velocidades substancialmente menores (5 a 10 cm/s contra 50 a 100 cm/s do fluxo sanguíneo) e produz sinais com amplitude 100 vezes maior do que o sangue. No doppler convencional utiliza-se determinado filtro (*high pass filter*) para eliminar os ruídos de baixa frequência e alta amplitude originados na



parede ventricular e, dessa forma, calcular a velocidade do fluxo sanguíneo. A eliminação desse filtro permite a aquisição dos sinais do miocárdio e o cálculo instantâneo da velocidade de movimentação em qualquer ponto específico do músculo cardíaco (SILVA *et al.*, 2002).

O estudo com DT é feito da mesma forma que com o doppler convencional. Naqueles equipamentos que incorporam essa tecnologia são obtidos os cortes ecocardiográficos convencionais e um cursor é posicionado no segmento miocárdico que se deseja estudar. Em seguida, ativando-se a função doppler do aparelho, pode-se observar no monitor a curva espectral com as velocidades de movimentação do miocárdio naquele segmento específico (SILVA *et al.*, 2002). A utilização do DT na medida dessas velocidades permite a avaliação não apenas das funções sistólica e diastólica globais, como também regionais (SILVA *et al.*, 2002).

A principal aplicação do DT é na avaliação da função diastólica, permitindo diferenciação entre os padrões de fluxo de enchimento ventricular normal e pseudonormal, já que, por avaliar a velocidade do miocárdio e não do fluxo transvalvar, sua medida sofre quase nenhuma influência da pré-carga. O registro espectral do DT compreende três principais ondas de velocidades miocárdicas: velocidade sistólica (onda S), demonstrada acima da linha de base, dois sinais distintos, abaixo da linha de base, que representam a diástole inicial (onda E'); e a diástole final ou contração atrial (onda A'). No padrão de enchimento normal, a onda E' tem velocidade maior do que a onda A', porém, a magnitude das velocidades pode variar de acordo com a localização do segmento examinado, especialmente se o paciente manifestar alteração de contratilidade regional (PEDONE *et al.*, 2003).

A relação  $E_m/A_m < 1$  ao DT (medida no anel mitral) em indivíduos com padrão de fluxo mitral normal ao doppler pulsátil é indicativa de disfunção diastólica grau II ou moderada (em outras palavras, confirma padrão de fluxo pseudonormal ao doppler pulsátil). Além disso, em qualquer grau de disfunção diastólica global (alteração do relaxamento, padrão pseudonormal ou restritivo) a velocidade da onda E no anel mitral estará sempre reduzida, sendo inferior a 8 cm/s no adulto e

10 cm/s nos indivíduos jovens (SILVA *et al.*, 2002).

O DT também permite estimar a pressão atrial esquerda por meio da relação E/Em (velocidade da onda E do fluxo mitral em relação àquela da onda E do miocárdio no nível do anel mitral). A relação E/Em >10 é preditiva de pressão capilar pulmonar média superior a 15 mmHg (sensibilidade 97% e especificidade 71%).

As principais limitações do DT são a sua dependência do ângulo de incidência do feixe de ultrassom em relação à movimentação do segmento a ser estudado e o fato de não permitir a diferenciação entre contração ativa de um segmento normal e contração passiva de um segmento acinético que está se movimentando à custa do miocárdio normal adjacente (SILVA *et al.*, 2002).

Existem certas limitações na avaliação ecocardiográfica do VD, devido à sua complexa conformação geométrica. A dificuldade no uso de métodos quantitativos para avaliá-lo implica o recurso da avaliação subjetiva dessa câmara,.

A gravidade da HP, complicação frequente da DF, pode ser estimada por meio da ecocardiografia bidimensional. O método mais comum consiste na determinação da pressão sistólica da artéria pulmonar (AP) derivada da curva de regurgitação tricúspide, quando presente. Outras técnicas menos precisas incluem avaliação da pressão diastólica na AP na vigência de refluxo pulmonar e da pressão média da AP pela análise do fluxo da via de saída do VD (SILVA; GUIMARÃES, 2004).

### **1.3.2 Strain**

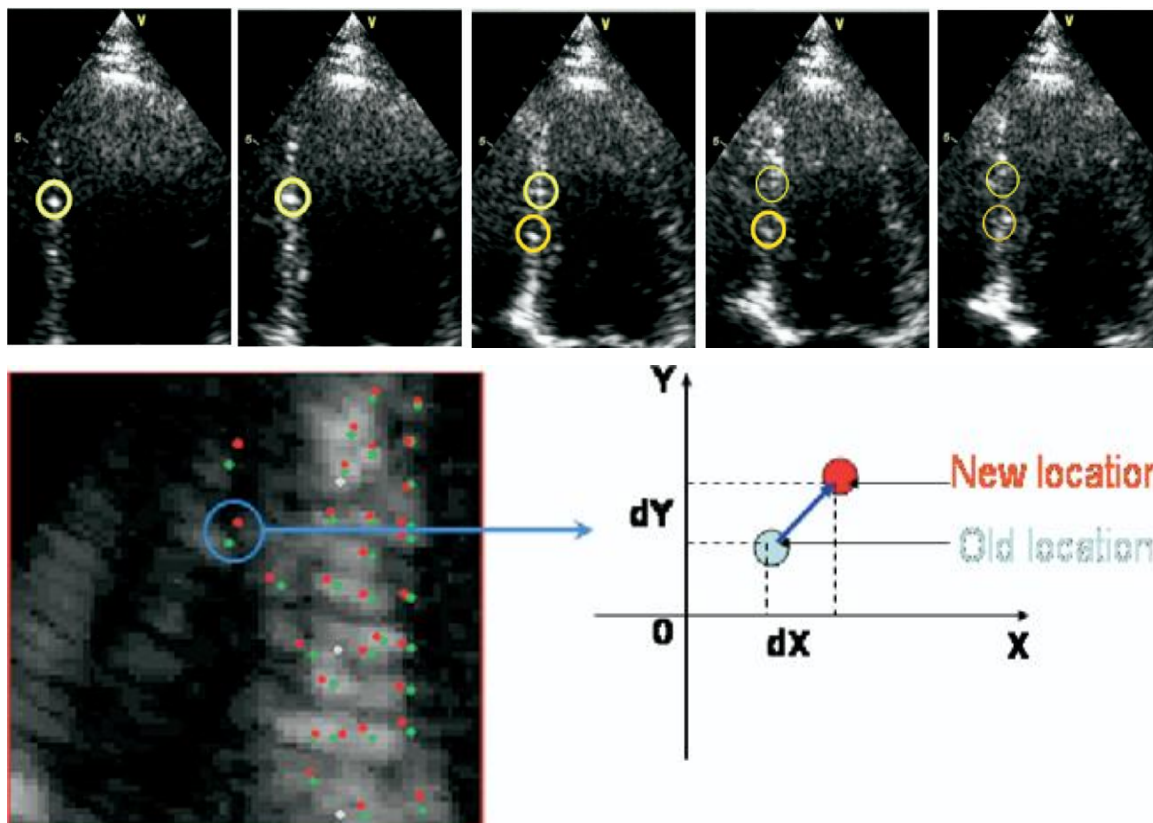
O *strain* é definido como a deformação da fibra miocárdica que acontece após a aplicação de uma força (MIRSKY; PARMLEY, 2003). *Strain* reflete a deformação total do miocárdio durante o ciclo cardíaco em relação ao seu comprimento inicial (VIDIGAL, 2011). Três modalidades de *strain* podem ser avaliadas, conforme a orientação das fibras miocárdicas: longitudinal, circunferencial e radial. Normalmente, *strain* longitudinal e circunferencial demonstram inclinações

negativas, o que traduz o encurtamento do miocárdio. Por outro lado, o *strain* radial é uma curva positiva, refletindo alongamento relativo à dimensão inicial da fibra miocárdica. A taxa de deformação do *strain* é o *strain rate* (SR) (URHEIM *et al.*, 2000).

O *strain* miocárdio pode ser medido baseando-se na comparação das velocidades dos tecidos miocárdicos adjacentes e, mais recentemente, pode ser medido a partir da técnica do *speckle tracking*, que se constitui em marcadores acústicos naturais (SILVA; GUIMARÃES, 2004).

*Speckle tracking* significa rastreamento de pontos acústicos que se deslocam com a contração miocárdica (CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010), permitindo a avaliação quantitativa da contratilidade miocárdica tanto regional quanto global (VIDIGAL, 2011).

O *strain* bidimensional, técnica derivada do *speckle tracking*, analisa o movimento a partir do rastreamento de pontos (marcadores acústicos naturais) na imagem ultrassônica em duas dimensões. Esses marcadores são rastreados calculando-se sua mudança de posição quadro a quadro por meio do uso de um algoritmo de diferença absoluta. A mudança geométrica de cada conjunto de pontos representa o movimento do tecido local. Ao rastrear esses pontos, as velocidades do miocárdio, o *strain* e o *strain rate* podem ser calculadas (FIG. 3) (MIRSKY; PARMLEY, 2003).

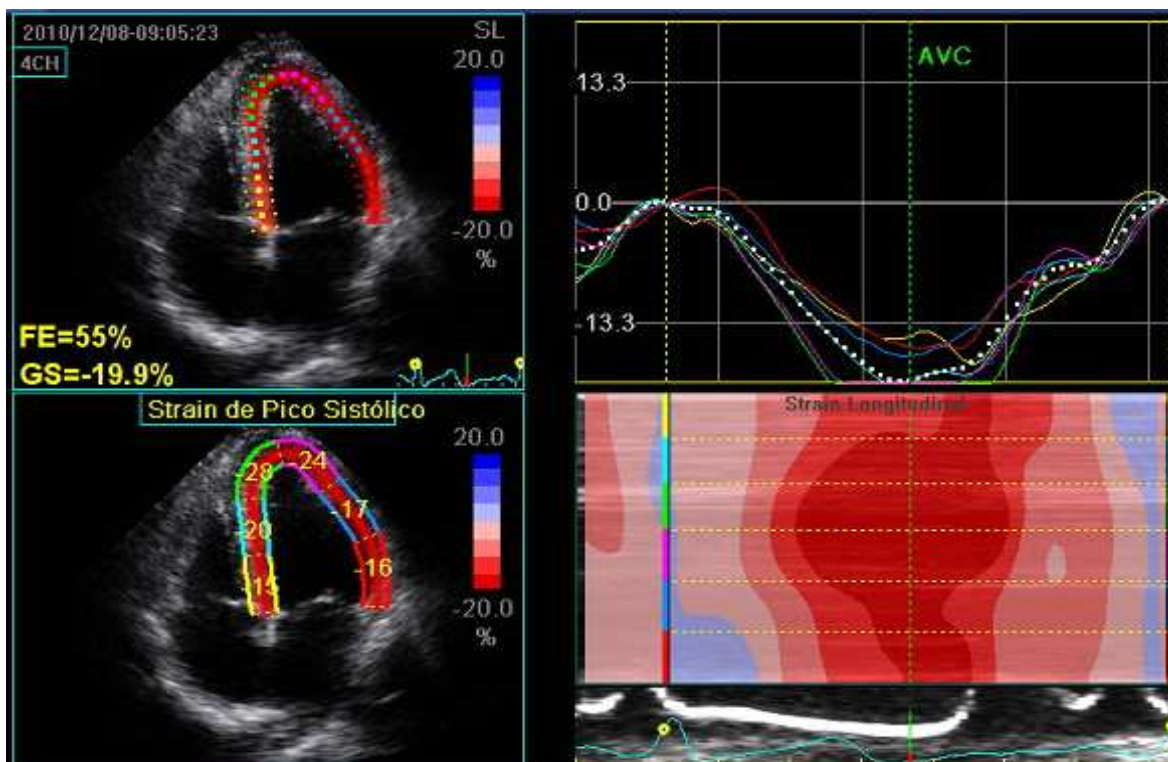
FIGURA 3 - Medida do *strain* bidimensional

Uma amostra de tecido é selecionada e vários marcadores acústicos são identificados. O deslocamento de cada marcador permite a medida do *strain*.

Fonte: Perk, Tunick e Kronzon (2007).

O *strain* bidimensional é de fácil execução, necessitando apenas da aquisição da imagem de um ciclo cardíaco. O processamento e a interpretação podem ser feitos após a aquisição da imagem (*off-line*). O *software* depende de imagem de alta resolução, boa qualidade e uso de harmônica (VIDIGAL, 2011).

Após a escolha da imagem de um ciclo cardíaco, uma estimativa do miocárdio é conseguida pela seleção de pontos específicos em diferentes regiões do ventrículo. Posteriormente, o *software* automaticamente define uma linha epicárdica e uma médio-miocárdica. A borda endocárdica é identificada por detecção de bordas, com base no reconhecimento da transição em preto e branco em um único quadro (FIG. 4) (VIDIGAL, 2011).

FIGURA 4 - *Strain* longitudinal do ventrículo esquerdo

Fonte: da autora, a partir de exame de um dos pacientes estudados.

O miocárdio, em cada um dos três cortes apicais (duas, três e quatro câmaras), é automaticamente dividido em seis segmentos. Os valores analisados de todos os 18 segmentos resultantes são mostrados como traçados em diagramas específicos.

A disposição em espiral da banda miocárdica, associada à mudança de direção das fibras na espessura da parede ventricular e à distribuição laminar dessas fibras, faz com que a deformação provocada pela contração seja realizada de forma helicoidal, combinando-se encurtamento entre base e ápice, espessamento das paredes, variação da circunferência da cavidade e deslizamento entre as diversas camadas do músculo. De tal forma, a deformação é processo complexo, que para ser devidamente estudado deve ser decomposto em vários planos ortogonais e tangenciais (VIDIGAL, 2011).

Três modalidades de *strain* foram descritas. A deformação no sentido base-ápice da cavidade, ou seja, o encurtamento da câmara, denomina-se *strain* longitudinal. Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é menor que o comprimento

inicial (diastólico), a porcentagem da deformação é negativa (VIDIGAL, 2011).

O *strain* radial refere-se ao espessamento das paredes e é aferido pelo eixo curto do ventrículo esquerdo. Assim, como a espessura final (sistólica) é maior do que a espessura inicial (diastólica), a porcentagem da deformação é positiva (VIDIGAL, 2011).

O *strain* circunferencial mede a variação da circunferência do ventrículo e, como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, a porcentagem da deformação é negativa (VIDIGAL, 2011). A FIG. 5 ilustra as modalidades do *strain* bidimensional.

FIGURA 5 - Modalidades do *strain* bidimensional: longitudinal, radial e circunferencial



Fonte: da autora, a partir de exame de um dos pacientes estudados.

Importante destacar que todas as medidas da deformação miocárdica são regionais e a análise do conjunto permite a visão global da contratilidade. Deve-se lembrar, ainda, que o deslocamento das marcas acústicas verifica-se nas três dimensões e que os planos de estudo representam esse movimento em apenas duas dimensões (VIDIGAL, 2011).

Na DT, poucos estudos empregaram o *strain* para avaliar a função ventricular. Além disso, os resultados desses estudos foram controversos, o que justifica novas investigações com aplicação e avaliação dessa nova técnica.

## 2 OBJETIVOS

A seguir, os objetivos estabelecidos para este trabalho.

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a morfologia e função cardíaca nos pacientes com doença falciforme empregando-se o ecocardiograma convencional e novas técnicas ecocardiográficas, incluindo o doppler tecidual e o *strain* derivado do *speckle tracking*.

### 2.2 Objetivos específicos

Identificar, em pacientes adultos com DF:

- a. Os fatores demográficos, clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos associados ao remodelamento ventricular esquerdo.
- b. A contratilidade miocárdica por meio do do *strain* bidimensional.
- c. Os vários parâmetros ecocardiográficos empregados para se avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo.
- d. Os vários parâmetros ecocardiográficos para se avaliar a função ventricular direita.
- e. Possíveis efeitos do tratamento com hidroxiureia e hipertransfusão nas variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficos.

### 3 MÉTODO

Os métodos utilizados para este estudo são relatados nos próximos itens.

#### 3.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional de série de casos, de delineamento transversal com coleta prospectiva de dados ocorrida no período de julho de 2011 a julho de 2012.

#### 3.2 Pacientes

Foram incluídos, consecutivamente, 74 pacientes já assistidos no serviço de referência em hemoglobinopatias do estado de Minas Gerais (Fundação Hemominas, BH), somados a outros 16, com história de AVE prévio, que também estavam em acompanhamento na Fundação Hemominas. A amostra estudada compreendeu 86 pacientes com HbSS e quatro com  $S\beta^0$  talassemia.

##### 3.2.1 Critérios de inclusão

- a) Diagnóstico de hemoglobinopatia SS ou  $S\beta^0$  talassemia;
- b) idade entre 18 anos e 40 anos.

##### 3.2.2 Critérios de exclusão

- a) Outras miocardiopatias que não as da DF;
- b) doenças associadas, particularmente hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);
- c) valvopatias;



- d) ritmo não sinusal;
- e) gravidez;
- f) asma;
- g) alcoolismo ou uso de drogas ilícitas;
- h) acutizações nas quatro semanas que antecederam a consulta ;
- i) hipertransfusão (exceto nos casos de AVE).

A ocorrência de acutização recente poderia, em tese, alterar o padrão basal do paciente, diminuindo o valor da hemoglobina, aumentando o número de leucócitos e de indicadores de hemólise; ou, em caso de STA, elevar a PSAP.

### **3.2.3 Controles**

Foram selecionados 20 indivíduos saudáveis, com idade e sexo semelhantes aos dos casos, para constituir o grupo-controle. Esse grupo-controle foi constituído com o objetivo de validar os parâmetros ecocardiográficos.

## **3.3 Métodos**

Neste item serão descritos os métodos utilizados na elaboração da pesquisa.

### **3.3.1 Cálculo do tamanho da amostra**

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%. O cálculo amostral foi feito para se detectar disfunção ventricular incipiente nos pacientes com DF em relação a um grupo-controle com características demográficas similares aos casos, por meio da técnica do *strain*. Para isso, foram analisados os dados de um estudo prévio com *strain* na doença falciforme, no qual o valor do *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo no grupo-controle foi de 22,5%, com desvio-padrão de 2,6%. Estimou-se redução do *strain* longitudinal de 3,5% nos pacientes

com DF quando comparados com o grupo-controle. Estimando-se proporção casos-controles de 4:1, obteve-se amostra de 86 pacientes com DF e 22 controles.

### 3.3.2 Avaliação clínica e laboratorial

Os pacientes receberam esclarecimentos sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e, após concordância, foram submetidos a anamnese, exame físico, oximetria de pulso e ECG. Todos os pacientes selecionados possuíam eletroforese de hemoglobina documentada, realizada previamente na Fundação Hemominas, definindo o diagnóstico da hemoglobinopatia.

No mesmo dia da consulta, foi coletado sangue para realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma, pesquisa molecular para alfa-talassemia, sorologias – anticorpo contra a porção central (*core*) do vírus da hepatite B (anti-HBc) total, antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), anticorpo antivírus da hepatite C (anti-HCV), anti-*human T lymphotropic virus type I/II enzyme-linked immunosorbent assay* [EIA], anti-*human immunodeficiency virus* (anti-HIV EIA 1 e 2), sífilis (EIA), Chagas (EIA e hemoaglutinação indireta [HAI]) –, dosagem sérica de ferritina, atividade de protrombina e tempo de tromboplastina ativada (PTT).

Foram adicionalmente solicitados os seguintes exames: dosagem sérica de transaminases, gama-glutamilttransferase (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubinas, uréia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, colesterol total e frações, triglicérides, LDH, glicemia de jejum, urinálise, bem como radiografia de tórax em PA e perfil.

O protocolo de atendimento ambulatorial compreendia os dados gerais de identificação (APÊNDICE B), seguidos de anamnese com ênfase nos sintomas apresentados, medicações em uso, uso de hidroxiureia (assim como o motivo que levou à sua prescrição), 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. O exame físico foi realizado de acordo com normas e padrões médicos.

### 3.3.3 Eletrocardiograma

O ECG de repouso foi realizado nas 12 derivações habituais, analisando-se o ritmo e calculando-se a frequência cardíaca. Foram medidos: intervalo PR, onda P e complexo QRS e determinado o eixo cardíaco. As alterações morfológicas do traçado eletrocardiográfico foram analisadas. A interpretação do eletrocardiograma foi feita por um único profissional experiente no Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, que desconhecia o diagnóstico do paciente.

### 3.3.4 Ecodopplercardiograma

O ecocardiograma bidimensional com doppler (pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores e doppler tecidual) e *strain* foi realizado no Hospital Socor, Ecocenter, por uma única pesquisadora, em aparelho de Ultrassom Vivid 7 (*General Electric Company Healthcare, Milwaukee, WI – United States of America - USA*), equipado com transdutor eletrônico de frequência variável de 4-12 MHz de alta resolução.

Com os pacientes na posição de decúbito lateral esquerdo, utilizaram-se planos convencionais paraesternais e apicais, padronizados pela *American Society of Echocardiography (ASE)* (NAGUEH *et al.*, 2009). Houve registro simultâneo de uma derivação eletrocardiográfica.

A função sistólica do VE foi quantitativamente estimada medindo-se os diâmetros diastólico e sistólico do VE e a fração de ejeção pelo método de Simpson biplanar (NAGUEH *et al.*, 2009). A função diastólica foi avaliada por intermédio da análise

do fluxo mitral, doppler tecidual septal e lateral e volume do átrio esquerdo, conforme recomendado pelas diretrizes de análise da função diastólica do VE (HORTON; MEECE; HILL, 2009). A massa miocárdica foi obtida por meio da convenção da ASE na qual as bordas endocárdicas foram incluídas nas medidas (borda a borda). As medidas foram realizadas no início do complexo QRS (NAGUEH *et al.*, 2009).

Para estudo da morfologia e função ventricular direita, os seguintes parâmetros ecocardiográficos foram aferidos (HORTON; MEECE; HILL, 2009; NAGUEH *et al.*, 2009) :

- a) Análise subjetiva, ao bidimensional, das dimensões e da contratilidade ventricular direita;
- b) fração de mudança de área, definida como a relação das áreas do VE 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;
- c) 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-se a relação desses intervalos:  $a - b / b$ ;
- d) velocidades de contração e relaxamento longitudinal do VD por meio do doppler tecidual. No corte apical de quatro câmaras, a amostra de volume foi posicionada no segmento basal da parede livre do VD e foram medidas as velocidades no pico sistólico (S) e as velocidades na proto (E') e telediástole (A');
- e) regurgitação tricúspide funcional: a presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo doppler com mapeamento de fluxo em cores, conforme critérios estabelecidos em diretrizes para se quantificar lesões regurgitantes;
- f) estimativa não invasiva da pressão sistólica em artéria pulmonar por meio da medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide, empregando-se a equação de Bernoulli modificada. Para este cálculo, a pressão no átrio direito foi considerada, em todos os pacientes, como sendo de 10 mmHg.

No presente estudo, empregou-se a técnica do *strain* bidimensional, baseado no *speckle tracking* com suas três modalidades de *strain*.

A análise foi realizada por meio da aquisição de imagens nos cortes apical de quatro câmaras (análise do septo inferior e parede anterolateral), duas câmaras (análise das paredes inferior e anterior) e três câmaras (análise do septo anterior e parede inferolateral). Os segmentos basal, medial e apical dessas paredes tiveram sua contratilidade analisada objetivamente e um *strain* médio foi gerado para cada parede e uma média obtida para todo VE.

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

### **3.4 Análise estatística**

As variáveis foram analisadas inicialmente por meio da estatística descritiva, sendo elaboradas distribuições de frequências das variáveis categóricas, dispostas em número absoluto e percentagem. As variáveis contínuas foram descritas como médias  $\pm$  desvios-padrão ou medianas e intervalo interquartil, conforme o padrão de distribuição de cada variável.

As variáveis analisadas foram comparadas por meio de testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos após averiguação da distribuição das mesmas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados demográficos e ecocardiográficos foram comparados com aqueles de um grupo-controle formado por indivíduos com idade e sexo similares aos dos casos. Posteriormente, os pacientes foram subdistribuídos em dois grupos (em tratamento com hidroxiureia ou hipertransfusão *versus* sem hidroxiureia e/ou hipertransfusão) para se verificarem possíveis diferenças em relação às variáveis analisadas.

A massa miocárdica foi empregada como expressão do acometimento cardiovascular pela DF, definida como a variável desfecho. Para determinação dos fatores associados à massa miocárdica do VE, indexada pela superfície corpórea, utilizou-se o modelo de regressão linear com análise univariada e multivariada. A massa miocárdica foi transformada para entrar no modelo de regressão como variável resposta, utilizando-se a raiz quadrada da massa. O valor  $P < 0,05$  foi considerado significativo estatisticamente. Adotou-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 19.0 em todas as análises

### **3.5 Considerações éticas**

Foram consideradas as recomendações da Organização Mundial de Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975, assim como a Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos do Ministério da Saúde, no sentido de se salvaguardarem os direitos e o bem-estar das pessoas estudadas. Os exames propostos foram realizados apenas após a obtenção do consentimento por escrito dos indivíduos que aceitaram participar do estudo. Após consentimento, o TCLE (APÊNDICE A) foi também assinado pelos controles. O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Fundação Hemominas e da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXOS A e B).

## REFERÊNCIAS

- ADORNO, E.V. *et al.* Clinical and molecular characteristics of sickle cell anemia in northeast of Brasil. **Genet Mol Biol**, v. 31, p. 621-5, 2008.
- AHMED, S. *et al.* Echoocardiographic abnormalities in sickle cell disease. **Am J Hematol**, v. 76, p. 195-8, 2004.
- ANTHI, A. *et al.* Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, p. 1272- 9, 2007.
- ATAGA, K.I. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. **Brit J Haematol**, v. 134, p. 109-15, 2006.
- AYGUN, B.; ODAME, I. A global perspective on Sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**, v. 59, p. 386-90, 2012.
- BADESCH, D.B. *et al.* Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. **J Am Col Cardiol**, v. 54, p. S55-66, 2009.
- BATRA, A.S. *et al.* Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Am J Hematol**, v. 70, p. 306-12, 2002.
- BELISÁRIO, A.R. *et al.* Coinheritance of  $\alpha$ -thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. **Hemoglobin**, v. 34, p. 516-29, 2010a.
- BELISÁRIO, A.R. *et al.*  $\beta$ - 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**, v. 124, p. 162-70, 2010b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Condutas básicas para tratamento: doença falciforme**. Brasília- DF; 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS. nº 55** de 20 de janeiro de 2010.
- BUNN, H.F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 337, p. 762-8, 1972.
- CALDAS, M.C.; MEIRA, Z.A.; BARBOSA, M.M. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and Myocardial Performance Index. **J Am Soc Echoc**, v. 21,p. 1163-7, 2008.
- CAMPOS FILHO, O. (ed.); ORTIZ, J.; ZIELINSKY, P. (coed.). Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. **Arq Bras Cardiol**, v. 82 (suppl.2), p. 11-34, 2004.

CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. **Rev Bras Hematol e Hemoter**, v. 29, p. 1- 4, 2007.

CASTILLO, J.M.D.; HERSZKOWICZ, N.; FERREIRA, C. *Speckle tracking*- a contratilidade miocárdica em sintonia fina. **Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc**, v. 23, p. 46-54, 2010.

CAUGHEY, M.C. *et al.* Hemodynamic characteristics and predictors of pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease. **Am J Cardiol**, v. 109, p. 1353-7, 2011.

COVITZ, W. *et al.* The heart in sickle cell anemia. The cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). **Chest**, v. 108, p. 1214-9, 1995.

DE CASTRO, L.M. *et al.* Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. **Am J Hematol**, v. 83, p. 19-25.

DENEMBERG, B.S. *et al.* Cardiac function in sickle cell anemia. **Am J Cardiol**, v. 51, p. 1674-8, 1983.

DESSAP, A.M. *et al.* Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, p. 646-53, 2008.

DHAM, N. *et al.* Prospective echocardiography assessment of pulmonary hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. **Am J Cardiol**, v. 104, p. 713-20, 2009.

EDDINE, A.C. *et al.* Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. **Am J Cardiol**, v. 109, p. 1358-64, 2012.

GLADWIN, M.T. *et al.* Pulmonary hypertension and NO in sickle cell. **Blood**, v. 116, p. 852-4, 2010.

GLADWIN, M.T. *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 350, p. 886-95, 2004.

GLADWIN, M.T.; KATO, G.J. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease; role of nitric oxide and hemolytic anemia. **Hematology**, p. 51-7, 2005.

GLADWIN, M.T.; SACHDEV, V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, p. 1123-33, 2011.

GLADWIN, M.T.; VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease/ review article. **N Engl J Med**, v. 359, p. 2254-65, 2008.



GORDEUK, V.R. *et al.* Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. **Am J Hematol**, v. 83, p. 15-8, 2008.

GUALANDRO, S.F.M.; FONSECA, G.H.H.; GUALANDRO, D.M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. **Rev Bras Hematol**, v. 29, p. 291-8, 2007.

HANKINS, J.S. *et al.* Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. **Pediatr Blood Cancer**, v. 55, p. 495-500, 2010.

HORTON, K.D.; MEECE, R.W.; HILL, J.C. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 22, p. 776-92, 2009.

JOHNSON, M.C. *et al.* Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking desaturation. **Blood**, v. 116, p. 16-21, 2010.

KASNER, M. *et al.* Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in the heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler- conductance catheterization study. **Circulation**, v. 116, p. 637-47, 2007.

LAMERS, L. *et al.* Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, p. 2283-8, 2006.

MACHADO, R.F. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. **JAMA**, v. 296, p. 310-8, 2006.

MACHADO, R.F.; GLADWIN, M.T. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension/ review. **Brit J Haematol**, v. 129, p. 449-64, 2005.

MARTINS, V.A. *et al.* Doppler echocardiographic study in adolescents and young adults with sickle cell anemia. **Arq Bras Cardiol**, v. 73, p. 469-74, 1999.

MARTINS, W.A. *et al.* Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. **Arq Bras Cardiol**, v. 70, p. 365-70, 1998.

McGANN, P.T.; WARE, R.E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? **Curr Opin Hematol**, v. 18, p. 158-65, 2011.

McLAUGHLIN, V.V. *et al.* ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic society, Inc; and Pulmonary Hypertension Association. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, p. 1573-1619, 2009.

MEKONTSO, D.A. *et al.* Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. **Am J Resp Crit Care Med**, v. 177, p. 646-53, 2008.

MIRSKY, I.; PARMLEY, W.W. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. **Circ Res**, v. 33, p. 233-43, 2003.

MOUELE, R. *et al.* Sickle cell disease in Brazzaville, Congo: genetical, hematological, biochemical and clinical aspects. **Acta Haematol**, v. 101, p. 178-84, 1999.

MUKHERJEE, M.B. *et al.* The influence of  $\alpha$ -thalassemia on the haematological and clinical expression of sickle cell disease in western India. **Indian J Med Res**, v. 107, p. 178- 81, 1998.

NAGEL, R.L. The origin of the hemoglobin S gene: clinical, genetic and anthropological consequences. **Einst Quart J of Biol and Med**, v. 2, p. 53-62, 1984.

NAGUEH, S.F. *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **J Am Soc Echoc**, v. 22, p. 107-33, 2009.

NAOMAN, S.G. *et al.* Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. **Ann Hematol**, v. 89, p. 61-6, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung, and Blood Institute Division of Blood Diseases and Resources. **The management of sickle cell disease**. 4- 2002. NIH Publication: Bethesda, MD, v. 202, p. 1-188, 2002.

NEONATO, M.G. *et al.* Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France, French Study Group on Sickle Cell Disease. **Eur J Haematol**, v. 65, p. 155-64, 2000.

NUZZO, D.V.P.D.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **J Ped**, v. 80, p. 347-54, 2004.

PAMBOU, M.R.; FEINGOLD, J.; GALACTEROS, F.  $\alpha$ -thalassemia in Bantu population from Congo- Brazzaville; its interaction with sickle cell anemia. **Hum Hered**, v. 50, p. 118-25, 2000.

PARENT, F. *et al.* A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 365, p. 44-53, 2011.

PEDONE, M.D. *et al.* Doppler tissular na avaliação da função diastólica ventricular esquerda e variações com a idade. **Rev Bras Ecoc**, v. 4, p. 19-26.

PERK, G.; TUNICK, P.A.; KRONZON, I. Non-doppler two dimensional strain imaging by echocardiography- from technical considerations to clinical applications. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, p. 234-43, 2007.

PLATT, O.S. *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectance and risk factors for early death. **N Engl J Med**, v. 330, p. 1639-44, 1994.

REES, D.C.; WILLIAMS, T.N.; GLADWIN, M.T. Sickle cell disease/ **Seminar Lancet**, v. 376, p. 218-31, 2010.

ROBERT, P. *et al.* A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemo-prophylaxis. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**, v. 9, p. 271-92, 2009.

SACHDEV, V. *et al.* Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, p. 472-9, 2007.

SACHDEV, V. *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**, v. 123, p. 1452-60, 2011.

SAN, M. *et al.* Left ventricular systolic and diastolic functions in patients with sickle cell anemia. **Int J Angiol**, v. 7, p. 185-7, 1998.

SCHNOG, J.B. *et al.* Sickle cell disease; a general overview. **Netherl J Med**, v. 62, p. 364-74, 2004.

SIDDIQUI, A.K.; AHMED, S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. **Postgrad Med J**, v. 79, p. 384-90, 2003.

SILVA, C.E.S. *et al.* Doppler tecidual, tissue tracking, strain rate e strain. Para que serve isso tudo? **Rev Bras Ecocard**, v. 15, p. 17-27, 2002.

SILVA, C.E.S. (ed.); GUIMARÃES, J.I. (coord.). Normatização dos equipamentos e técnicas de exame para realização de exames ecocardiográficos. **Arq Bras Cardiol**, v. 82 (supl. II), 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. SBC. **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar**: diretrizes da SBC. Rio de Janeiro: SBC, 2005.

STEINBERG, M.H. *et al.* Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia. **JAMA**, v. 289, p. 1645-51, 2003.

URHEIM, S. *et al.* Myocardial strain by Dopplerechocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. **Circulation**, v. 102, p. 1158-64, 2000.

VARAT, M.A.; ADOLPH, R.J.; FOWLER, N.O. Cardiovascular effects of anemia. **Am Heart J**, v. 83, p. 415-26, 1972.

VIDIGAL, D.F. **Avaliação da função ventricular pela técnica do strain bidimensional em indivíduos chagásicos sem cardiopatia aparente.** Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina; UFMG. Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical. 2011.

VIJ, R.; MACHADO, R.F. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. **Chest**, V. 138, p. 973-83, 2010.

WAHL, S.; VICHINSKY, E. Pulmonary hypertension in hemolytic anemias. **Med Rep**, v. 2, p. 10, 2010.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev Bras Hematol Hemot**, v. 29, p. 207-14, 2007.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Artigo 1 - Left Ventricular Remodeling in Patients with Sickle Cell Disease\*

Maria Carmen M. Vasconcelos, MD<sup>1,2</sup>; Maria Carmo P. Nunes, MD, PhD<sup>1</sup>; Marcia M Barbosa, MD, PhD<sup>3</sup>; Bárbara Martins Fernandes<sup>1</sup>; Luiz Guilherme Passaglia, MD<sup>1</sup>; Célia Maria Silva, MD, PhD<sup>3</sup>; Teresa Cristina A. Ferrari, MD, PhD<sup>1</sup>

#### 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: Ecocenter, Socor Hospital, Belo Horizonte, Brazil

**Address for correspondence:** Prof<sup>a</sup>. 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

\*Artigo submetido à *Clinical Cardiology*

## **Abstract**

**Background:** Cardiovascular complications have been increasingly detected as a result of prolonged longevity of patients with sickle cell disease (SCD). Previous studies have focused especially on pulmonary hypertension and its consequence on the right-side heart chambers, whereas factors associated with morphological changes in left ventricle (LV) remain poorly understood.

**Objectives:** The present study was designed to identify clinical, laboratorial and echocardiographic parameters associated with LV remodeling in SCD patients.

**Methods:** Ninety consecutive SCD patients, age of  $28 \pm 7$  years (range, 18-40 years) without any associated diseases and 20 age- and gender-balanced subjects were enrolled into the study. Standard laboratory tests, 12-lead ECG and a comprehensive echocardiogram with tissue Doppler imaging were performed in all patients.

**Results:** Patients with SCD had larger left and right heart chambers dimensions, LV mass and tricuspid regurgitation (TR) velocity compared to controls with similar demographic features. Despite chambers enlargement, systolic function of both ventricles was preserved. The mitral inflow velocities were higher in the patients than in controls, whereas septal and lateral annular motion velocities were normal, suggesting normal LV relaxation. The patients who were on hydroxyurea therapy and/or hypertransfusion had higher hemoglobin concentrations, but similar echocardiographic findings in comparison to the individuals without treatment. Systolic blood pressure, ferritin concentration, TR velocity, deceleration time of the early mitral inflow velocity, and E/e' ratio were independently associated with increased in LV mass.

**Conclusions:** LV remodeling in SCD patients seems to be influenced by a combination of factors including blood pressure, ferritin concentration, TR velocity, and parameters of LV diastolic function.

**Key words:** sickle cell disease; left ventricular remodeling; echocardiography; ventricular function.

## **Introduction**

Patients with sickle cell disease (SCD) are at risk for the development of cardiovascular complications, which are important cause of morbidity and mortality associated with this condition.<sup>1, 2</sup> The chronic anemia of SCD leads to left ventricle (LV) remodeling with progressive dilation, increased mass, and impaired diastolic function.<sup>2,3</sup> Previous studies showed that LV diastolic dysfunction is an independent risk factor for mortality in this disorder.<sup>2</sup> Although increased LV mass is expected to occur with increasing age,<sup>4</sup> other factors have been postulated to be involved in the cardiac abnormalities associated with SCD.<sup>1</sup> In particular, it is unclear if hypertrophy is a compensatory mechanism due to the chronic anemia and elevated cardiac output or if it is related to a systemic vasculopathy and subsequent increased afterload. Moreover, direct myocardial damage from microvascular disease and iron deposition may also contribute to the hypertrophy.

The introduction of effective treatments has greatly prolonged survival of patients with SCD,<sup>5</sup> and thus cardiovascular complications are increasingly detected. Furthermore, over the last decades, advances in echocardiography have helped to

further understand the pathophysiological expression of cardiovascular disease in this condition. However, the factors influencing structural changes in LV to adapt to chronic volume overload need to be determined. Previous studies addressing cardiac dysfunction in SCD have focused especially on pulmonary hypertension<sup>6-11</sup> and its consequence on the right-side heart chambers, whereas factors associated with morphological changes in LV remain poorly understood.

Therefore, the present study was designed to identify clinical, laboratorial and echocardiographic parameters associated with LV remodeling expressed by increased LV myocardial mass, in a relatively young adult population with SCD.

## **Methods**

### **Study population**

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 July 2011 to July 2012.

Patients aged 18 to 40 years, with SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis, and without any associated disease were initially recruited for the study. Exclusion criteria were pregnancy, cardiac or systemic diseases that could independently affect ventricular function, especially systemic hypertension, renal dysfunction and diabetes. Therefore, a total of 90 individuals were enrolled into the study, 86 carrying Hb SS and 4 with sickle cell-beta<sup>0</sup> thalassemia (Hb S-β<sup>0</sup>-thal). The



research protocol was approved by the Federal University of Minas Gerais and HEMOMINAS Foundation.

Twenty age- and gender-balanced subjects who had normal standard echocardiograms with good quality images were selected as controls. At entry, a complete clinical evaluation was carried out on all patients. 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.

Standard laboratory tests, 12-lead ECG and a comprehensive Doppler echocardiogram with color flow mapping were performed in all patients.

### **Echocardiographic evaluation**

A standard transthoracic two-dimensional (2D) echocardiogram was performed according to recommendations of the American Society of Echocardiography<sup>12</sup> using a commercially available echocardiograph (GE Vivid 7, Horten, Norway).

LV ejection fraction was calculated according to the modified Simpson's rule. Left atrium volume was assessed by the biplane area-length method from the apical 4- and 2-chamber views.<sup>13</sup> LV mass was calculated using Devereux's formula.<sup>14</sup> Diastolic function was assessed by pulsed-wave Doppler examination of mitral inflow, and by tissue Doppler imaging (TDI).<sup>15</sup> Early diastolic velocity (e') at the

medial and lateral border of the mitral annulus were obtained and the ratio between peak mitral E and e' (E/e') was calculated.

Global right ventricle (RV) function was quantitatively assessed using peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging,<sup>16</sup> and fractional area change, which was calculated as (RV end-diastolic area – RV end-systolic area)/RV end-diastolic area x 100. Maximal tricuspid regurgitation velocity (TR) was obtained at the 4-chamber or parasternal views. All measurements were performed by a single investigator, blinded to clinical data, and were averaged from 3 beats.

### **Statistical analysis**

Categorical data were presented as numbers and percentages, continuous data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range, depending on the pattern of distribution of each variable. The demographic and echocardiographic parameters between patients and controls were compared using the chi-square test, unpaired Student's t-test or Mann-Whitney test, as appropriate. Subsequently, patients were subdivided into two groups (treatment with hydroxyurea and/or hypertransfusion vs. no specific therapy) to investigate possible differences in the clinical, laboratorial, and echocardiographic variables related to treatment.

The LV myocardial mass was used as an expression of cardiovascular involvement by SCD. In order to determine the factors associated with LV

myocardial mass indexed to body surface, linear regression models with univariable and multivariable analysis were performed. The myocardial mass was transformed using the square root to enter in the multivariable regression model. P values  $<0.05$  were regarded as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS, version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## **Results**

### **Clinical characteristics of the study population**

The study population included 90 adults with SCD, genotype Hb SS (86 patients) or Hb S- $\beta^0$ -thal (4 patients), and 20 healthy individuals. The mean age of the patients was  $28 \pm 7$  years (range, 18-40 years), and 51 patients were women (57%), similarly to the healthy individuals. The majority of the patients presented exertional dyspnea (NYHA functional class II). The clinical characteristics of the study population compared to the controls are summarized in Table 1. The patients had lower body mass index and body surface area compared to controls, whereas heart rate and systemic artery pressure were similar between patients and controls.

The electrocardiogram of the patients showed LV hypertrophy in 24 individuals (27%), and in 38 patients (42%) it was normal.

Comparison of the echocardiographic measurements of the patients and controls is demonstrated in Table 2. The LV dimensions, wall thickness, myocardial mass

and left atrial volume were significantly greater in the SCD group than in the control group, whereas LV ejection fraction was similar to the controls. On the other hand, the mitral inflow velocities were different between the groups. There were no differences in early mitral annular motion assessed by Doppler tissue imaging between cases and controls. Tissue Doppler-derived E/e' ratio was greater in patients than in controls, but still in normal range. The RV dimensions and TR maximal velocity jet were also greater in the patients with SCD than in the controls, but the fraction area changing, which expresses RV function, was similar in both groups (Table 2). We found 35 patients (39%) with a TR jet velocity  $\geq 2.5$  m/s and only one patient with a TR jet velocity  $\geq 3$  m/s. In 11 patients, TR jet velocity was not possible technically to measure.

Prior stroke was detected in 16 patients (18%) and 42 patients (47%) were taking hydroxyurea. The patients who had stroke were under hypertransfusion. The laboratorial features of the patients who received either hydroxyurea and/or transfusion were compared with those without treatment in Table 3. Fetal hemoglobin levels were higher in the patients in the hydroxyurea/ hypertransfusion treatment group compared to those without treatment. Additionally, the patients on treatment had higher hemoglobin concentrations, which were associated with lower hemolysis intensity as documented by laboratory markers of hemolysis. There were no differences between the groups regarding age, body surface area, and echocardiographic parameters.

## **Predictors of LV myocardial mass**

Several clinical, laboratorial and echocardiographic variables were tested for a possible association with increased LV mass (Table 4). The potential predictors that were selected to the multivariable model were age, previous stroke, systemic blood pressure, white blood cells and reticulocytes counts, saturimetry, fetal hemoglobin concentration, ferritin, pulmonary artery pressure, and echocardiographic parameters of LV diastolic function. TR maximal velocity (Figure 1) and E/e' ratio were the main factors associated with LV mass in the univariate analysis.

In multivariable linear regression analysis including the clinical markers of disease severity, the systolic blood pressure, ferritin concentration, pulmonary pressure assessed by TR maximal velocity, deceleration time and E/e' ratio emerged as important predictors of LV mass, after adjusting for hydroxyurea therapy, and repeated transfusion (Table 5). The R<sup>2</sup> of the final model was 0.68, which indicates a good overall performance of the model.

## **Discussion**

In the present study, we evaluated the cardiac morphological changes in patients with SCD, without comorbidities, in the current era of treatment that induces protective fetal hemoglobin and reduces complications related to the disease. Patients with SCD had larger left and right heart chambers dimensions, larger LV mass and higher TR velocity compared to the control group with similar

demographic features. Despite chambers enlargement, systolic function of both ventricles was preserved, similar to the controls. The mitral inflow velocities were higher in the patients than in controls, whereas septal and lateral annular motion velocities were normal, suggesting normal LV relaxation. The patients who were on hydroxyurea therapy and/or hypertransfusion had higher hemoglobin concentrations, but similar echocardiographic findings in comparison to the individuals without treatment. Systolic blood pressure, ferritin concentration, TR velocity, deceleration time (DT) of the early mitral inflow velocity, and E/e' ratio were independently associated with increased in LV mass.

### **LV remodeling in SCD**

LV dilation is a common feature of SCD linked to the degree of anemia.<sup>1,17,18</sup> Over time, progressive dilation leads to increased wall stress and an increase in LV mass. Previous studies demonstrated that with increasing age,<sup>4</sup> LV mass increases and LV relaxation is impaired. In our study, age was not associated with LV hypertrophy, which may be due to the homogeneity of this population with regard to age. In agreement with previous studies, LV hypertrophy was associated with echocardiographic parameters of diastolic function, including deceleration time and E/e' ratio. In addition, LV mass was correlated with TR velocity, which expresses severity of the disease. There was no significant impairment of LV or RV systolic function, as observed in previous studies<sup>1, 2,18-20</sup>.

The frequency of diastolic dysfunction in SCD depends, in part, on the echocardiographic parameters used to assess diastolic function, age and

associated comorbidities. Similarly to a previous study<sup>21</sup>, in our investigation, traditional measures of LV ventricular relaxation did not differ between patients and controls. The higher transmitral LV filling velocities were probably due to increased preload.

Although LV diastolic impairment is reported to be a frequent finding in SCD<sup>2,8,19,20,22</sup>, the normal diastolic function observed in our study can be explained by the features of our patients. We enrolled a homogenous SCD population with a narrow range of age, without any associated disease that could contribute to diastolic dysfunction, such as hypertension and renal dysfunction. Furthermore, we used tissue Doppler imaging to assess early LV relaxation abnormalities, which seems to be primarily load independent, and thus, a more reliable method to evaluate diastolic function in the setting of SCD.

Sachdev et al.<sup>2</sup> including patients with a wide range of age (18 to 70 years) found a prevalence of diastolic dysfunction of 18%, predominately mild dysfunction defined as an E/A ratio <1 and/or a deceleration time >240 ms. The authors found that SCD patients with an E/A ratio <1 were older than the remaining patients. In our study, E/A ratio was also correlated with age ( $r = -0.32$ ;  $p=0.002$ ), but only one patient had an E/A ratio <1. As E/A ratio is known to be dependent on the intravascular volume status, it may not be an accurate parameter to assess diastolic dysfunction in SCD patients. Moreover, differently from the study of Sachdev et al.,<sup>2</sup> we did not find any patients with the tissue Doppler-derived E/e' ratio >10, which was defined as moderate diastolic dysfunction. In the present study, the mean E/e' ratio of the patients was higher than that of the controls, but

remained within the normal ranges. We also looked at subtle changes in early LV relaxation assessing early diastolic mitral annular motion at septal and lateral mitral annulus.<sup>23</sup> Again, in this SCD population, these indices of early diastolic dysfunction were still within in the normal range, without any evidence of diastolic dysfunction.

Our findings support the concept that chronic anemia and increased LV preload associated with SCD is a major contributing factor to structural and functional cardiac abnormalities in this condition. In agreement with previous studies,<sup>2,21</sup> the intrinsic myocardial properties in patients with SCD seem to be preserved. Although LV hypertrophy is one fundamental cause of diastolic dysfunction in the general population, in patients with SCD it appears to be an adaptive response to chronic volume overload with preserved diastolic function and maintenance of normal filling pressures.<sup>1,2,21</sup>

Systemic blood pressure is reported to be lower in SCD patients without comorbidities, when compared to the general population.<sup>24</sup> SCD patients with blood pressure values above the expected range for this population – “relative systemic hypertension” – had an increased risk of stroke and death.<sup>24,25</sup> In our study, there was no difference in systemic blood pressure between patients and controls, but the systolic blood pressure contributed independently to increased LV mass. This finding supports the concept that the levels of systemic blood pressure may play a role in predicting LV remodeling.



## **Study limitations**

Echocardiographic estimation of LV filling pressure is challenging in SCD patients, as chronic anemia, high cardiac output, and volume overload affect the interpretation of diastolic parameters, especially the mitral inflow. Moreover, left atrium volume, which is the cornerstone to evaluate the chronicity of elevated LV filling pressure, is enlarged due to the increased preload; and, thus, cannot be used as a marker of diastolic dysfunction in the setting of SCD.

Although LV hypertrophy is associated with parameters of LV diastolic function and TR velocity, its value as an expression of disease severity could not be determined in the present study. Echocardiography has known limitations in the assessment of pulmonary pressures; therefore, it is imperative to further evaluate suspected pulmonary hypertension on echocardiography, by invasive hemodynamic measurements.

## **Conclusions**

LV remodeling in SCD patients seems to be influenced by a combination of factors including blood pressure, ferritin concentration, TR velocity, and parameters of LV diastolic function. This study highlights the concept that chronic anemia and the increased LV preload associated with SCD play a major role in predicting LV remodeling.

## References

1. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13): 1123-33.
2. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(4): 472-9.
3. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2012; 109(9): 1358-64.
4. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1976; 60(7): 968-72.
5. 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(13): 1645-51.
6. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012; 307(12): 1254-6.
7. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010; 137(6 Suppl): 30S-8S.
8. Naoman SG, Nourai M, Castro OL, Nwokolo C, Fadojutimi-Akinsiku M, Diaz S, et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2010; 89(1): 61-6.
9. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(9): 886-95.
10. Blanc J, Stos B, de Montalembert M, Bonnet D, Boudjemline Y. Right ventricular systolic strain is altered in children with sickle cell disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(5): 511-7.
11. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(1): 44-53.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(12): 1440-63.

13. Caldas MC, Meira ZA, Barbosa MM. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; **21**(10): 1163-7.
14. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; **55**(4): 613-8.
15. Dham N, Ensing G, Minniti C, Campbell A, Arteta M, Rana S, *et al.* Prospective echocardiography assessment of pulmonary hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. *Am J Cardiol.* 2009; **104**(5): 713-20
16. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, *et al.* 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**(4): 340-8.
17. Zilberman MV, Du W, Das S, Sarnaik SA. Evaluation of left ventricular diastolic function in pediatric sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2007; **82**(6): 433-8.
18. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, *et al.* Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2006; **47**(11): 2283-8.
19. San M, Demirta, scedil, Burgut R, Birand A, Ba, *et al.* Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions in Patients With Sickle Cell Anemia. *Int J Angiol.* 1998; **7**(3): 185-7.
20. Hankins JS, McCarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, Ware RE, Song R, *et al.* Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; **55**(3): 495-500.
21. Knight-Perry JE, de Las Fuentes L, Waggoner AD, Hoffmann RG, Blinder MA, Davila-Roman VG, *et al.* Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; **24**(11): 1285-90.
22. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, Barst RJ, Machado RF, Nouraie 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**(13): 1452-60.
23. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; **22**(2): 107-33.

24. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1997; **102**(2): 171-7.
25. Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? *Am J Med Sci.* 1993; **305**(3): 150-6.

## Tables

**Table 1:** Clinical and demographic characteristics of the patients compared to controls

<b>Variables*</b>	<b>Patients (n=90)</b>	<b>Controls (n=20)</b>	<b>P value</b>
Age (years)	26.5 [22/33]	27.5 [24/35]	0.162
Female (n/%)	39 (43)	9 (45)	0.542
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.017
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.3 ± 2.7	23.7 ± 3.4	<0.001
Heart rate (bpm)	72 [63/78]	65 [60/70]	0.122
Systolic blood pressure (mmHg)	110 [105/120]	110 [110/120]	0.680
Diastolic blood pressure (mmHg)	70 [60/80]	70 [70/80]	0.166

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

**Table 2:** Echocardiographic measurements of LV and RV function in patients compared to controls

<b>Variables*</b>	<b>Patients (n=90)</b>	<b>Controls (n=20)</b>	<b>P value</b>
<b>LV measurements</b>			
LVEDd (mm)	52 [49/57]	46 [41/49]	<0.001
Indexed LVEDd (mm/m <sup>2</sup> )	33 [30/36]	26 [24/28]	<0.001
LVESd (mm)	34 [31/37]	30 [26/32]	<0.001
LVEF (%)	63 [59/66]	63 [60/65]	0.928
Ventricular septum (mm)	11 [10/12]	9.5 [8/10]	<0.001
Posterior wall (mm)	11 [10/12]	9 [8/10]	<0.001
Indexed LV mass (g/m <sup>2</sup> )	136 [122/171]	77 [62/96]	<0.001
<b>Diastolic function</b>			
Peak E velocity (cm/s)	109.4 ± 20.8	89.1 ± 14.0	<0.001
Peak A velocity (cm/s)	60.8 ± 15.3	49.6 ± 9.7	0.002
DT (ms)	224.0 ± 37.9	236.9 ± 43.0	0.186
E/A ratio	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	0.872
Septal e' (cm/s)	12.3 ± 2.2	12.7 ± 2.1	0.452
Lateral e' (cm/s)	16.8 ± 2.7	16.3 ± 2.6	0.374
E/e' ratio	5.4 ± 1.3	4.3 ± 0.7	<0.001
Indexed LA volume (mL/m <sup>2</sup> )	35.8 ± 12.1	18.7 ± 5.2	<0.001
<b>RV measurements</b>			
RV end-diastolic area (cm <sup>2</sup> )	14.1 ± 3.5	11.2 ± 3.2	< 0.001
RV end-systolic area (cm <sup>2</sup> )	7.9 ± 2.1	6.1 ± 2.0	0.001
RV fractional area changing (%)	44.2 ± 10.2	45.1 ± 8.6	0.722

RV peak systolic velocity (cm/s)	15.8 ± 2.8	14.2 ± 2.3	0.024
TR maximal velocity† (m/s)	2.5 ± 0.2	2.2 ± 0.2	<0.001

\*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/e' = ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity (average at septal and lateral mitral annulus); E/A = ratio of early to late transmitral flow velocity; 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:** Laboratorial features of the patients stratified according to the treatment

<b>Variables*</b>	<b>Hydroxyurea and/or transfusion therapy (n=52)</b>	<b>No treatment (n=38)</b>	<b>P value</b>
Hemoglobin (g/dl)	9.2 ± 1.7	8.2 ± 1.2	0.003
Hematocrit (%)	27.9 ± 4.9	25.7 ± 4.1	0.026
Reticulocytes (x10 <sup>9</sup> )	8 [4/15]	14 [9/17]	0.001
Leukocyte count (x10 <sup>3</sup> /l)	8.8 ± 4.0	11.5 ± 2.7	0.001
Aspartate aminotransferase (U/l)	37 [29/53]	48 [37/70]	0.021
Lactate dehydrogenase (U/l)	619 [487/828]	853 [635/1443]	0.013
Ferritin (ng/ml)	378 [211/929]	136 [65/310]	<0.001
Saturimetry (%)	96 [94/97]	92 [90/96]	<0.001
Total bilirubin (mg/dl)	2.1 [1.3/3.6]	3.4 [2.2/6.0]	0.002
Unconjugated bilirubin (mg/dl)	1.4 [0.8/2.4]	2.7 [1.6/5.2]	0.002
Fetal hemoglobin (%)	21 [7/30]	9 [5/15]	0.005

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



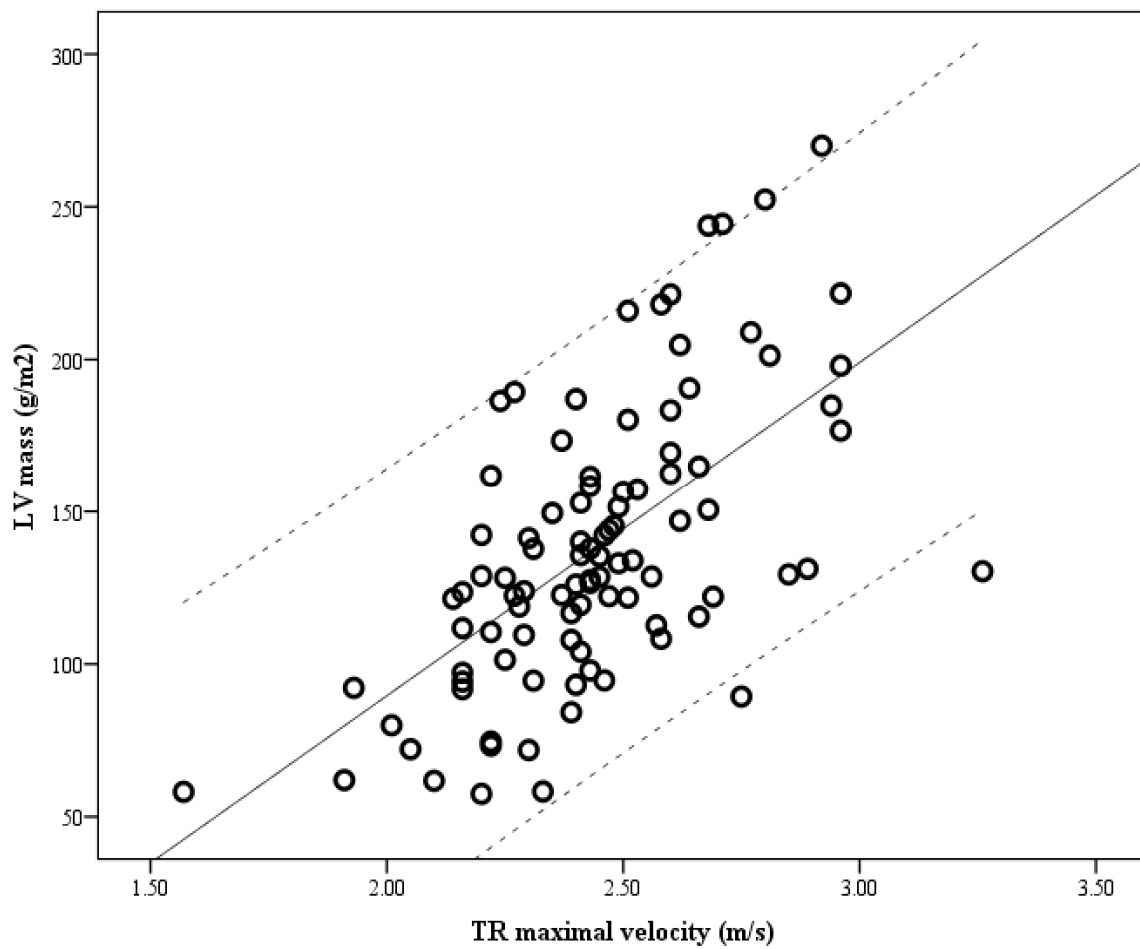
**Table 4:** Predictors of left ventricular myocardial mass: univariate analysis

<b>Variables</b>	<b>Beta</b>	<b>p Value</b>
Age (years)	0.079	0.413
Systolic blood pressure (mmHg)	0.215	0.041
Hemoglobin (g/dl)	-0.240	0.026
Ferritin (ng/ml)	-0.272	0.013
Aspartate aminotransferase (U/l)	0.307	0.006
Lactate dehydrogenase (U/l)	0.280	0.016
Serum creatinine (mg/dl)	0.322	0.004
Saturimetry (%)	-0.277	0.009
TR maximal velocity (m/s)	0.625	<0.001
E/e' ratio	0.454	<0.001

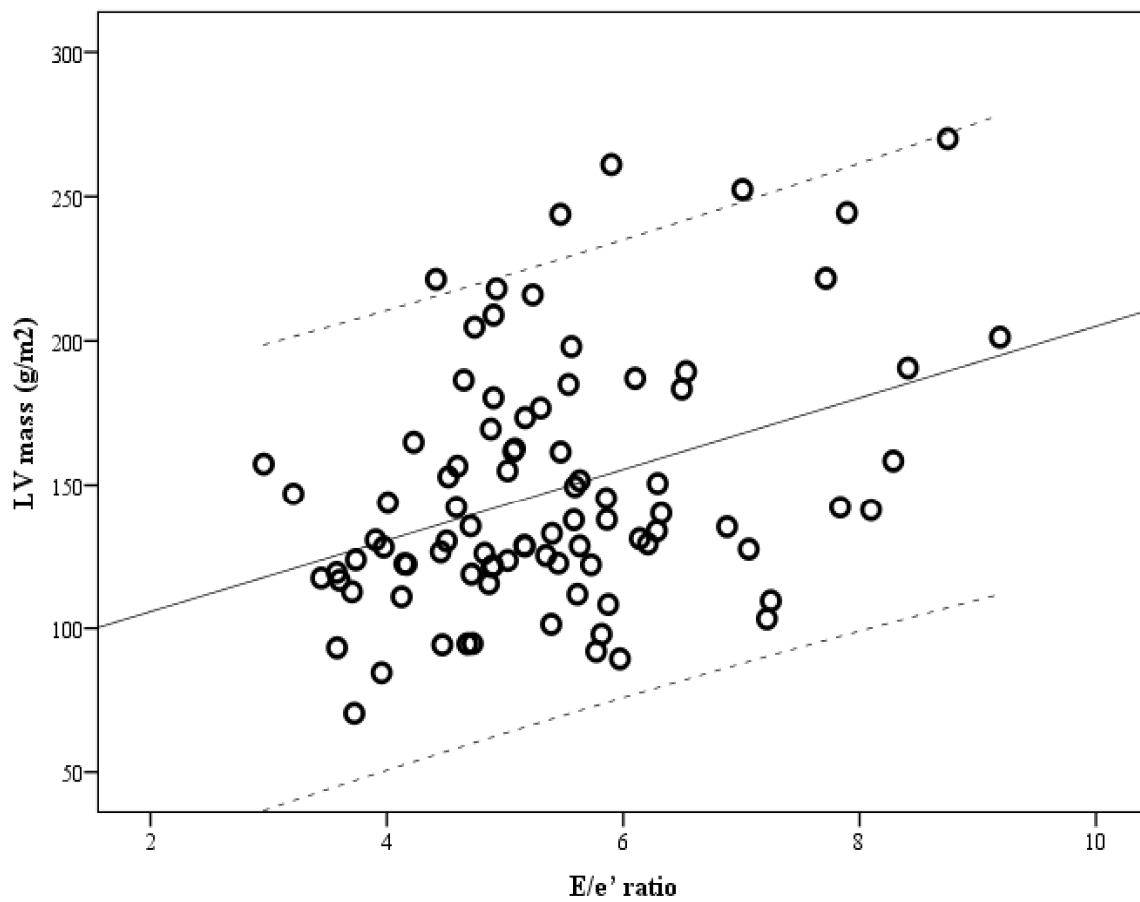
Abbreviations on table 2.

**Table 5:** Multivariable predictors of left ventricular mass

	<b>Beta coefficient</b>	<b>P value</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	0.188	0.028
Ferritin concentration (ng/ml)	-0.289	0.001
TR maximal velocity (m/s)	0.582	<0.001
Deceleration time (ms)	0.442	<0.001
E/e' ratio	0.251	0.006



**Figure 1:** Correlation between left ventricular (LV) mass and tricuspid regurgitation (TR) maximal velocity in the patients with SCD.



**Figure 2:** Correlation between left ventricular (LV) mass and E/e' ratio in patients with SCD.

## **4.2 Artigo 2\* - Assessment of ventricular contractility in sickle cell disease: role of two-dimensional speckle tracking strain\***

Marcia M Barbosa, MD, PhD;<sup>1,2</sup> Maria Carmen M. Vasconcelos, MD; <sup>1</sup> Teresa Cristina A. Ferrari, MD, PhD;<sup>1</sup> Bárbara Martins Fernandes,<sup>1</sup> Luiz Guilherme Passaglia, MD;<sup>1</sup> Célia Maria Silva, MD, PhD<sup>3</sup>, Maria Carmo P. Nunes, MD, PhD.<sup>1</sup>

### **Institutions**

1: Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

2: Ecocenter, Socor Hospital, Belo Horizonte, Brazil

3: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS Foundation), Belo Horizonte, Brazil

### **Corresponding author**

Marcia M. Barbosa, MD, PhD

Conde do Rio Pardo, 288

34000-000 Nova Lima, MG, Brazil

email: marciambarbosa@terra.com.br

**\*Artigo foi enviado e está em revisão no “*Journal of the American Society of Echocardiographic*”**

## **SUMMARY**

**Background:** Sickle cell disease (SCD) is a frequent worldwide hemoglobinopathy that usually presents with cardiac involvement, although data on systolic function is somewhat controversial. This study investigated the value of speckle tracking strain, a deformation index, in detecting both atrial and ventricular dysfunction in SCD.

**Methods:** Ninety adult patients with SCD were compared to 20 healthy controls. Doppler echocardiogram with tissue Doppler imaging was obtained in all, and left and right atria and ventricles were analyzed by the use of two-dimensional (2D) speckle tracking strain.

**Results:** Mean age of SCD patients was 26 years and 43% were males. Left chambers and left ventricular (LV) mass were higher in SCD patients, while LV ejection fraction did not differ from controls. E and A waves, as well as E/e' were also higher in SCD patients. 2D speckle tracking strain of both ventricles and atria in SCD patients were not different from controls.

**Conclusions:** Ventricular enlargement with normal ventricular function was frequent finding in SCD. 2D-dimensional speckle tracking strain of both ventricles was similar in patients and controls indicating normal myocardial contractility in these patients.

**Key words:** sickle cell disease, two-dimensional speckle tracking strain, echocardiography, ventricular function

## INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is a frequent inherited hemoglobinopathy that affects approximately 100,000 individuals in the United States with a prevalence of 1 in 365 African-Americans.<sup>1</sup> Pulmonary hypertension and left ventricular (LV) diastolic dysfunction are frequent findings in SCD and have been associated with increased mortality.<sup>2-6</sup> Several mechanisms have been proposed to explain cardiac involvement in SCD including chronic anemia,<sup>7,8</sup> progressive dysplasia or thrombotic occlusion of coronary vessels,<sup>7</sup> intrinsic cardiomyopathy<sup>9</sup>, and pulmonary hypertension.<sup>10,11</sup>

Pulmonary hypertension represents a serious complication of SCD associated with increased morbidity and mortality.<sup>12-14</sup> Both LV systolic and diastolic dysfunction may occur in adults<sup>3</sup> and children with SCD,<sup>3</sup> but LV systolic dysfunction is not common and is usually observed in older patients and in those with associated disorders such as systemic hypertension and renal failure.<sup>12,15</sup> While most studies in adults show abnormalities of LV diastolic function,<sup>3</sup> LV ejection fraction (EF) and/or other conventional indices of systolic function have usually been reported to remain normal.<sup>16</sup> It is well known that conventional indices of LV systolic function are limited in identifying and measuring early ventricular dysfunction because of the volume-expanded high cardiac-output state present in chronic anemia. Strain, a Doppler parameter which seems to be independent of ventricular geometry and, to a lesser extent, of ventricular load condition,<sup>17</sup> has been used to detect incipient LV and right ventricular (RV) systolic dysfunction in several heart diseases. However, only a few studies, with a small number of patients, have addressed the

role of strain in detecting subclinical changes in ventricular function in SCD, and their results are somewhat controversial.<sup>18-20</sup>

Thus, the purpose of the present study was to use 2D speckle tracking strain to evaluate RV and LV function, as well as right and left atria function, in order to determine if incipient systolic dysfunction in SCD can be detected, in spite of normal EF.

## **METHODS**

### **Study group**

Adult outpatients ranging from 18 to 40 years old, homozygous for hemoglobin S or who had S $\beta$ <sup>0</sup> thalassemia from the Hemominas Foundation, a referral center for SCD in Belo Horizonte, Brazil, were included. Patients were prospectively enrolled if the diagnosis of SCD had been previously documented by hemoglobin electrophoresis on cellulose acetate and on acid citrate agar showing absence of hemoglobin A, and a positive test of sickling. Control group consisted of patients without any history of cardiac disease who were seen at the echocardiography laboratory and had a normal Doppler echocardiogram. Informed written consent was obtained from all patients.

Patients outside the age-range or who presented associated condition (hypertension, diabetes, alcohol or drug abuse, pregnancy, chronic obstructive lung disease, rheumatic heart disease or other cardiomyopathies) were excluded.



## **Clinical evaluation**

All patients underwent physical examination and routine laboratory exams. An electrocardiogram (ECG) and a comprehensive Doppler echocardiogram, with color flow mapping, tissue Doppler imaging (TDI) and speckle tracking (2-dimensional strain) of both left and right ventricles and atria, were also obtained in all patients.

## **Doppler echocardiogram**

Doppler echocardiograms with color flow mapping were performed using a Vivid 7 system (Vivid 7, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) with multifrequency transducers. M-mode measurements were performed according to the American Society of Echocardiography recommendations<sup>21</sup> LV mass was calculated using Devereux's formula.<sup>22</sup>

LV diastolic function was assessed by pulsed Doppler of the mitral inflow and by tissue Doppler imaging (TDI) measurements, obtained at the medial and lateral border of the mitral annulus in the apical 4-chamber view. Systolic tissue Doppler velocity (S), and early (e') and late (A') diastolic tissue velocities were acquired, and the ratio of the mitral E velocity and mean e' were calculated (E/e'). Measurements were averaged from 3 beats.<sup>23</sup>

Right atrium (RA) area was measured in end-systole in the apical 4-chamber view.<sup>21</sup> RV areas at end-systole and end-diastole were obtained in the apical 4-

chamber view and fractional area change was calculated as  $(RV \text{ end-diastolic area} - RV \text{ end-systolic area})/RV \text{ end-diastolic area} \times 100$ . RV TDI was obtained at the lateral tricuspid annulus in the apical 4-chamber view, where peak systolic (RV S) and early (RV e') and late (RV A') were measured.

Valvar regurgitations were investigated and graded as mild, moderate or severe. Maximal tricuspid regurgitation velocity (TRv) was obtained at the 4-chamber or parasternal views, and pulmonary artery peak systolic pressure was considered elevated when TRv was  $> 2.8$  m/s.

### **RV and LV 2D strain**

Images of the LV in the apical 4-, 2- and 3-chamber views were obtained for analysis, as previously described.<sup>17</sup> The LV was divided into 18 segments and, by using a dedicated software package (Echopac PC, Version 7.0.X, GE Healthcare, Fairfield, CT), 2D LV longitudinal strain was obtained for each segment. Longitudinal strain (LS) was assessed in all 6 LV walls in the 3 apical views, and the average value of each wall on each view was used for comparisons with controls (Figure 1). Longitudinal strain of the RV was also measured in a modified 4-chamber view, aiming at the RV and using the same software provided for the LV (Figure 2).

Radial (RS) and circumferential strain (CS) were assessed in the 6 LV walls on the parasternal LV short-axis view at the levels of the papillary muscles and mitral valve, and their average values were used for comparison with the controls. Global

longitudinal, radial and circumferential strains were obtained by dividing the sum of the strain from all LV walls segments by the number of segments.

### **Right atrium and left atrium 2D-dimensional strain**

Two apical 4-chamber views, one aiming at the best visualization of the left atrium (LA) and the other of the RA were obtained. Since no software to calculate atrial strain is available, the same software used for the LV was employed for both atria strain evaluation. The atrium endocardium was traced manually by a point-and-click approach. An epicardial surface was then automatically generated and a region of interest was created. After necessary manual adjustments, the software automatically divided the atrium wall into 6 segments (basal, medial and at the atrial roof, for the 2 contralateral walls), which were scored as either acceptable or non-acceptable, with the possibility of further manual correction. An apical 2-chamber view was obtained and the same process used to obtain 6 segments, 3 in the inferior and 3 in the anterior LA wall. The longitudinal strain was obtained and the global peak LA strain was calculated as the mean value of the 12 LA segments (Figure 3).

For the RA, the global atrial strain was the mean value of the 6 segments of the interatrial septum and lateral wall, obtained in a 4-chamber view aiming at the RA (Figure 4). In patients in whom some segments were excluded because of the impossibility of achieving adequate tracking, peak longitudinal strain was calculated by averaging values measured in the remaining segments.<sup>24, 25</sup>

## **Statistical analysis**

Categorical data were presented as numbers and percentages, and continuous data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (interquartile range). The variables of SCD patients and controls were compared using chi-square test, unpaired Student's t-test or Mann–Whitney test, as appropriate. A value of  $p < 0.05$  was considered significant. SPSS version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for all analyses.

## **RESULTS**

### **Study group**

Ninety patients with SCD, ranging from 18 to 40 years were prospectively selected. The control group consisted of 20 healthy age and gender-balanced controls. Their clinical and demographic characteristics, as well as Doppler echocardiographic data, are presented in Table 1.

Sixteen patients (18%) had a history of previous stroke and were under hypertransfusion. Forty-two patients (47%) were on hydroxyurea. These patients presented higher hemoglobin values ( $9.5 \pm 1.7$ g/dl vs.  $8.2 \pm 1.2$ g/dl,  $p < 0.001$ ), lower reticulocytes counts ( $0.8 \pm 0.6\%$  vs.  $1.4 \pm 0.5\%$ ,  $p < 0.01$ ), and better O<sub>2</sub> saturation (95% vs. 92%,  $p = 0.010$ ).

Body surface area (BSA) was lower in the patients, while both blood pressure and heart rate were similar to the controls. LV diameters and indexed LV mass were higher in SCD patients, but the LVEF was equal. Both septal and lateral LV TDI S did not differ between the 2 groups.

### **Ventricular function**

Mitral E and A waves were higher in SCD patients, while septal and lateral e' were similar to those of the controls. As a consequence, E/e' was also higher in the patients group, but still within the normal range. LA diameter and indexed volume were higher in SCD patients (Table 2).

Diastolic and systolic RV areas were both higher in SCD patients, while RV fractional area change remained normal and similar to that of the controls (Table 3), as well as RV strain. The other conventional RV function indices were similar in the 2 groups. As for TDI, RV S was higher in the patients than in the controls. In SCD patients, TRv ranged from 2.1 to 3.3m/s, and was  $\geq 2.8$ m/s in 10 of them (9%), with only one patient presenting a TRv  $> 3.0$ m/s.

### **2D speckle tracking strain**

LV did not differ between SCD patients and controls, as shown in Table 4. Even when the subgroup of patients with elevated pulmonary pressure was compared to the controls, no difference was observed in RV strain, which was normal. LA and RA strain were also similar between patients and controls.

## **DISCUSSION**

The present study showed no difference in LV and RV systolic function, evaluated by sensitive methods (2D strain), between adults with SCD and healthy controls. Right and left atrial function, analyzed by speckle tracking, was also similar between SCD patients and controls.

### **Left chambers size and function**

In our study, conventional Doppler echocardiographic parameters demonstrated increased LV and LA diameters, as well as LV mass, similar to what has been extensively shown in both adults<sup>3,15,26</sup> and children.<sup>27</sup> Larger left and right chambers in individuals with SCD are probably an adaptive response to the increased blood volume present in anemia<sup>16</sup>. Chronic anemia leads to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and hyperactivity of the sympathetic nervous system. This, in turn, leads to increased cardiac output and LV end-diastolic volume, and, eventually, to a rise in LV filling pressures.

Chronic anemia and increased intravascular volume act as primary contributing factors to alterations in cardiac structure and function.<sup>26</sup> In the present study, EF was normal and did not differ between cases and controls. This finding is similar to what is observed in the majority of the studies in SCD, where conventional indices of overall LV systolic function, such as EF, are preserved,<sup>28</sup> suggesting that LV failure is a late finding in SCD.

Both E and A waves were higher in SCD patients, which is probably a result of increased preload. LA and indexed LAV were significantly higher in SCD patients probably reflecting an increase in preload, but also some degree of diastolic dysfunction. Higher E/e' was observed in SCD patients. However, E/e' remained within the normal range, suggesting that these patients, although presenting a higher E/e', do not have elevated filling pressures at least during the compensated phase of the disease.

Even using TDI and speckle tracking, no incipient LV systolic dysfunction could be detected. Both patients and controls had strain within the normal limits, which is in accordance with a recently published meta-analysis.<sup>29</sup> This finding is also similar to what was observed in the study by Sengupta et al., in which no difference in LV strain was observed between controls and a much smaller group of SCD patients in comparison to the our sample size.<sup>19</sup>

The hyperdynamic state due to the volume overload present in SCD may mask incipient LV dysfunction. Strain might potentially be influenced by patient (age, gender, ethnicity, anthropometric), hemodynamic (heart rate, blood pressure) and cardiac factors (ventricular size and wall thickness).<sup>30</sup> The hypervolemia present in anemia may as well be another factor affecting strain. Deformation is not only related to contractility but also to ventricular size and geometry (Hooke's law). Detecting subclinical dysfunction in a volume overloaded ventricle may require the correction of the deformation parameters for LV volume and loading conditions;<sup>31</sup> however, current guidelines do not establish the necessity of adjusting speckle tracking strain for gender or LV morphology.<sup>31</sup> Strain increases with increased

preload, and decreases with increased afterload.<sup>17</sup> Thus, the high preload present in SCD may have masked the detection of incipient ventricular dysfunction by strain in this group of patients. In fact, in another study where 28 SCD patients underwent 3D strain,<sup>20</sup> an even higher LV longitudinal strain was found in the patients when compared to the controls. Those authors suggest that this finding could be due to a compensatory mechanism of the cardiovascular system to keep adequate oxygenation in anemic patients, as previously hypothesized.

Furthermore, 38% of our patients were on hydroxyurea, which is known to improve the overall course of the disease, decreasing hemolysis and its consequences. Therefore, the use of hydroxyurea and hypertransfusion in a subset of the SCD patients could be another factor preventing the detection of abnormal strain in these patients. However, LV and RV 2D strain were similar among patients on hydroxyurea and/or hypertransfusion and those patients without treatment and controls.

### **Atrial function**

To the best of our knowledge, this is the first study in which both atria of SCD patients were analyzed by 2D strain. No differences were detected in the atrium function between SCD patients and healthy controls. This may be an indication that increased atria in these patients are more related to volume overload than to atrial dysfunction.



## RV Function

There are some possible explanations for RV dysfunction in SCD: LV diastolic dysfunction<sup>3,32</sup> and elevation of pulmonary pressure due to increased cardiac output, rather than to increased pulmonary vascular resistance,<sup>18,26,33</sup> are among the most important. Airway hyperactivity and sleep-disordered breathing have also been mentioned as etiologic factors.<sup>3,34</sup> RV systolic function was similar in patients with SCD and controls. Indeed, in the present study, no RV dysfunction was detected, even using sensitive echocardiographic techniques, such as 2D strain. This finding is different from the results of the study performed in 28 children with SCD, in which lower RV longitudinal strain was found when compared to the controls.<sup>18</sup>

Similarly to what has been previously proposed,<sup>26</sup> SCD patients without PH have shown dilated right heart chambers without significant RV dysfunction. Furthermore, as we proposed for the LV, increased RV preload due to anemia may have prevented the detection of a lower 2D strain masking any incipient RV dysfunction that could be present. The fact that RV S was higher in the SCD patients than in the controls corroborates this hypothesis. A higher S wave may be an expression of the relative “hyperdynamic” response of the RV to the increased preload secondary to anemia. Since pulmonary hypertension was not severe in any case, it may not have been serious enough to cause RV dysfunction. Additionally, as proposed for the LV, the hyperdynamic state associated with anemia may have accounted for the higher RV S, since TDI is probably more load-dependent than 2D strain.

## Limitations of the study

Since there are no specific software for the analysis of RV, RA and LA 2D strain, the longitudinal strain in these chambers were obtained by the use of the LV software. A second limitation is related to the fact that the patients were not submitted to right heart catheterization for a more accurate measurement of pulmonary pressure.

## CONCLUSIONS

Patients with SCD presented with normal 2D-dimensional speckle tracking strain of both ventricles, indicating normal myocardial contractility in these patients. The hypervolemia present in these anemic patients may have masked the decrease in deformation parameters that could have otherwise been detected by speckle tracking. LA and RA strain were also similar between SCD patients and controls. Follow-up studies of these SCD patients may establish if speckle tracking can detect ventricular dysfunction in a more advanced phase of the disease.

## References

1. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010; 38(4 Suppl): S512-21.
2. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA.* 2012; 307(12): 1254-6.
3. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(4): 472-9.
4. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2012; 109(9): 1358-64.
5. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, *et al.* Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia

- patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(11): 2283-8.
6. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(21): 2254-65.
  7. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J.* 1972; 83(3): 415-26.
  8. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest.* 1990; 98(5): 1169-74.
  9. Fleischer RA, Rubler S. Primary cardiomyopathy in nonanemic patients. Association with sickle cell trait. *Am J Cardiol.* 1968; 22(4): 532-7.
  10. 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(1): 112-8.
  11. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med.* 1976; 60(7): 968-72.
  12. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9): 886-95.
  13. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest.* 2010; 137(6 Suppl): 30S-8S.
  14. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(11): 1154-65.
  15. Naoman SG, Nouraie M, Castro OL, Nwokolo C, Fadojutimi-Akinsiku M, Diaz S, *et al.* Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2010; 89(1): 61-6.
  16. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(13): 1123-33.
  17. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(7): 1313-27.
  18. Blanc J, Stos B, de Montalembert M, Bonnet D, Boudjemline Y. Right ventricular systolic strain is altered in children with sickle cell disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25(5): 511-7.
  19. 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(6): 553-8.
  20. 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(8): 962-9.
  21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-63.
  22. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55(4): 613-8.

23. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2): 107-33.
24. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(3): 299-305.
25. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, *et al.* A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(1): 44-53.
26. Knight-Perry JE, de Las Fuentes L, Waggoner AD, Hoffmann RG, Blinder MA, Davila-Roman VG, *et al.* Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(11): 1285-90.
27. Caldas MC, Meira ZA, Barbosa MM. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21(10): 1163-7.
28. Dham N, Ensing G, Minniti C, Campbell A, Arteta M, Rana S, *et al.* Prospective echocardiography assessment of pulmonary hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. *Am J Cardiol.* 2009; 104(5): 713-20.
29. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26(2): 185-91.
30. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, *et al.* Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(1): 80-4.
31. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010; 96(9): 716-22.
32. Zilberman MV, Du W, Das S, Sarnaik SA. Evaluation of left ventricular diastolic function in pediatric sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2007; 82(6): 433-8.
33. Caughey MC, Hinderliter AL, Jones SK, Shah SP, Ataga KI. Hemodynamic characteristics and predictors of pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease. *Am J Cardiol.* 2012; 109(9): 1353-7.
34. Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S, Rosen CL, Yan Y, Roberts I, *et al.* Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. *Blood.* 2010; 116(1): 16-21.

Figure 1A

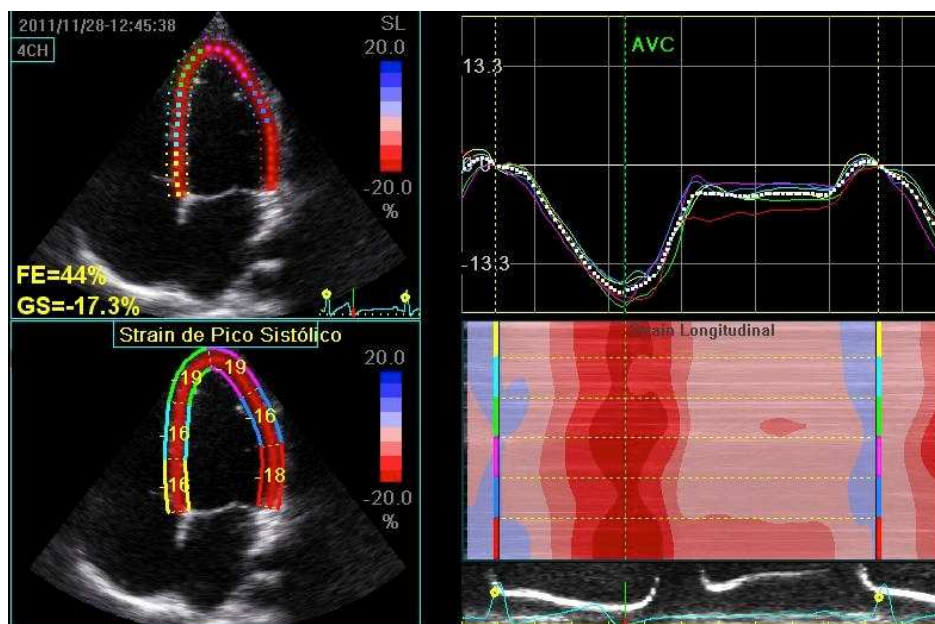


Figure 1B

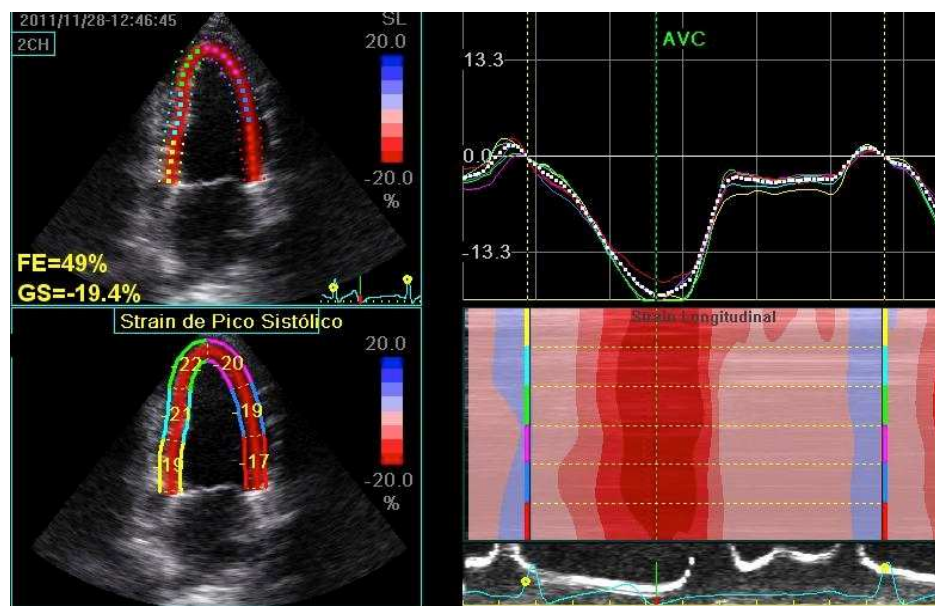
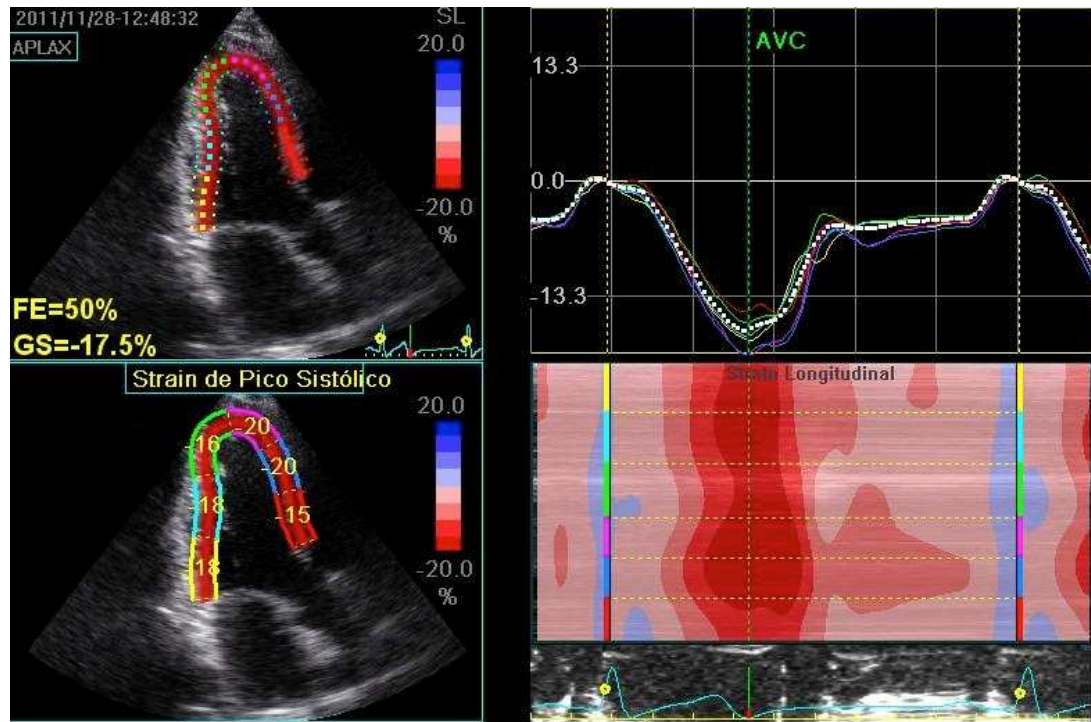


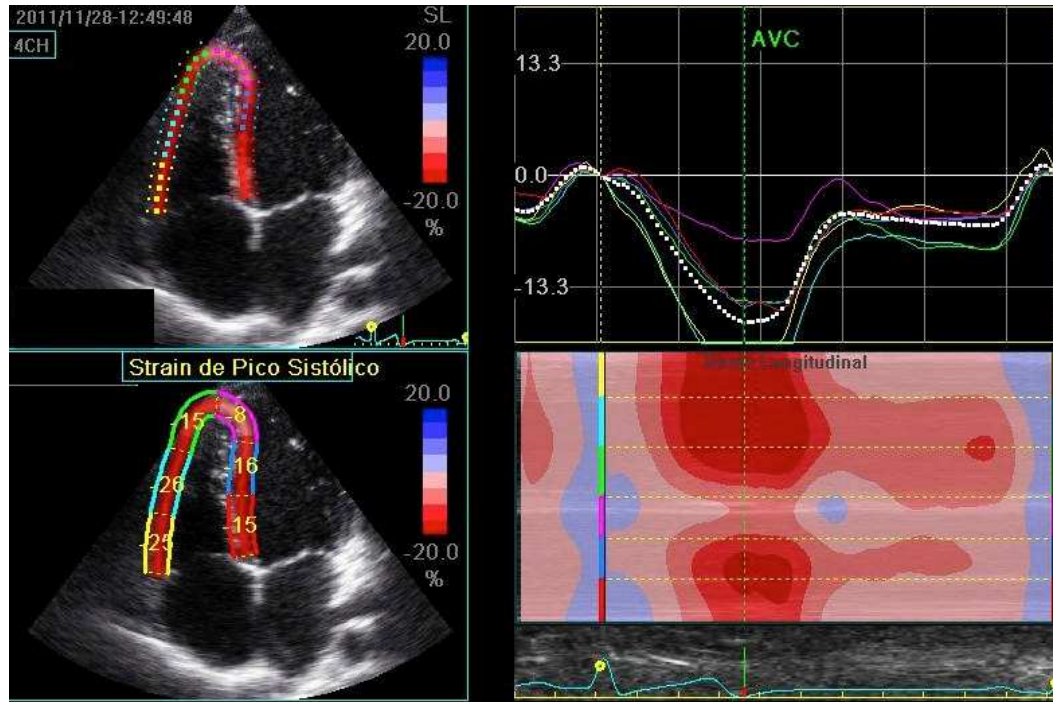
Figure 1C



**Figure 1 (A,B,C):** 2D longitudinal strain imaging showing segmental peak systolic longitudinal strain of the left ventricle at apical 4-chamber (A), 2-chamber (B), and 3-chamber (C) views.

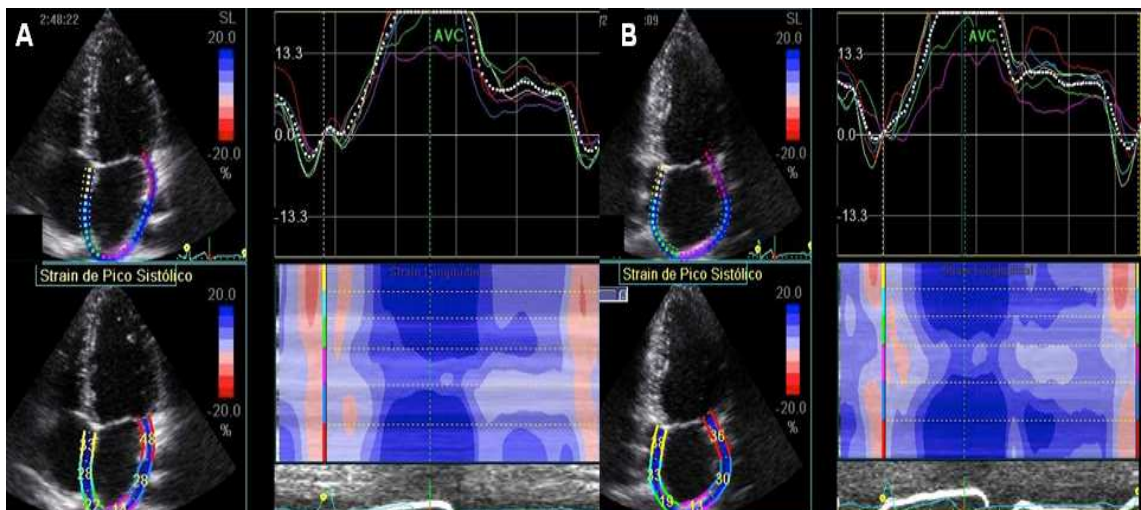


Figure 2



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

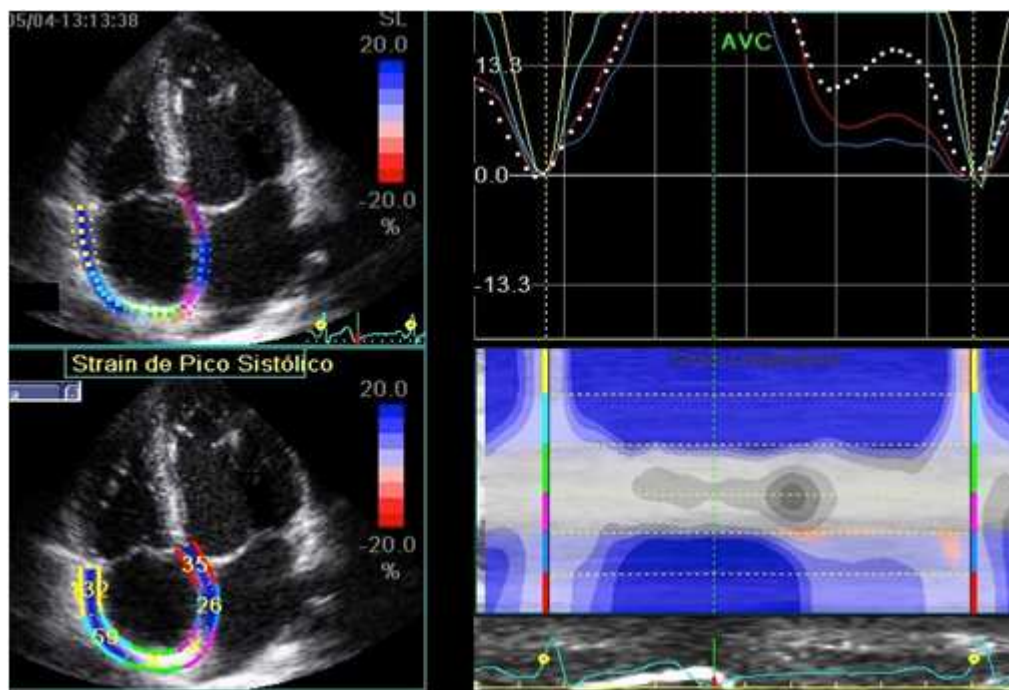
Figure 3



**Figure 3:** 2D strain of left atrium at apical 4-chamber (A) and 2-chamber (B) views.

The peak strain average of the LA walls was  $35.6 \pm 7.1\%$  in the patients.

Figure 4



**Figure 4:** 2D strain of right atrium at apical 4-chamber view. The peak strain average of the RA walls was  $34.4 \pm 9.1$  in the patients.



## Tables

Table 1: Clinical and left ventricular echocardiographic data in SCD patients compared to controls

Variables*	Cases	Controls	P value
Age (years)	26.5 [22/33]	27.5 [24/35]	0.162
Male (n/%)	39 (43)	9 (45)	0.542
BSA (m <sup>2</sup> )	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.017
Heart rate (bpm)	72 [63/78]	65 [60/70]	0.122
Systolic pressure (mmHg)	110 [105/120]	110 [110/120]	0.680
Diastolic pressure (mmHg)	70 [60/80]	70 [70/80]	0.166
LVEDd (mm)	52 [49/57]	46 [41/49]	<0.001
LVESd (mm)	34 [31/37]	30 [26/32]	<0.001
LVEF (%)	63 [59/66]	63 [60/65]	0.928
VS (mm)	11 [10/12]	9.5 [8/10]	<0.001
PW (mm)	11 [10/12]	9 [8/10]	<0.001
LV mass (g/m <sup>2</sup> )	147.9 ± 42.7	79.9 ± 17.8	<0.001

\* Data are expressed as the mean value ± SD, or median (inter-quartile range), or number (percentage) of patients.

BSA = body surface área; LV = left ventricular; LVEDd = left ventricular end-diastolic diameter; LVESd = left ventricular end-systolic diameter; LVEF= left ventricular ejection fraction; PW= posterior wall; VST: ventricular septum.

Table 2: Doppler echocardiographic diastolic parameters in SCD patients compared to controls

<b>Variables*</b>	<b>Cases</b>	<b>Controls</b>	<b>P value</b>
E (cm/s)	109.4 ± 20.8	89.1 ± 14.0	<0.001
A (cm/s)	60.8 ± 15.3	49.6 ± 9.7	0.002
DT (cm/s)	224.0 ± 37.9	236.9 ± 43.0	0.186
IVRT (msec)	75.2 ± 9.5	76.2 ± 9.5	0.656
E/A	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	0.872
Septal e' (cm/s)	12.3 ± 2.2	12.7 ± 2.1	0.452
Lateral e' (cm/s)	16.8 ± 2.7	16.3 ± 2.6	0.374
E/e' ratio	5.4 ± 1.3	4.3 ± 0.7	<0.001
LAd (mm)	38 [36/44]	32 [30/36.5]	<0.001
LA volume (ml/m <sup>2</sup> )	35.8 ± 12.1	18.7 ± 5.2	<0.001

\* Data are expressed as the mean value ± SD, or median (inter-quartile range).

A= atrial wave of the mitral valve during atrial contraction; DT= deceleration time of the E wave of the mitral valve; E= early diastolic E wave of the mitral valve; e'= tissue Doppler early velocity; E/A= E to A ratio; E/e'= E to e' ratio, where e' is the mean value of septal and lateral e'; IVRT= isovolumic relaxation time; LAd= left atrial diameter; LA= left atrial

Table 3: Right ventricular measurements in SCD patients compared to controls

<b>Variables</b>	<b>Cases</b>	<b>Controls</b>	<b>p value</b>
RV end-diastolic area (cm <sup>2</sup> )	14.1 ± 3.5	11.2 ± 3.2	<0.001
RV end-systolic area (cm <sup>2</sup> )	7.9 ± 2.1	6.1 ± 2.0	0.001
RV FAC (%)	44.2 ± 10.2	45.1 ± 8.6	0.722
TR maximal velocity (m/s)	2.51 ± 0.23	2.15 ± 0.21	<0.001
TAPSE (mm)	23.7 ± 3.8	22.9 ± 2.0	0.286
RV e' (cm/s)	15.9 ± 3.0	14.7 ± 3.0	0.096
RV A' (cm/s)	12.2 ± 3.3	12.3 ± 3.6	0.954
RV S (cm/s)	15.8 ± 2.8	14.2 ± 2.3	0.024
e'/A ratio	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.271
RV global longitudinal strain (%)	21.6 ± 3.1	22.0 ± 4.1	0.679
RA strain (%)	34.4 ± 9.1	39.1 ± 11.1	0.093

\* Data are presented as mean value ± standard deviation

A'= tissue Doppler late diastolic annular velocity at the RV lateral wall; e'= = tissue Doppler early diastolic annular velocity at the RV lateral wall; RA= right atrium; RA GLS= RA global longitudinal strain; RV= right ventricle; RV FAC= RV fractional area change; RV global longitudinal strain; S= tissue Doppler systolic annular velocity at the RV lateral wall; TAPSE= tricuspid annular plane systolic excursion; TR= tricuspid regurgitation (measured in 79 SCA patients – 88%).

Table 4: 2D-strain of the left ventricle and left atrium in SCD patients compared to controls

<b>2D Strain*</b>	<b>Cases</b>	<b>Controls</b>	<b>p value</b>
LV global longitudinal strain (%)	-19.4 ± 2.2	-18.9 ± 2.0	0.377
LV global radial strain (%)	35.5 ± 11.1	38.2 ± 13.8	0.427
LV global circumferential strain (%)	-18.4 ± 4.0	-18.1 ± 2.4	0.772
LA strain (%)	35.6 ± 7.1	37.2 ± 8.0	0.441

\*Data are presented as mean ± standard deviation.  
LA=left atrial; LV=left ventricular.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O remodelamento do VE visto nesses pacientes, influenciado por uma combinação de fatores como pressão arterial, concentração de ferritina, VRT e parâmetros de disfunção diastólica, reforça a necessidade de se manter a PA dentro dos limites da normalidade; de se afastar outras causas possíveis para HP, como o precoce tratamento de esquistossomose ou detecção de apneia do sono e seu tratamento; de otimizar o tratamento da doença falciforme e, quando propício, indicar o uso da hidroxiureia, elevando, assim, os níveis de Hb e minimizando os efeitos deletérios da hemólise; e na atual era de possíveis efetivas terapêuticas, agir no remodelamento cardíaco com drogas específicas.

## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### **Pesquisa da Disfunção Ventricular Subclínica na Doença Falciforme pela Ecocardiografia**

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. Essas 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.

Essa participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará qualquer 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 e ecocardiografia (sem custos para o paciente).

**Riscos:** não há riscos, pois são procedimentos que fazemos habitualmente no acompanhamento da doença falciforme. O tempo gasto para a realização do exame será um pouco mais prolongado, em virtude da inclusão da nova técnica.

**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, Dr<sup>a</sup>. Maria Carmen Melo Vasconcelos, telefone 3248-4675, na Hemominas, Alameda Ezequiel Dias 321, às quartas-feiras pela manhã ou às quintas-feiras durante todo o dia, ou telefonar para a professora orientadora da Faculdade de Medicina da UFMG, Dr<sup>a</sup>. Teresa Ferrari, pelo número (31) 3409-9746. Na Fundação Hemominas dispomos ainda do telefone do Comitê de Ética: 3248-4587 para esclarecimento de dúvidas ou realização de observações. 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) pelo número (31) 3409-4592, situado na Avenida Antônio Carlos, 6.627, *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 de que posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de prosseguir meu tratamento médico na Fundação Hemominas.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente: \_\_

Nome da médica que prestou as informações: Dr<sup>a</sup>. Maria Carmen Melo Vasconcelos, CRM 25.535.

Assinatura e carimbo:

Belo Horizonte, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - Ficha de coleta de dados

### Anexo 2 Protocolo de Atendimento Ambulatorial

<b>Parte I - Anamnese Clínica</b>		
Data:	Escolaridade:	Cor:
Nome:		
Registro:	Sexo: ( ) M ( ) F	Data de Nascimento:
Naturalidade:	Nacionalidade: ( ) Brasileira ( ) Outra: _____	
Profissão: ( ) serviços gerais ( ) doméstica ( ) do lar ( ) indeterminada ( ) desempregado ( ) estudante ( ) lavrador ( ) autônomo ( ) aposentado ( ) emprego especializado		
Endereço:		
Cidade:		
Telefone:		
E-mail:		
Diagnóstico: ( ) HbSS ( ) HbS <sup>β</sup> tal		
Data da admissão no ambulatório Hemominas:		
Sintomas: ( ) dor torácica ( ) tosse ( ) palpitações ( ) síncope Dispnéia: ( ) esforços maiores que habituais ( ) habituais ( ) repouso		
Medicação em uso: ( ) ácido fólico ( ) hidroxiuréia ( ) marevan ( ) IECA ( ) β bloqueador ( ) diurético ( ) outro: _____		
Motivo da indicação de Hidroxiuréia: ( ) crises algicas ( ) hemoglobina abaixo de 6 mg% ( ) osteonecrose ( ) HAP ( ) priapismo ( ) STA ( ) outro: _____		
Doenças associadas: ( ) asma ( ) obesidade ( ) TVP progressiva ( ) retinopatia falciforme ( ) priapismo ( ) DMII ( ) IRC ( ) dislipidemia ( ) osteonecrose ( ) úlcera MMII ( ) outra		
Internações: ( ) sim ( ) não ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) +4		
Transfusões: ( ) sim ( ) não ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) +4		
Gestações: ( ) sim ( ) não ( ) não se aplica ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) +4 Partos: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) +4 Abortos: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) +4		
Cirurgias: ( ) esplenectomia ( ) colecistectomia ( ) varicectomia ( ) herniorrafia ( ) outra: _____		
Etilismo: ( ) sim ( ) não Duração: _____		
Tipo: Quantidade: ( ) > 20 g por dia para mulheres ( ) > 30 g para homens ( ) < 20 g por dia para mulheres ( ) < 30 g para homens		
Atividade Física: ( ) sim ( ) não Tipo: ( ) aeróbica ( ) anaeróbica Tempo: _____ Freqüência: _____		
Tabagismo: ( ) sim ( ) não Quantidade: _____		
HF acometidos DF: ( ) pai ( ) mãe ( ) irmão- N°--- ( ) irmã N°--- ( ) Outros		



<b>Parte II – Exame Físico</b>				
Data:				
Peso:	Kg	Altura:	m	IMC: Kg/m <sup>2</sup>
Pressão Arterial: _____ / _____ mmHg				
Ausculta cardíaca: BNRNF ( ) Sim ( ) Não ( ) Outro:				
Ausculta respiratória: MVF s/ RA ( ) Sim ( ) Não ( ) Outro:				
Edema MMII: ( ) sim _____ /++++ ( ) não				
Refluxo hepato- jugular: ( ) sim ( ) não				
Hepatomegalia: ( ) sim ( ) não _____ cm RCD				FC: _____ bpm
Esplenomegalia: ( ) sim ( ) não _____ cm RC				FR: _____ irm
Obs:				
<b>Parte III Propedêutica</b>				
Rx Tórax :				
Data:				
ECG:				
Data:				
Saturimetria:			Data:	
DTC:				
Data:				
<b>Exames Laboratoriais</b>				
Data:				
Hb:	Hm:	Ht:	VCM:	HCM:
GL:	Plq:	Retic:	S:	
Ferritina:	Eletroforese de hemoglobina:		Hb Fetal:	
AP:	PTT:			
ASAT:	VR:			
ALAT:	VR:			
FA:	VR:			
GGT:	VR:			
Colesterol total:	TG:			
HDL:	LDL:	VLDL:		
LDH:	Na:	K:		
Uréia:	Creatinina:			
EAS:				
Pesquisa de microalbuminúria (urina 24h): ( ) pos. ( ) neg:				
Proteinúria 24H: ( ) não realizado				
GJ:	Ácido úrico:			
BT :	BD:	BI:		
Sorologia:	Alfa-tal:			

## ANEXO A - 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

## ANEXO B - Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Hemominas



Belo Horizonte, 16 de maio de 2011

OFÍCIO Nº 41 / 2011  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FUNDAÇÃO HEMOMINAS

Prezada Senhora Pesquisadora, Maria Carmem Melo Vasconcelos

Encaminhamos o parecer consubstanciado referente ao seu projeto de pesquisa "Pesquisa da disfunção ventricular subclínica na doença falciforme pela ecocardiografia.", nº de registro 302. Seu projeto foi aprovado por nosso Comitê, e então, a partir deste momento, sua pesquisa pode ser desenvolvida no âmbito da Fundação Hemominas.

Segue anexa a folha de rosto do projeto com a correção do número de sujeitos feita pelo CEP Hemominas por meio do SISNEP, para assinaturas e devolução.

Desejamos boa sorte e sucesso em seu estudo.

Atenciosamente,

*Simone das Virgens*  
Simone das Virgens

secretária do Comitê de Ética em Pesquisa  
Fundação Hemominas