

Como Eu Faço o Ecocardiograma na Anemia Falciforme

My Approach to Imaging in Sickle Cell Anemia

João Carlos Moron Saes Braga,^{1,2,3} Fábio Villaça Guimarães Filho,^{1,3,4} Alexandre Rodrigues,^{1,3,4} Raphael Aparecido Barreto Silva^{3,5}

Faculdade de Medicina e Enfermagem de Marília (Famema),¹ Marília, SP – Brasil

Universidade de São Paulo (USP),² São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração de Marília (ICM),³ Marília, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp),⁴ Botucatu, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A doença falciforme (DF) notabiliza-se como problema global de saúde pública, caracterizando-se pela mudança da hemácia para a forma de foice, além da anemia crônica verifica-se alteração da reologia dos glóbulos vermelhos, ocasionando um cenário de inflamação e estresse oxidativo, fazendo da DF uma enfermidade multissistêmica. O débito cardíaco (DC) encontra-se elevado, acarretando aumento das câmaras cardíacas globalmente e hipertrofia miocárdica tipo excêntrica. Essas alterações cardíacas eram atribuídas apenas a reações adaptativas ao estado anêmico crônico. Estudos recentes reconhecem de maneira patente a associação com hipertensão pulmonar (HP), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, arritmias e morte súbita; e, nesse contexto, surge recentemente a hipótese da existência de uma cardiomiopatia falcêmica, caracterizada por disfunção diastólica e fisiologia restritiva. O ecocardiograma configura como instrumento fundamental na determinação dos volumes cavitários, da função diastólica e da estimativa da pressão pulmonar, e constitui recurso valioso no diagnóstico e na condução terapêutica na síndrome torácica aguda. A utilização do *strain* miocárdico, as variáveis rotacionais, o trabalho miocárdico e a ecocardiografia 3D podem ser utilizados na tentativa de auxiliar a identificação precoce dos pacientes que estão sob maior risco de desenvolverem complicações e morte relacionada à DF.

Introdução

A doença falciforme (DF) é a afecção hematológica hereditária de maior prevalência no mundo, acometendo cerca de 5 milhões de pessoas, e estima-se que nasçam 300 mil bebês com DF por ano, sendo reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Organização das Nações Unidas (ONU) como problema global de saúde pública.^{1,2} Possui como característica comum a herança da

hemoglobina mutante S, que é resultado da substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta, com consequente modificação físico-química na molécula da hemoglobina.³ A denominação DF engloba a homozigose da hemoglobina S (SS), que configura a anemia falciforme (AF), e as associações com outras variantes de hemoglobinas, tais como Hb C (SC), Hb D (SD), Hb E (SE), e as interações com talassemias (S β^0 , S β^+ e S α). O traço falciforme, a heterozigose para HbS, não é considerado doença.⁴

A DF se caracteriza pela forte tendência da hemoglobina mutante à polimerização, provocando a mudança da hemácia para a forma de foice, alterando a membrana eritrocitária e a reologia dos glóbulos vermelhos, ocasionando um cenário de hemólise intensa, oclusão da microvasculatura, disfunção endotelial, deficiência de óxido nítrico (ON), inflamação, estresse oxidativo, adesividade aumentada de neutrófilos, ativação da coagulação, fazendo da DF uma enfermidade multissistêmica com elevada mortalidade, e sobrevida média atual próximo aos 50 anos, mesmo nos países desenvolvidos.^{5,6} A mortalidade resulta principalmente de lesões de órgãos-alvo, sendo que existe elevada incidência de morte súbita em adultos jovens e, atualmente, as complicações cardiopulmonares são a causa mais comum de morte nessa população⁷ (Figura 1).

Manifestação cardiovascular da DF

O regime de anemia crônica leva a adaptações que mantêm a oferta adequada de oxigênio aos tecidos em função de mecanismos compensatórios. Mecanismos não hemodinâmicos (estímulo à eritropoiese) e mecanismos hemodinâmicos agindo por meio da redução da pós-carga (bradicinina, adenosina, ON) e aumento da pré-carga (sistema renina-angiotensina-aldosterona) e estímulo inotrópico e cronotrópico ainda maior advindo de maior atividade simpática reflexa justificam o incremento da função ventricular esquerda e o estado de alto débito cardíaco (DC).⁸ Essas alterações cardíacas encontradas classicamente na DF, como aumento das câmaras cardíacas, eram atribuídas apenas a reações adaptativas ao estado anêmico crônico. Estudos recentes reconhecem de maneira patente a associação com hipertensão pulmonar (HP), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), arritmias e morte súbita e, nesse contexto, surge recentemente a hipótese da existência de uma cardiomiopatia falcêmica caracterizada por disfunção diastólica e fisiologia restritiva⁹ (Figura 1). Doença arterial coronária e cardiomiopatia secundária à sobrecarga de ferro são infrequentes nesses

Palavras-chave

Anemia Falciforme; Ecocardiografia; Hipertensão Pulmonar

Correspondência: João Carlos Moron Saes Braga •

Av. Vicente Ferreira, 780. CEP: 17515-000. Cascata, Marília, SP - Brasil

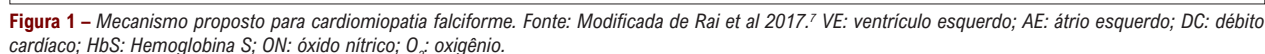
E-mail: joaocbraga2002@yahoo.com.br

Artigo recebido em 14/10/2022; revisado em 16/10/2022;

aceito em 22/12/2022

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230009>



2

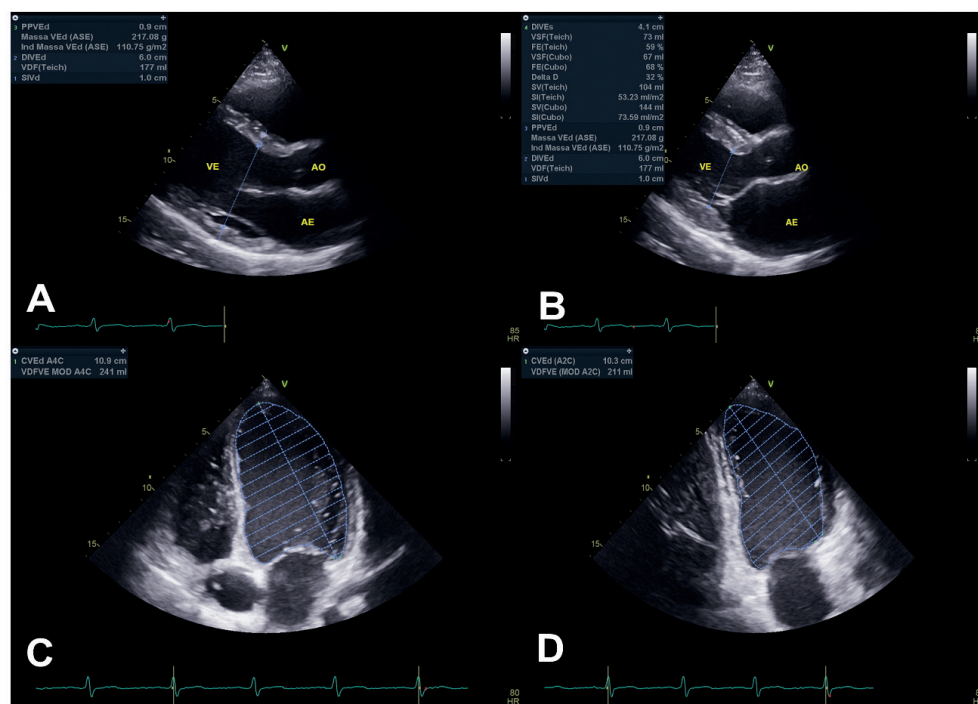


Figura 2 – (A) Imagem ecocardiográfica bidimensional em corte paraesternal, eixo longo, em paciente com AF, 20 anos, evidenciando diâmetro diastólico do VE de 60 mm. (B) Mesmo paciente, evidenciando o volume do AE de 46 ml/m² (referência: <34 ml/m²). (C)/(D) Mesmo paciente, evidenciando o volume do VE 118 ml/m² (referência: <74 ml/m²). VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AO: aorta.

Há muitos anos, considera-se que os parâmetros convencionais de mensuração de fração de ejeção, por sofrerem grande influência das alterações da pré e da pós-carga, não serviriam para avaliar a função sistólica em pacientes falcêmicos, ocultando a função intrínseca do músculo cardíaco. Portanto, deve-se dar preferência para a avaliação da função sistólica biventricular mediante a utilização do *strain* bidimensional e tridimensional, se disponível, variáveis rotacionais (twist e torção) e trabalho miocárdico (Figura 3).¹¹⁻¹³

É essencial ressaltar que vários fatores podem influenciar a análise pelo *strain* miocárdico no contexto da DF: etnia, raça, sexo, idade e fatores hemodinâmicos (estado hiperdinâmico e hipervolemia).¹⁴ E pode haver limitações técnicas para ecocardiografia tridimensional: dificuldade para mobilização e apnéia respiratória na aquisição da imagem, dificuldade de aquisição de imagem com alta frequência cardíaca e dificuldade de aquisição da imagem total nos grandes ventrículos.

Disfunção diastólica

A disfunção diastólica do VE é comum em pacientes com DF, classicamente relacionada à dilatação ventricular e hipertrofia excêntrica do miocárdio como resposta à anemia crônica, sendo um preditor independente de redução da tolerância ao exercício e mortalidade nesses pacientes.¹⁵ Recentemente, alguns estudos experimentais com análise anatomopatológica e por ressonância cardíaca têm considerado a possibilidade de acometimento fibrótico miocárdico devido à seqüela de eventos isquêmicos microscópicos, resultando em enchimento

ventricular restritivo e aumento do átrio esquerdo (AE)⁹ (Figuras 1 e 4).

A análise ecocardiográfica da função diastólica do VE é parte integrante da avaliação rotineira de pacientes com sintomas de dispnéia ou insuficiência cardíaca. O diagnóstico de disfunção diastólica nessa população é muito desafiador, pois os pacientes geralmente têm VE dilatado e fração de ejeção preservada, além de sinais óbvios de sobrecarga volumétrica. Para iniciar a avaliação, deve-se definir se há doença miocárdica (evidência de doença cardíaca estrutural ou funcional relevante, como hipertrofia ventricular esquerda — HVE — e/ou disfunção sistólica) e, considerando essa definição, sugerimos avaliação do VE com *strain* bidimensional de rotina para todos os pacientes. Além disso, deve-se tomar medidas objetivas para avaliação das pressões de enchimento e função diastólica, que devem ser determinadas pela análise das variáveis ecocardiográficas, que incluem as velocidades do fluxo mitral, as velocidades do anel mitral, a relação E/e', a velocidade máxima da regurgitação tricúspide (VRT) e o volume indexado do AE. As quatro variáveis recomendadas atualmente e os valores de corte anormais são: 1) Relação E/e' média >14; 2) A velocidade anormal do e' septal <7 cm/seg ou e' lateral <10 cm/seg; 3) Volume indexado do AE >34 ml/m²; 4) Velocidade máxima de regurgitação tricúspide (TR) >2,8 m/seg.¹⁶

HP

A HP é uma complicação comum e grave nos pacientes com DF, sendo importante marcador de mortalidade nesses pacientes.¹⁷ A HP na DF é mista, tendo um componente arterial

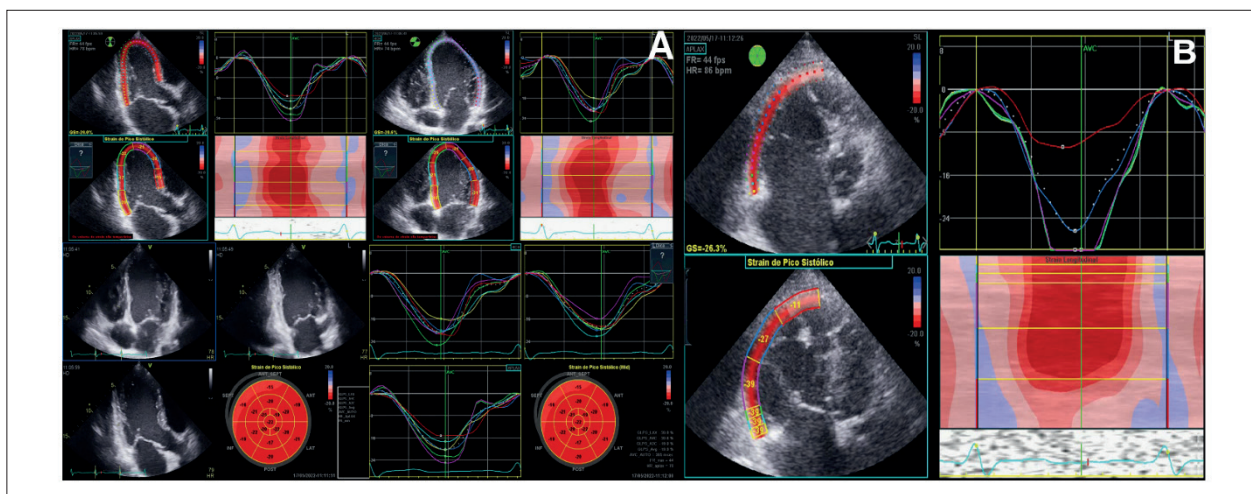


Figura 3 – (A) Imagem de ecocardiograma transtorácico em corte apical para análise da deformação longitudinal em paciente com AF, 20 anos, evidenciando função contrátil preservada em cada um dos segmentos com resultado do Strain Global Longitudinal de VE: -19,9 (Referência: <-16,9). (B) Mesmo paciente, evidenciando função contrátil preservada em cada um dos segmentos da parede livre do VD, análise da deformação longitudinal do VD com resultado Strain parede livre VD: -26,3 (Referência: <-20)

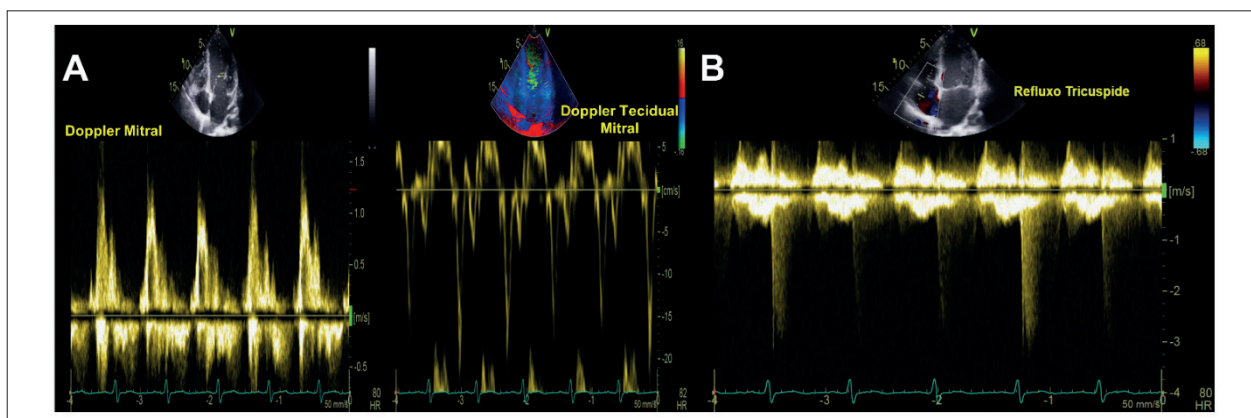


Figura 4 – (A) Fluxo diastólico em paciente com AF, 20 anos. Observe a relação E/e' septal de 21, conferindo pior prognóstico. (B) Mesmo paciente, evidenciando velocidade do refluxo tricúspide de 3,0 m/s, conferindo pior prognóstico.

(hipertensão pulmonar arterial — HPA) pré-capilar devido ao aumento progressivo na resistência vascular pulmonar (hemólise, $\downarrow$ ON, inflamação, radicais livres, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, tromboembolismo crônico) e componente venoso (hipertensão pulmonar venosa — HPV) pós-capilar (disfunção diastólica do VE). Atualmente, classifica-se no grupo 5 de HP por mecanismos multifatoriais (Figura 4). A estimativa da pressão pulmonar pelo ecocardiograma é realizada, principalmente, por meio da mensuração da VRT pela qual se estima a pressão sistólica da artéria pulmonar — PSAP (derivada da equação de Bernoulli; $PSAP = 4 \text{ vezes a determinação da VRT elevada ao quadrado, somando-se a seguir um valor estimado de pressão no átrio direito}$). Uma VRT superior a 2,9 m/s define um subgrupo de risco, ocorrendo em aproximadamente 10% dos adultos com DF, e é associada a risco relativo de morte de aproximadamente 10, segundo estudos prévios.¹⁸ Valores intermediários de VRT entre 2,5 e 2,9 m/s 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 4.¹⁷ Embora na grande maioria dos estudos epidemiológicos conduzidos até o momento se demonstrou que uma leve a moderada elevação da pressão sistólica do VD ($VRT \geq 2,5 \text{ m/s}$) seja comum em adultos com DF, é associada a maior taxa de risco de morte precoce. O corte de 2,5 m/s leva a um hiperdiagnóstico de HP, e a utilização de limiares mais elevados de VRT ($>2,9 \text{ m/s}$) melhora sua especificidade.¹⁸ Pelo alto risco de desenvolver HP, os pacientes com DF devem realizar ecocardiogramas periódicos pelo menos a cada dois ou três anos para identificar a presença de aumento das pressões em território pulmonar.¹⁹

Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda (STA) consiste em uma combinação de sinais e sintomas incluindo dispneia, dor torácica, febre, tosse e hipoxemia, associados ao aparecimento de um infiltrado

pulmonar novo. A etiologia é complexa e multifatorial, sendo implicadas causas infecciosas e não infecciosas e em um elevado número de casos não é possível definir a etiologia. O diagnóstico de STA é extremamente importante devido à significativa morbimortalidade e a elevada recorrência. O ecocardiograma nesse cenário é usualmente realizado à beira do leito e evidencia, frequentemente, uma elevação transitória da pressão pulmonar e disfunção ventricular direita durante o quadro agudo, tendo aplicação diagnóstica e prognóstica fundamental nesse contexto. Os pacientes que exibem $VRT \geq 3$ m/s ao ecocardiograma durante o evento agudo apresentam risco particularmente mais alto de falência de múltiplos órgãos e morte súbita. O ultrassom de pulmão (USP) na modalidade *point-of-care* tem se mostrado também uma importante ferramenta na STA, reduzindo a radiação diagnóstica na população falciforme.²⁰

Conclusões

A DF evolui com manifestação cardiovascular caracteristicamente com cardiomiopatia restritiva (disfunção diastólica, aumento do AE e fração de ejeção preservada) e HP (hipertensão arterial pulmonar e hipertensão venosa pulmonar). O ecocardiograma se configura como instrumento fundamental na determinação dos volumes cavitários, da função diastólica e da estimativa da pressão pulmonar e constitui recurso valioso no diagnóstico e condução terapêutica na STA. O *strain*

miocárdico, variáveis rotacionais, trabalho miocárdico e a ecocardiografia 3D poderão ser utilizados na tentativa de auxiliar na identificação precoce dos pacientes que estão sob maior risco de desenvolverem complicações e morte relacionada à DF.

Contribuição dos Autores

Redação do manuscrito: Braga JCMS; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Guimarães Filho FV, Rodrigues A, Silva RAB.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Serjeant GR. Sickle-Cell Disease. *Lancet*. 1997;350(9079):725-30. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07330-3.
2. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, et al. Haematological Determinants of Cardiac Involvement in Adults with Sickle Cell Disease. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1158-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehv555.
3. Marotta CA, Wilson JT, Forget BG, Weissman SM. Human Beta-Globin Messenger RNA. III. Nucleotide Sequences Derived from Complementary DNA. *J Biol Chem*. 1977;252(14):5040-53.
4. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-Cell Disease. *Lancet*. 2004;364(9442):1343-60. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17192-4.
5. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F, Rubin EM, Nagel RL. In Vivo Demonstration of Red Cell-Endothelial Interaction, Sickling and Altered Microvascular Response to Oxygen in the Sickle Transgenic Mouse. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2845-53. doi: 10.1172/JCI118355.
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73. doi: 10.1056/NEJMra1510865.
7. Rai P, Niss O, Malik P. A Reappraisal of the Mechanisms Underlying the Cardiac Complications of Sickle Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11). doi: 10.1002/pbc.26607.
8. Serjeant GR. Cardiovascular system. In: Serjeant GR, Serjeant BE, editors. *Sickle Cell Disease*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992.
9. Baker N, James J, Roy S, Wansapura J, Shanmukhappa SK, Lorenz JN, et al. Sickle Cell Anemia Mice Develop a Unique Cardiomyopathy with Restrictive Physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(35):E5182-91. doi: 10.1073/pnas.1600311113.
10. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative Systemic Hypertension in Patients with Sickle Cell Disease Is Associated with Risk of Pulmonary Hypertension and Renal Insufficiency. *Am J Hematol*. 2008 Jan;83(1):15-8. doi: 10.1002/ajh.21016.
11. Barbosa MM, Vasconcelos MC, Ferrari TC, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Assessment of Ventricular Function in Adults with Sickle Cell Disease: Role Of Two-Dimensional Speckle-Tracking Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(11):1216-22. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.014.
12. Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch MC, Patel AR, Weinert L, et al. Evaluation of Myocardial Deformation in Patients with Sickle Cell Disease and Preserved Ejection Fraction Using Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography*. 2012;29(8):962-9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01710.x.
13. Braga JC, Assef JE, Waib PH, de Sousa AG, de Mattos Barretto RB, Guimarães Filho FV, et al. Altered Left Ventricular Twist is Associated with Clinical Severity in Adults and Adolescents with Homozygous Sickle Cell Anemia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):692-9. doi: 10.1016/j.echo.2015.01.019.
14. 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. doi: 10.1016/j.jcmg.2007.12.007.
15. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032920.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

17. Gladwin MT. Cardiovascular Complications and Risk of Death in Sickle-Cell Disease. *Lancet*. 2016;387(10037):2565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00647-4.
18. 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. doi: 10.1056/NEJMoa035477.
19. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Sickle Cell Disease: A Longitudinal Study. *Br J Haematol*. 2006;134(1):109-15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06110.x.
20. Daswani DD, Shah VP, Avner JR, Manwani DG, Kurian J, Rabiner JE. Accuracy of Point-of-care Lung Ultrasonography for Diagnosis of Acute Chest Syndrome in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease and Fever. *Acad Emerg Med*. 2016;23(8):932-40. doi: 10.1111/acem.13002.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons