JOÃO CARLOS MORON SAES BRAGA

Avaliação da função sistólica biventricular pelo *speckle tracking* em pacientes com anemia falciforme

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Braga, João Carlos Moron Saes

Avaliação da função sistólica biventricular pelo *speckle tracking* em pacientes com anemia falciforme/João Carlos Moron Saes Braga.-- São Paulo, 2014.

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Anemia falciforme. 2. Disfunção ventricular esquerda/diagnóstico. 3. Ecocardiografia/métodos. 3. Speckle-tracking bidimensional. 5. Twist ventricular esquerdo.

USP/IDPC/Biblioteca/040/14

À minha família, meu alicerce.

Aos meus pais, amores da minha vida, por significarem tanto.

À minha mãe, Tania Moron Saes Braga, pelo amor, pelo carinho, e pela presença constante e primordial. Pesquisadora incansável. Pelo exemplo de determinação e de dedicação à carreira acadêmica

Ao meu pai, João Carlos Ferreira Braga, pelo modelo de homem e profissional. Ser humano de inteligência rara, caráter e princípios inabaláveis. Imprescindível em todos os momentos.

À minha irmã, Mariana Moron Saes Braga, pelo amor, pelo companheirismo e pelo exemplo de dedicação à carreira universitária.

À minha querida esposa, Ana Carolina Cordeiro de Arruda Braga, pelo amor incondicional, pelo apoio, pela ajuda direta na tabulação e digitação da tese, e pela compreensão durante esse processo de estudo longo e intenso.

À minha avó, Cecília Ferreira Braga, por priorizar o amor e a educação, princípios que tornaram possível a minha caminhada até aqui.

Ao meu avô, João Lopes Saes, pelo privilégio do seu convívio, tão simples e extraordinário.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do ambulatório de anemia falciforme da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), pela confiança depositada neste projeto, propiciando a busca de conhecimento para que se possa aperfeiçoar a conduta médica.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, orientador desta tese, Diretor do Serviço de Cardiologia Não Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela contribuição profunda na minha formação profissional como médico ecocardiografista e por me inspirar com sua habilidade ímpar em ministrar aulas. Agradeço, também, pelo exemplo de liderança que procuro seguir, e o apoio durante toda a realização deste trabalho. Reitero minha amizade, meu respeito, minha admiração e minha gratidão.

Ao Prof. Dr. Fábio Villaça Guimarães Filho, amigo de longa data, por quem tenho amor de filho, pela ajuda em todas as etapas deste projeto, pelos ensinamentos e pelo aperfeiçoamento científico. Gratidão eterna pela orientação (embora não oficial) para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Waib, pela ajuda fundamental na elaboração científica e nos cálculos estatísticos deste estudo, o qual demonstrou extrema competência.

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile, querido tio, gênio da Medicina, perfeccionista na busca do conhecimento e aperfeiçoamento científico, pelo estímulo para a realização da pós-graduação e pela inestimável contribuição na revisão da tese.

À Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Presidente da Comissão de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, quem eu procurei desde o início e não me deixou desistir deste grande sonho.

Ao Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, pesquisador inato, pela influência na minha formação profissional durante a Especialização em Ecocardiografia e pela contribuição intensa na banca de qualificação desta tese.

Aos Drs. José Lázaro de Andrade e João Manoel Rossi Neto, renomados professores, pela disponibilidade, pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição na banca de qualificação desta tese.

À Daniela Akemi Figueiredo, tecnóloga da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela indispensável e grandiosa ajuda na mensuração dos exames ecocardiográficos.

À enfermeira Danielen Cristina Mariano Pelucio, pela ajuda preciosa na convocação e localização dos pacientes, bem como pelo carinho e empenho em coletar os exames e enviá-los para o processamento.

À Dra. Doralice Marvulle Tan, diretora do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília, pela confiança e pelo incentivo à realização desta tese.

Ao Dr. Fabrício Mazoti, médico hematologista, pelo auxílio rotineiro na solicitação de exames ambulatorio de anemia falciforme do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília.

À Dra. Renata Baldissera Cardoso, médica hematologista, pela disponibilidade e cooperação no ambulatorio de anemia falciforme do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília.

Ao Dr. Rodrigo Rizzo Nogueira Ramos, médico especialista em medicina nuclear, pela ajuda eficiente na execução dos exames de cintilografia pulmonar.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Oliveira, engenheiro e cunhado, pela ajuda imprescindível no manejo das planilhas de dados.

À minha querida tia Maria Elisa Rangel Braga, diretora da Biblioteca Central da Universidade Federal de São Paulo, pela alegria da nossa convivência e pela possibilidade de usufruir de sua expertise.

Ao Prof. Dr. Alexandre Rodrigues, fiel amigo, pela ajuda e discussão na confecção da tese.

Aos demais colegas médicos do Instituto do Coração de Marília (ICM), Cássia Spínola Rodrigues, Fernanda Trindade Vilela, Marina Piedade, Valdir Dátalo, Roberto Daher, Fábio Joly, Igor Bienert, pela ajuda diária e pelas trocas de idéias ao longo dos anos.

À funcionária do ICM Juliana Fermينو, pela colaboração no agendamento dos pacientes via contato telefônico e na preparação dos mesmos na sala de exame.

Aos demais funcionários do ICM, Ana Maria Andrade, Amanda Britto, Alessandra Mota, Andréia Costa, Beatriz Pereira, Daiane Gonçalves, Daiane Rodrigues, Denise Funai, Isabela Costa, Karina do Carmo, Lilian Silva, Luciana Batista, Marcia Siqueira, Mirela Pereira, Terezinha Pereira, Vilma Passoni, pelo convívio agradável e pela seriedade profissional.

Ao Dr. Nackle Jibran Silva, inseparável colega de residência e pós-graduação, pelo convívio e incentivo determinantes durante este projeto.

Aos demais colegas de residência e assistentes da seção de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese, Carlos Alberto de Jesus, Andréa Vilela, Mercedes Del Rosário, Ana Cláudia Pereira Petisco, José Eduardo Martins Barbosa, David da Costa Le Bihan, Marcelo Ricardo de Andrade Sartori, Simone Rolim Fernandes Pedra, Vera Márcia Lopes Gimenes, Walter Antonio Melchior, Lucas Arraes de França, Leonardo Mello Guimarães de Tolledo, Antonio Tito Paladino Filho, Ricardo Andrade Rezende, Fabiano Rua Ribeiro, Wesley Rodrigo de Oliveira, Renato Costa Júnior, Raquel Kanthack Pereira, Carina Amorim Carneiro, Leila Esteves, Aloyra Guedis Guimarães, Taís Araújo de Jesus, Renata Santos Lopes Teixeira, Carolina Fonseca Marques, pelo convívio profícuo suscitando crescimento profissional para o desenvolvimento desta tese.

Às funcionárias da seção de ecocardiografia, Rosângela Armando e Marta Kimura, pessoas gentis e dedicadas que contribuíram nesse momento da minha vida profissional.

Às funcionárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Valquíria Cristina dos Santos Dias, Janeide Alves do Santos e Rita Lopes, pelo convívio prazeroso e pela enorme colaboração na disponibilização das informações durante todo o processo de pós-graduação.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Hipótese.....	14
1.2 Objetivos	14
1.2.1 Objetivo Primário	14
1.2.2 Objetivo Secundário.....	14
2 MÉTODOS.....	15
2.1 Tipo do Estudo.....	16
2.2 População de Estudo	16
2.3 Critérios de Inclusão	17
2.4 Critérios de Exclusão	17
2.5 Estimativa do Tamanho da Amostra	18
2.6 Delineamento do Estudo.....	20
2.7 Fluxograma	21
2.8 Dados Clínicos.....	21
2.9 Cintilografia Pulmonar.....	22
2.10 Exames Laboratoriais	24
2.11 Ecocardiograma.....	24
2.11.1 Medidas Ecocardiográficas Estruturais	26
2.11.2 <i>Doppler</i> Convencional.....	27
2.11.3 <i>Doppler</i> Tecidual.....	28
2.11.4 <i>Strain</i> Longitudinal	29
2.11.5 <i>Strain</i> Radial	30
2.11.6 <i>Strain</i> Circunferencial.....	31
2.11.7 <i>Twist</i> Ventricular	32

2.12 Métodos Estatísticos	34
3 RESULTADOS	36
3.1 Dados Clínicos.....	36
3.2 Exames Laboratoriais	37
3.3 Cintilografia Pulmonar Ventilação Perfusão.....	38
3.4 Ecocardiografia	39
3.4.1 Medidas Ecocardiográficas Estruturais.....	39
3.4.2 Medidas Ecocardiográficas de Função Sistólica, Débito Cardíaco e Pressão Arterial Pulmonar	39
3.4.3 Medidas do <i>Doppler</i> Convencional e <i>Doppler</i> Tecidual	40
3.4.4 Medidas de <i>Strain</i> Derivadas do <i>Speckle Tracking</i>	42
3.4.5 Medidas Rotacionais Derivadas do <i>Speckle Tracking</i>	42
3.5 Análise Univariada	43
3.5.1 <i>Twist</i> Ventricular Esquerdo e Variáveis Estudadas.....	43
3.6 Variabilidade Intraobservador e Interobservador	46
4 DISCUSSÃO.....	49
4.1 Dados Clínicos.....	50
4.2 Exames Laboratoriais	52
4.3 Cintilografia Pulmonar Ventilação Perfusão.....	54
4.4 Medidas Ecocardiográficas Estruturais.....	55
4.5 Função Sistólica, Débito Cardíaco e Pressão Arterial Pulmonar	56
4.6 <i>Doppler</i> Tecidual.....	59
4.7 <i>Strain</i> Bidimensional	60
4.8 <i>Twist</i> Ventricular Esquerdo	62
4.9 Análise Univariada	64
4.9.1 <i>Twist</i> Ventricular Esquerdo e Variáveis Estudadas.....	64
4.10 Fatores Possivelmente Interferentes na Mensuração do <i>Twist</i> Ventricular.....	65
4.11 Limitações do Estudo.....	66
4.12 Implicações Clínicas	67
5 CONCLUSÃO.....	70
6 ANEXOS.....	72
ANEXO A - Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa	72
ANEXO B - Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMEMA.....	75

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	76
ANEXO D – Questionário de Avaliação Clínica	79
ANEXO E – Avaliação da Cintilografia Pulmonar	80
ANEXO F – Avaliação Laboratorial.....	81
ANEXO G – Avaliação Ecocardiográfica	82
7 REFERÊNCIAS	86

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio Esquerdo
AF	Anemia Falciforme
AVEi	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
DF	Doença Falciforme
FAMEMA	Faculdade de Medicina de Marília
HbS	Hemoglobina S
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
LDH	Lactato Desidrogenase
LEHR	<i>Low-Energy Hight-Resolution</i>
NT pró BNP	Porção N - terminal do peptídeo natriurético do tipo B
PAD	Pressão Média do Átrio Direito
PNADF	Política de Atenção à Doença Falciforme
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SS	Genótipo Homozigótico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo
VCI	Veia Cava Inferior
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
±	maios ou menos
°	graus
μL	microlitro
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
dL	decilitro
g	grama
g/dL	grama por decilitro
g/m ²	grama por metro quadrado
Hz	hertz
m	metro
m/s	metro por segundo
m ²	metro quadrado
mcg	micrograma
mg/dL	miligrama por decilitro
MHz	MegaHertz
ml	mililitro
mm	milímetro
mm ³	milímetro cúbico
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
ng	nanograma
ng/dL	nanograma por decilitro
pg	picograma
pg/ml	picograma por mililitro
s	segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Índice de <i>El-Hazmi's</i> modificado.....	22
Tabela 2 -	Valores de referência para a estimativa da pressão em átrio direito.	28
Tabela 3 -	Comparação das características demográficas e antropométricas dos pacientes e controles.....	36
Tabela 4 -	Resultados dos exames laboratoriais.	38
Tabela 5 -	Comparação das medidas ecocardiográficas estruturais.	39
Tabela 6 -	Comparação entre medidas de função sistólica, débito cardíaco e pressão arterial pulmonar.....	40
Tabela 7 -	Comparação entre as medidas derivadas do <i>Doppler</i> convencional e <i>Doppler</i> tecidual.	41
Tabela 8 -	Comparação da função sistólica biventricular entre pacientes e controles utilizando o <i>strain</i> bidimensional.	42
Tabela 9 -	Comparação dos parâmetros rotacionais derivados do <i>speckle tracking</i> bidimensional entre pacientes e controles.	42
Tabela 10 -	Variabilidade intraobservador e interobservador.	47
Tabela 11 -	Comparação dos resultados laboratoriais com estudos multicêntricos.....	53

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Imagem esquemática demonstrando que um conjunto de *pixels* forma os *speckles* em uma imagem ecográfica bidimensional (A). Os *speckles* constituem uma identidade acústica (B). Observam-se as marcas acústicas subendocárdicas e subepicárdicas nos diferentes segmentos da parede ventricular (C).....9
- Figura 2 -** Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras miocárdicas em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B). 10
- Figura 3 -** Representação do *twist* ventricular determinado pela diferença rotacional angular entre base e ápex. 11
- Figura 4 -** Normograma de Altman.....19
- Figura 5 -** Fluxograma do Estudo.....21
- Figura 6 -** Exame de cintilografia pulmonar ventilação perfusão de participante do estudo, evidenciando sinais de vasoclusão em área focal no segmento basal à direita. 23
- Figura 7 -** Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte apical de quatro câmaras para análise da deformação longitudinal do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil longitudinal preservada em cada um dos segmentos (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C) e aumento do *strain* longitudinal em direção ao ápex (D).....30
- Figura 8 -** Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade radial do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil radial preservada em cada um dos segmentos em eixo curto do VE no nível dos músculos papilares (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C) e diminuição do *strain* radial em direção ao ápex (D). 31

Figura 9 -	Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade circunferencial no nível dos músculos papilares do VE em participante do estudo (A). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (B) e aumento do <i>strain</i> circunferencial em direção ao ápex (C).	32
Figura 10 -	Curva de <i>twist</i> ventricular obtida a partir da rotação das regiões basal (horária, com sinal negativo) e apical (anti-horária, com sinal positivo). O <i>twist</i> resulta da diferença angular entre essas rotações. <i>Apex rotation</i> : rotação apical (azul), <i>Base rotation</i> : rotação basal (rosa), <i>Rotation</i> : <i>twist</i> ventricular (branca). Fonte: Monte I ⁶⁴	33
Figura 11 -	Histograma representando a gravidade clínica dos pacientes.	37
Figura 12 -	Correlação entre <i>twist</i> ventricular esquerdo e índice de gravidade clínico.	44
Figura 13 -	Correlação entre <i>twist</i> ventricular esquerdo e relação E/E' médio	45
Figura 14 -	Correlação entre <i>twist</i> ventricular esquerdo e índice do volume final do ventrículo esquerdo (IVDFVE).	45
Figura 15 -	Correlação entre <i>twist</i> ventricular esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP).	46

RESUMO

Braga JCMS. *Avaliação da função sistólica biventricular pelo speckle tracking em pacientes com anemia falciforme* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada à Universidade de São Paulo, 2014.

Introdução: A doença falciforme (DF) é a afecção hematológica hereditária de maior prevalência no mundo, sendo que a anemia falciforme (AF) é a forma mais grave com elevada morbidade e mortalidade. Alterações cardíacas são reconhecidamente associadas à AF, como aumento cavitário, hipertensão arterial pulmonar e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. No entanto, ainda não existe consenso quanto à função sistólica ventricular nesses pacientes. O objetivo deste estudo foi o de investigar a função ventricular de pacientes com anemia falciforme utilizando o *strain* e o *twist* ventricular obtidos pelo *speckle tracking* bidimensional, e reconhecer os indivíduos sob maior risco cardiovascular, em que a instituição precoce de tratamento específico poderá beneficiar essa população. **Métodos:** Foram recrutados 40 pacientes com anemia falciforme ($23,5 \pm 9,3$ anos; 24 homens) e 40 controles saudáveis pareados por sexo e idade, submetidos à entrevista estruturada, ecocardiograma transtorácico, cintilografia pulmonar ventilação perfusão e coleta de amostras de sangue. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação ecocardiográfica convencional padrão e subsequente avaliação *offline* do *strain* sistólico biventricular e estudo rotacional do ventrículo esquerdo utilizando *speckle-tracking* ecocardiográfico. **Resultados:** Os pacientes com AF apresentaram volume do VE indexado, massa do VE indexado, pressão arterial pulmonar e E/E' médio superiores aos controles. As medidas de FE do VE, excursão sistólica do plano da tricúspide (TAPSE), *Strain* Global do VE (longitudinal, circunferencial, radial) e *Strain* Global do VD (longitudinal) não evidenciaram diferenças entre os grupos. *Twist* VE se mostrou reduzido em comparação aos controles ($7,4 \pm 1,2^\circ$ vs $10,7 \pm 1,8^\circ$, $P < 0,0001$) e Tempo de pico de rotação apical prolongado ($366,7 \pm 26,1\text{ms}$ vs $344,6 \pm 11,7\text{ms}$, $P < 0,0001$). Algumas variáveis se mostraram fortemente relacionadas ao *twist* VE, como índice de gravidade clínico ($\text{Rho} = -0,97$, $Z \text{ value} = -6,05$, $P < 0,0001$), relação E/E' médio ($r = 0,94$, $F \text{ valor} = 156,9$, $p < 0,0001$), IVDFVE (índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo) ($r = 0,81$ e $p < 0,0001$) e pressão sistólica arterial pulmonar ($r = 0,72$ e $p < 0,0001$). **Conclusões:** Os resultados deste trabalho indicam que o *twist* ventricular esquerdo derivado do *speckle tracking* bidimensional encontra-se alterado em pacientes com anemia falciforme e função sistólica ventricular preservada, avaliada pela metodologia convencional, e existe forte correlação entre o *twist* ventricular esquerdo e o índice clínico de gravidade, relação E/E', índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar.

Descritores: Anemia falciforme, Disfunção ventricular esquerda/diagnóstico, Ecocardiografia/métodos, *Speckle-tracking* bidimensional, *Twist* ventricular esquerdo.

ABSTRACT

Braga JCMS. *Evaluation of biventricular systolic function by speckle tracking in patients with Homozygous Sick Cell Anemia* [Thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia [Dante Pazzanese Institute of Cardiology], University of São Paulo Associate Entity; 2014.

Background: Sick cell disease (SCD) is the most prevalent hematological condition in the world, with sickle cell anemia (SCA) being its most serious form, displaying a high level of morbidity and mortality. Cardiac changes are known to be associated with SCA, including an increase in cardiac chamber size, pulmonary hypertension and left ventricle diastolic dysfunction. However, there is still no consensus regarding the ventricular systolic function in these patients. The purpose of this study is to investigate the ventricular function of patients with sickle cell anemia utilizing the strain and ventricular twist, obtained by two-dimensional speckle tracking, as well as to identify individuals with higher cardiovascular risk, in which early application of specific treatment could benefit this group of people. **Methods:** 40 patients were recruited with sickle cell anemia (ages 23.5 ± 9.3 years; 24 males) and 40 healthy control individuals paired by gender and age, submitted to structured interviews, transthoracic echocardiogram, pulmonary scintigraphy and collection of blood samples. All individuals were submitted to a standard echocardiographic evaluation and subsequent off line evaluation of the biventricular systolic strain and rotational study of the left ventricle using echocardiographic speckle-tracking. **Results:** Patients with SCA presented LV volume indices, LV mass Indices, pulmonary arterial pressure and E/ E' ratios statistically higher than the control individuals. Measurements of Ejection Fraction (EF) of the left ventricle, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), Overall LV Strain (Longitudinal, Circumferential, and Radial) and Overall RV Strain (Longitudinal) did not present differences between the groups. LV twist was significantly lower in relation to the control group ($7,4 \pm 1,2^\circ$ vs $10,7 \pm 1,8^\circ$, $P < 0,0001$) and prolonged time to peak apical rotation ($366.7 \pm 26.1\text{ms}$ vs $344.6 \pm 11.7\text{ms}$, $P < 0.0001$). In addition, some variables showed themselves to be strongly related to LV twist such as the clinical severity index ($\text{Rho} = -0.97$, $Z \text{ value} = -6.05$, $P < 0.0001$), E/E' Ratio ($r = 0.94$, $F \text{ value} = 156.9$ e $p < 0.0001$), left ventricle end diastolic volume index (LVEDV index) ($r = 0,81$, $p < 0,0001$) and pulmonary systolic arterial pressure ($r = 0.72$ e $p < 0.0001$). **Conclusions:** The results of this study indicate that the left ventricular twist derived from two-dimensional speckle tracking is altered in patients with sickle cell anemia and a preserved ventricular systolic function, evaluated using conventional methodology and that there is a strong correlation between left ventricular twist and the clinical severity index, E/E' ratio, left ventricle end diastolic volume index and the pulmonary systolic arterial pressure.

Descriptors: Sick cell anemia; Left ventricular dysfunction/diagnosis; Echocardiography/methods; Bidimensional speckle-tracking; Left ventricular twist.

1 INTRODUÇÃO

---

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a afecção hematológica hereditária de maior prevalência no mundo, acometendo cerca de 5 milhões de pessoas¹. 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 físicoquímica na molécula da hemoglobina².

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 D (SD), Hb C (SC), e as interações com talassemias ($S\beta^0$, $S\beta^+$ e $S\alpha$). O traço falciforme, a heterozigose para HbS, não é considerado doença³.

A anemia falciforme (AF) é a forma mais grave, enquanto a hemoglobinopatia SC e a $S\beta^+$ talassemia são condições, que, apesar de significativa morbidade, têm manifestações clínicas mais brandas⁴.

A AF apresentava maior prevalência nos países da África Equatorial, entretanto, em decorrência da intensa miscigenação entre os povos, essa doença, atualmente, atinge os diversos continentes e muitas raças³.

No Brasil, estima-se que 4% da população tenham o traço falciforme (heterozigose simples) e que de 25.000 a 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (doença falciforme)^{5,6}. O reconhecimento de que a

DF é prevalente no Brasil foi determinante para a instituição da Política de Atenção à Doença Falciforme (PNADF) do Ministério da Saúde em 2005⁷.

A doença se caracteriza pela formação de hemoglobina S (HbS), a partir de cadeias mutantes, com forte tendência à polimerização ou gelificação, provocando a mudança da hemácia para a forma de foice, e alterando a membrana eritrocitária e a reologia dos glóbulos vermelhos⁸.

Desse modo, as hemácias tornam-se mais densas (afoiçamento) e perdem a flexibilidade necessária à passagem pela microcirculação, além de apresentarem maior predisposição a aderirem ao endotélio vascular, promovendo a ocorrência de hemólise acentuada e oclusão da microvasculatura⁹⁻¹².

Esse estado de destruição celular intensa e constante é responsável por um processo de disfunção endotelial, proliferação vascular, estresse oxidativo e inflamatório, fazendo da AF uma enfermidade multissistêmica, caracterizada por lesão isquêmica tecidual crônica e difusa¹³. Tais fatores patogênicos são considerados determinantes na qualidade e expectativa de vida dessa população¹⁴.

As alterações cardíacas encontradas na AF têm sido atribuídas a reações adaptativas ao estado anêmico crônico e às lesões do sistema cardiovascular especificamente associadas à doença falciforme.

O regime de anemia crônica leva a adaptações que mantêm a oferta adequada de oxigênio aos tecidos em função de mecanismos hemodinâmicos e não hemodinâmicos. Os mecanismos não hemodinâmicos atuam pelo estímulo à eritropoese, enquanto os hemodinâmicos agem por

meio da redução da pós-carga, aumento da pré-carga e incremento do desempenho da função ventricular esquerda¹⁵.

A redução da pós-carga é mediada pela diminuição da resistência vascular sistêmica, consequência direta da redução da viscosidade sanguínea (menor número de corpúsculos eritrocitários) e da dilatação arterial (fatores vasoativos, como bradicinina, adenosina e óxido nítrico)¹⁶. O aumento da pré-carga é resultado da ativação do sistema humoral (retenção de sal e água), associado à vasodilatação do leito arteriolar, que permite maior fluxo sanguíneo para o segmento venoso da circulação sistêmica, acarretando maior retorno venoso para as cavidades cardíacas.

A redução da pós-carga e o aumento da pré-carga ventricular, em conjunto com maior estímulo inotrópico e cronotrópico advindos da maior atividade simpática reflexa, justificam o incremento da função ventricular esquerda e o estado de alto débito cardíaco.

No entanto, as recorrentes lesões do tipo oclusão-reperfusão ao miocárdio pelos episódios de falcização e estado inflamatório sistêmico também podem estar implicados nos achados cardiológicos da doença.

Estudos anátomo-patológicos do coração demonstraram a presença de vacuolização e fragmentação de fibras miocárdicas, edema interfibrilar, degeneração eosinofílica, infiltrado intersticial linfocitário, fibrose interfibrilar, necrose focal, trombos de hemácias afoiçadas e espessamento parietal em arteríolas, tendo sido proposta a existência de uma cardiomiopatia falcêmica^{17,18}. A hemossiderose cardíaca é rara na anemia falciforme (contrariamente às síndromes talassêmicas) e a hipertensão arterial

pulmonar é frequente pela ocorrência de tromboembolismo pulmonar crônico e outros fatores possivelmente envolvidos^{19,20}.

Diversos pesquisadores confirmaram as alterações patológicas encontradas no miocárdio dessa população, contudo, verificaram-se reserva de fluxo coronariano preservado e ausência de lesões ateroscleróticas significativas²¹⁻²⁴.

Outro aspecto a se considerar é o efeito da pré-carga na *performance* de ejeção ventricular, sumarizado pela curva de Frank-Starling, de tal modo que o aumento do volume final diastólico resulta em incremento da fração de ejeção²⁵.

O clássico modelo de Frank-Starling não se mantém indefinidamente ao longo do tempo. Observa-se que, em determinado momento, o aumento excessivo do volume diastólico final passa a prejudicar o desempenho ventricular, inicialmente com fração de ejeção conservada à custa de elevadas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e, posteriormente, com redução do débito sistólico²⁶.

Certamente, não se pode atribuir à casualidade o fato de que a primeira descrição da AF tenha sido realizada pelo cardiologista James Herrick, em 1910, descrevendo o caso de um homem negro, de 20 anos, com quadro de dispneia, cardiomegalia, cujo exame de sangue periférico demonstrou hemácias em foice²⁷.

Nestes últimos cem anos, muitas dúvidas foram esclarecidas com a evolução e a sofisticação da medicina diagnóstica, todavia, restam questões que permanecem sem elucidação.

Desde os primeiros estudos com a utilização da ecocardiografia, já se havia determinado a existência de aumento cavitário do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) (Lewis *et al.*, 1991; Kilick *et al.*, 1993)^{28,29}. Da mesma forma, já se havia definido um aumento do índice de massa ventricular esquerda para, aproximadamente, o dobro do esperado (Varat *et al.*, 1972; Grossman *et al.*, 1975)^{30,31}.

Essas alterações estruturais, possivelmente relacionadas à sobrecarga volumétrica, revelaram padrão de acometimento progressivo, sendo mais exuberantes em grupos etários mais avançados³²⁻³⁴.

A hipertensão pulmonar apresenta elevada relevância em relação à morbimortalidade na anemia falciforme. A fisiopatologia não está inteiramente esclarecida, uma vez que alguns fatores, como hiperfluxo pulmonar, episódios recorrentes de tromboembolismo e redução da enzima óxido nítrico sintase podem estar envolvidos no processo.

Os trabalhos iniciais que avaliaram pressão arterial pulmonar em pacientes com AF chamaram a atenção para a falta de caracterização clínica e hemodinâmica dos pacientes³⁵. Nos anos 90, Sutton (1994)³⁶ evidenciou que a hipertensão pulmonar era um achado frequente e apresentava boa acurácia mensurada pelo *Doppler*, sendo associada à maior mortalidade. Mais recentemente, Voskaridou *et al.* (2007)³⁷ demonstraram a relação de hipertensão pulmonar com níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral (BNP), ao passo que Kato (2006)³⁸ relacionou a hipertensão pulmonar com alterações clínicas relevantes.

Em relação à avaliação da função diastólica ventricular, os estudos iniciais utilizaram o *Doppler* convencional, que revelavam resultados incoerentes e duvidosos, possivelmente por essa técnica sofrer influência do aumento da pré-carga, fato que pode subestimar a disfunção existente nesses doentes³⁹.

Com o objetivo de detectar discretas mudanças nas pressões de enchimento e caracterizar a função diastólica ventricular dessa população, tem sido empregada a técnica de *Doppler* tecidual, indicando boa sensibilidade^{40,41}.

O desenvolvimento do *Doppler* tecidual permitiu reconhecer a relação E/E' (relação entre o pico da velocidade diastólica inicial do ventrículo esquerdo e a velocidade da onda diastólica inicial do anel mitral), que resultou em maior acurácia na avaliação das pressões de enchimento ventriculares, possibilitando a constatação de disfunção diastólica em crianças e adultos, sendo esta implicada como fator de risco independente para morte nessa população (Kasner, 2007)⁴².

Outros trabalhos destacaram a prevalência de disfunção diastólica ao redor de 18% na doença falciforme, sendo relacionada a fatores como aumento da idade, massa cardíaca, hipertensão pulmonar, nível de creatinina e redução da concentração de hemoglobina (Sachdev *et al.*, 2007 e 2011; Gordeuk 2008)⁴³⁻⁴⁵.

Entretanto, o *Doppler* tecidual e as técnicas que dele derivam, como o *tissue tracking* e o *tissue synchronization imaging*, apresentam algumas limitações para avaliação da função sistólica: a dependência do ângulo de

incidência do feixe de ultrassom (impossibilita a avaliação de determinados segmentos miocárdicos), interferência de ruído (dificulta a análise das imagens) e significativa variabilidade inter e intraobservador⁴⁶⁻⁵⁰.

Portanto, até o presente momento, parece não haver ainda posição consensual quanto à função sistólica biventricular nesses pacientes.

Desde os estudos de Denenberg (1983)⁵¹, considerou-se, pela primeira vez, que os parâmetros ecocardiográficos convencionais, por sofrerem grande influência das alterações da pré e da pós-carga, poderiam não ser tecnicamente adequados para avaliar a função sistólica ventricular desse grupo específico de indivíduos.

A partir desse momento, fez-se evidente a necessidade de se adotar um instrumento capaz de avaliar a contratilidade do miocárdio ventricular (propriedade intrínseca da fibra cardíaca), de modo independente das condições de carga (pré-carga e pós-carga).

Métodos recentes para avaliação de contratilidade miocárdica foram incorporados à ecocardiografia, com o intuito de avaliar a função ventricular, independentemente das condições de enchimento ou geometria ventricular. Estes determinam, entre outros aspectos, o grau de deformidade miocárdica, permitindo, assim, identificar discretas anormalidades da contratilidade ventricular, até então, imperceptíveis às técnicas ecocardiográficas convencionais.

Um recurso metodológico recentemente introduzido na ecocardiografia é o *speckle tracking*, que, literalmente, significa rastreamento de pontos intramiocárdicos brilhantes (*speckles*), sendo possível acompanhá-los

durante o ciclo cardíaco, pois preservam as suas características, como demonstrado na Figura 1. Permitem a obtenção de todas as medidas a partir do modo bidimensional, antes realizadas pela técnica do *Doppler*, eliminando as limitações descritas acima. Desse modo, é possível comparar, quadro a quadro, a posição de cada *speckle* (marca acústica) formado pela reflexão natural do ultrassom com as diversas interfaces do miocárdio, e analisar a deformidade do músculo em duas dimensões, e não apenas em uma, como ocorre com o *Doppler*⁵²⁻⁵⁴.

FONTE: Del Castillo⁵⁵.

Figura 1 - Imagem esquemática demonstrando que um conjunto de *pixels* forma os *speckles* em uma imagem ecográfica bidimensional (A). Os *speckles* constituem uma identidade acústica (B). Observam-se as marcas acústicas subendocárdicas e subepicárdicas nos diferentes segmentos da parede ventricular (C).

Evidências anátomo-fisiológicas recentes têm mostrado que a deformação cardíaca é um processo complexo, caracterizado por contração helicoidal que confere máxima eficiência mecânica ao músculo cardíaco. Essa contração, por torção, deve-se ao deslizamento das camadas miocárdicas, associada à conformação em espiral da banda muscular,

ancorada nos anéis pulmonar e aórtico. Isso acaba por ocasionar, na região apical, constrição da referida banda, evidenciado na Figura 2.

A combinação desses movimentos pode ser estudada pela ecocardiografia bidimensional com a técnica de *speckle tracking*, analisando-se a deformidade do ventrículo esquerdo nos três planos ortogonais (longitudinal, circunferencial e radial), e as rotações basal e apical⁵⁶⁻⁵⁹.

FONTE: Biswas *et al.*⁶⁰.

Figura 2 – Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras miocárdicas em feixe muscular único (A) e a despolarição sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B).

Como resultado da composição de forças, durante a sístole ventricular, a região basal roda em sentido horário e a apical, em sentido anti-horário. A diferença angular entre essas rotações denomina-se *twist* e se mede em graus (Figura 3).

FONTE: Biswas et al.⁶⁰.

Figura 3 – Representação do *twist* ventricular determinado pela diferença rotacional angular entre base e ápex.

A análise do *twist* ventricular tem-se mostrado um importante parâmetro para a identificação precoce das alterações da contratilidade miocárdica, relacionando-se tanto à função sistólica quanto à diastólica⁶¹.

Portanto, as técnicas de *strain* e *twist* ventricular derivadas do *speckle tracking* bidimensional têm sido utilizadas em serviços de referência em todo o mundo, provando ser altamente reprodutíveis e confiáveis^{61,62}.

A possibilidade de se empregar uma nova tecnologia baseada na avaliação da deformação miocárdica e a necessidade de se determinar a existência de um processo miocardiopático primário especificamente associado à patogênese da anemia falciforme – ou se a própria dilatação cavitária, imposta por estado anêmico crônico, poderia deteriorar o tecido miocárdico e, conseqüentemente, ser capaz de alterar a função ventricular, imperceptíveis à investigação ecocardiográfica convencional – motivaram a execução do presente estudo.

Em janeiro de 2011, quando se deu o início do estudo, não havia nenhum trabalho na literatura avaliando a função ventricular de pacientes portadores de anemia falciforme adotando a metodologia de *strain* por meio do *speckle tracking* bidimensional.

Em maio de 2012, Blanc *et al.*⁶³ publicaram um primeiro trabalho com 57 participantes com fração de ejeção preservada, sendo 29 pacientes com doença falciforme (SS, SC, S β ⁺, S β ⁰), crianças com idade entre 4 a 13 anos. Apontaram redução significativa do *strain* longitudinal global do ventrículo direito na população investigada. Não aplicaram medidas rotacionais derivadas do *speckle tracking*, como *twist* ventricular esquerdo.

Em 2012, Ahmad *et al.*⁶⁴ conduziram um estudo com 56 participantes com fração de ejeção preservada, sendo 28 pacientes com doença falciforme e apenas 23 especificamente com AF (genótipo SS), usando medidas de *strain* derivadas do *speckle tracking* tridimensional. Contrariamente à investigação prévia, não identificaram alterações de função sistólica ventricular em sua casuística, observando ainda melhor desempenho contrátil no *strain* longitudinal global do VE do grupo falciforme, comparado ao grupo-controle. A análise do *twist* ventricular esquerdo não revelou diferenças entre os grupos.

No mesmo ano, Monte *et al.* (2012)⁶⁵ publicaram um estudo com 54 participantes com fração de ejeção preservada, sendo 27 pacientes com beta talassemia *major*, com grupo-controle, pareados por sexo e idade. A comparação do *strain* bidimensional (longitudinal, radial e circunferencial)

não revelou diferenças ao grupo-controle. Entretanto, o estudo indicou redução significativa do *twist* ventricular esquerdo nos pacientes estudados.

Apesar da evidente manifestação cardiológica, são escassos os estudos clínicos que investiguem o impacto do tratamento específico nesse grupo de indivíduos. Lima *et al.* (2008)⁶⁶ conduziram um estudo com reduzido tamanho amostral que demonstrou a prevenção do remodelamento cardíaco com administração de enalapril para pacientes selecionados com DF.

O presente estudo é pioneiro na investigação da função ventricular em portadores de anemia falciforme, adotando o *strain*, por meio do *speckle tracking* bidimensional, e abordando pacientes exclusivamente com doença homozigótica com idade superior a 14 anos.

Deve-se destacar que a disfunção sistólica ventricular é um importante preditor de eventos clínicos para uma extensa gama de doenças.

O ecocardiograma é, atualmente, o método mais empregado para avaliação da função sistólica ventricular, sendo esta a sua aplicação mais importante⁶⁷.

É incontestável a complexidade da patogênese das alterações miocárdicas e da possível participação de vários mecanismos não totalmente esclarecidos. Deve-se ressaltar, no entanto, a necessidade de elucidação a respeito da função sistólica ventricular desses pacientes, bem como o reconhecimento dos indivíduos sob maior risco, em que a instituição de tratamento específico poderá ter um papel benéfico em reduzir a morbimortalidade nessa população.

1.1 Hipótese

O emprego do *speckle tracking* em pacientes com anemia falciforme permite identificar os casos com alteração da contratilidade miocárdica imperceptível às técnicas ecocardiográficas convencionais.

Indivíduos com anemia falciforme podem apresentar alterações intrínsecas e incipientes do miocárdio ventricular que se correlacionam com marcadores clínico-laboratoriais.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Primário

Avaliar a função ventricular de pacientes com anemia falciforme, utilizando novas técnicas ecocardiográficas, como o *strain* e o *twist* ventricular obtidos pelo *speckle tracking* bidimensional.

1.2.2 Objetivo Secundário

Estabelecer marcadores clínico-laboratoriais para os resultados obtidos da contratilidade ventricular.

2 MÉTODOS

---

2 MÉTODOS

Esse estudo foi realizado no Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), como objeto de Tese de Pós-Graduação na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC (Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sob o número 4006, em 16 de novembro de 2010 (Anexo A), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Marília, sob o número 711/10, em 25 de outubro de 2010 (Anexo B).

2.1 Tipo do Estudo

Estudo tipo transversal, analítico, com grupo-controle, conduzido no Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), em parceria com o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

2.2 População de Estudo

Pacientes acompanhados, no ambulatório, de anemia falciforme do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília.

2.3 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Portador de anemia falciforme com genótipo homozigótico (SS) comprovado pela eletroforese de hemoglobina;
- Sem restrição ao sexo;
- Idade superior ou igual a 14 anos;
- Pessoas capazes de entendimento do protocolo de pesquisa, e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C). No caso de idade inferior a 18 anos, o termo também foi assinado por responsável legal.

2.4 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Internação hospitalar no momento da avaliação;
- Episódio de crise vaso-oclusiva nas últimas 4 semanas;
- Hemotransfusão nos últimos 3 meses;
- Cardiopatia estrutural;
- Condição sistêmica que pudesse afetar a função cardíaca, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tireoidopatias, insuficiência renal, insuficiência hepática;

- Arritmia complexa durante exame (fibrilação atrial, extrassístolias atriais e/ou ventriculares frequentes, taquicardias ventriculares e supraventriculares sustentadas);
- Uso de medicamento cardiotóxico;
- Imagem ecocardiográfica inadequada.

2.5 Estimativa do Tamanho da Amostra

O tamanho mínimo da amostra foi estimado por meio de comparação entre duas médias para amostras pareadas. Calculou-se a diferença padronizada que representa a razão entre a menor diferença clinicamente importante entre as médias dos grupos e o desvio-padrão das observações⁶⁸.

Diferença Padronizada = diferença alvo/desvio padrão

Para obter os dados necessários, fundamentou-se em publicações recentes com metodologia, população e objetivos semelhantes ao presente estudo. Utilizaram-se os trabalhos de Blanc (2012)⁶³ e Ahmad (2012)⁶⁴, que investigaram a função ventricular de pacientes com doença falciforme usando o *strain* bidimensional como aspecto de maior relevância.

Particularizando-se os valores de *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo dos trabalhos dos autores acima citados, obteve-se a razão da diferença entre as médias pelo desvio-padrão das diferenças entre as médias, com um valor de 1,13.

Empregando-se o normograma de Altman⁶⁹ (Figura 4), para uma diferença padronizada de 1,13 e com um poder de 80%, temos uma estimativa de amostra total de 24 indivíduos, sendo 12 em cada grupo.

Figura 4 - Normograma de Altman

Neste trabalho, participaram todos os pacientes regularmente acompanhados no ambulatório de anemia falciforme da Faculdade de Medicina de Marília, apreciando-se os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, totalizando 40 pacientes e 40 controles.

2.6 Delineamento do Estudo

Foram triados para a entrevista 48 pacientes, tendo sido excluídos 8, os quais não atendiam aos critérios de seleção pré-estabelecidos: dois pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica; um paciente portador de insuficiência mitral importante; um paciente com diagnóstico de diabetes *mellitus*; um paciente com idade inferior a 14 anos; e três pacientes com diagnóstico de doença falciforme não homozigótica.

A população de pacientes com anemia falciforme ficou definida com 40 participantes. Durante a entrevista, responderam questionário estruturado, e foram submetidos à avaliação antropométrica (altura e peso) e medidas de frequência cardíaca e pressão arterial. Imediatamente após, foram coletadas amostras de sangue e os pacientes seguiram para avaliação ecocardiográfica e de cintilografia pulmonar no mesmo dia.

Um paciente se recusou a submeter-se a exame de cintilografia pulmonar e uma paciente se encontrava gestante, no momento, tendo sido considerada não elegível para o procedimento, porém, não foi excluída do estudo.

A população de indivíduos-controle foi submetida à entrevista estruturada e idêntica avaliação antropométrica e de medidas de parâmetros clínicos para exclusão dos indivíduos não sadios. A população de controles final ficou pareada por sexo e idade à população de pacientes.

2.7 Fluxograma

Segue, abaixo, fluxograma do estudo, ilustrado na Figura 5.

Figura 5 – Fluxograma do Estudo

2.8 Dados Clínicos

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio de questionário estruturado (Anexo D), acompanhado da verificação do prontuário hospitalar de cada paciente, tendo permitido determinar o genótipo por meio da confirmação da eletroforese de hemoglobina, e classificar a gravidade clínica dos pacientes, pelo do índice de *El-Hazmi's* modificado (Tabela 1)⁷⁰.

Tabela 1 - Índice de *El-Hazmi's* modificado.

Achados clínicos	Escore
Hemoglobina (g/dL)	
>11	0
9-11	1
7-9	2
<7	3
Dor crônica(óssea,articulações,abdominal,cabeça)	1
Crise dolorosa(síndrome pé-mão,óssea,abdominal)	0-12x
Necrose asséptica(cabeça do fêmur, úmero)	1
Osteomielite	1
Úlcera maleolar perna	1
Priapismo	1
Pneumonia	1
Acidente Vascular Cerebral	1
Trombose Venosa Profunda	1
Transfusão sanguínea	0-12x
Hospitalização	0-12x

x = número por ano.

O índice de gravidade clínico adotado considera relevantes eventos da história natural da doença falciforme, como demonstrado na Tabela 1. Um escore ≤ 2 foi tomado como gravidade de grau discreto; 3-5 foi considerado como gravidade de grau moderado e ≥ 6 , importante.

2.9 Cintilografia Pulmonar

Os estudos cintilográficos de inalação e perfusão foram realizados em gama-câmara ADAC – *Single Head Genesys Epic*.

As imagens de inalação foram adquiridas após aspiração de 30 mCi de ácido pentético marcado com pertecnetato de sódio- ^{99m}Tc (DTPA- ^{99m}Tc) e as imagens de perfusão após a injeção venosa de 5 mCi de macroagregado de soro albumina humana, marcado com pertecnetato de sódio- ^{99m}Tc (MAA- ^{99m}Tc).

Foram adquiridas imagens estáticas nas projeções anterior, posterior, oblíquas e laterais do tórax, com matriz 256x256, e colimador de baixa energia e alta resolução (*LEHR*); e tomografias por emissão de fóton único (*SPECT*), com matriz de 128x128 e colimador *LEHR*, nas fases de inalação e de perfusão.

As imagens tomográficas foram reconstruídas por método de retroprojeção filtrada, com filtro *butterworth*, nos eixos axial, coronal e sagital (Anexo E).

Figura 6 – Exame de cintilografia pulmonar ventilação perfusão de participante do estudo, evidenciando sinais de vasoclusão em área focal no segmento basal à direita.

2.10 Exames Laboratoriais

Os pacientes apresentavam-se em jejum de 12 horas para a coleta de sangue venoso no Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília. Imediatamente após, eram encaminhados para a realização do ecocardiograma transtorácico e cintilografia pulmonar.

A análise laboratorial executada compreendeu as dosagens de hemoglobina, hematócrito, leucócitos totais, plaquetas, creatinina, proteína C reativa, reticulócitos, ferritina, ferro sérico, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, proteína total, globulina, albumina e porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT pró-BNP) (Anexo F).

2.11 Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado em aparelho Vivid7® (*GE Vingmed, System VII, Horton, Norway*), equipado com transdutor linear banda larga com frequência de 4-2 MHz, por um único ecocardiografista.

O exame ecocardiográfico seguiu as orientações de planos de corte e de imagem, publicadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷¹, assim como as recomendações quanto às medidas lineares, volumétricas do ventrículo esquerdo e as medidas convencionais das imagens ao *Doppler*.

Para aquisição das imagens bidimensionais com propósito de avaliação da deformidade e da rotação miocárdicas, foram realizadas pelas abordagens paraesternal e apical, utilizando-se os cortes de eixo menor

ventricular esquerdo (no nível da valva mitral, dos músculos papilares e ápex), os cortes apicais, de quatro câmaras, duas câmaras e três câmaras com taxa de enquadramento (*frame rate*) entre 50Hz e 70Hz, conforme recomendado pela Sociedade Americana, Europeia e Japonesa de Ecocardiografia⁷².

Por se tratar de uma técnica dependente da qualidade de imagem obtida, foi direcionada especial atenção neste propósito. Muitas imagens foram capturadas no decorrer do exame, com a finalidade de se adquirir aquelas com melhor resolução espacial.

As imagens de pacientes e controles foram adquiridas na forma de cliques digitais e armazenadas em DVDs. Posteriormente, as medidas foram realizadas em estação de trabalho tendo sido utilizado o programa *EchoPAC PC version 6.01® (GE Vingmed Ultrasound)*, usando-se uma média de três ciclos consecutivos por um examinador experiente.

O programa é provido de um sistema semiautomático de delineamento miocárdico, com demarcação manual da borda endocárdica e o limite epicárdico e ajustamento da região de interesse. Dentro da região de interesse, os pontilhados miocárdicos (*speckles*) foram detectados e rastreados automaticamente quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco. Uma avaliação automática do padrão do seguimento dos *speckles* foi fornecida pelo programa, podendo ser aceita ou não. No caso de não serem aprovadas, ajustes eram possíveis para propiciar um seguimento mais acurado. Esta análise foi realizada segmento a segmento, e as curvas geradas eram codificadas por cores.

O *echoPAC* mapeia e divide o VE em 18 segmentos, sendo esta caracterização baseada, porém não idêntica, à preconizada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, que divide em 17 segmentos. Os segmentos apicais septal e lateral, por este programa, são divididos em anterior e inferior.

Um primeiro examinador procedeu à análise das imagens ecocardiográficas na estação de trabalho, desconhecendo o indivíduo avaliado. Após dois meses, o mesmo examinador avaliou novamente as imagens sem o conhecimento dos resultados iniciais, para se determinar variabilidade intraobservador. Na mesma ocasião, um segundo examinador, “cego” para os resultados do primeiro examinador, realizou a análise, estabelecendo a variabilidade interobservador (Anexo G).

2.11.1 Medidas Ecocardiográficas Estruturais

Os parâmetros ecocardiográficos medidos pelo modo M e bidimensional foram: diâmetro diastólico e diâmetro sistólico do VE, volumes diastólico e sistólico finais do VE (valores absolutos e corrigidos pela superfície corporal), espessura diastólica do septo e da parede posterior do VE, e índice do volume do átrio esquerdo.

Para o cálculo da massa ventricular, foi adotada a fórmula recomendada pela sociedade Americana de Cardiologia, corrigida pela Convenção de Penn⁷³: $\text{Massa VE(g)} = [(\text{DDVE} + \text{S} + \text{PP})^3 - (\text{DDVE})^3] \times 1,04$

$\times 0,8 + 0,6$; para se obter o índice de massa do ventrículo esquerdo (g/m^2), é necessário corrigir o valor da massa (g) pela superfície corpórea (m^2).

A excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) foi utilizada como método de mensuração da função sistólica do ventrículo direito. Obtido pelo posicionamento do cursor do modo M no anel tricúspide e medida da movimentação longitudinal do anel no pico da sístole.

A fração de ejeção do VE foi estimada pelo método biplanar de Simpson, com aquisição em quatro e duas câmaras.

2.11.2 *Doppler* Convencional

Pelo *Doppler* convencional, foi medida a velocidade de pico do enchimento rápido do ventrículo esquerdo (onda “E”) e as integrais de velocidade da via de saída do ventrículo esquerdo e da via de saída do ventrículo direito, como medidas indiretas de fluxo sistêmico e pulmonar, respectivamente.

Para estimativa da pressão sistólica em artéria pulmonar, foi medida a diferença de pressão entre o átrio e o ventrículo direitos por meio da regurgitação tricúspide, empregando-se o *Doppler* contínuo. Para observar a pressão média do átrio direito (PAD), foi avaliado o diâmetro e a variação respiratória espontânea da veia cava inferior (VCI), por meio do plano subcostal (Tabela 2)⁷⁴.

Tabela 2 – Valores de referência para a estimativa da pressão em átrio direito.

PAD estimada	Mudança respiratória VCI	Diâmetro VCI
5 mmHg	Colabamento total	< 1,5 cm
10 mmHg	Colabamento >50%	1,6 a 2,5cm
15 mmHg	Colabamento <50%	1,6 a 2,5cm
20 mmHg	Colabamento <50%	>2,5cm
>20 mmHg	Sem mudança	> 2,5cm + veias hepáticas dilatadas

2.11.3 *Doppler Tecidual*

A avaliação do Doppler tecidual foi adquirida pela mensuração das velocidades no anel mitral em seus segmentos septal e lateral. As velocidades máximas do deslocamento miocárdio durante a sístole (S'), no início (E') e no final da diástole (A') foram determinadas utilizando-se as medidas obtidas pelo recurso do processamento das imagens bidimensionais com informações agregadas das velocidades dos tecidos.

Análise diastólica não foi prioridade neste estudo, contudo, foi calculada a relação entre as ondas E do fluxo mitral e a onda E' do anel mitral septal e lateral, como correlata não invasiva da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, da função diastólica do ventrículo esquerdo. Calculou-se o valor dessa relação utilizando cada um desses componentes e um valor médio (E/E' médio), considerando os respectivos valores septal e lateral.

2.11.4 *Strain* Longitudinal

Pelas posições apicais de quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras, foram obtidos os valores máximos do *strain* sistólico (componente *strain* longitudinal) em cada um dos 18 segmentos miocárdicos do VE em três níveis (basal, médio e apical). Foi calculado o *strain* global da deformação longitudinal para as posições de três câmaras, quatro câmaras e duas câmaras. E, desse modo, obtivemos o *strain* global longitudinal pela média aritmética.

Para avaliação do ventrículo direito, adotou-se a posição apical de quatro câmaras, tendo sido avaliados três segmentos da respectiva parede lateral (parede livre), em três níveis (basal, médio, apical), obtendo-se os valores de *strain* para cada segmento e o valor de *strain* longitudinal global.

O *strain* longitudinal mede a deformação no sentido base-ápex da cavidade ventricular, ou seja, o encurtamento da câmara. Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é menor do que o comprimento inicial (diastólico), a porcentagem da deformação é negativa.

Figura 7 – Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte apical de quatro câmaras para análise da deformação longitudinal do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil longitudinal preservada em cada um dos segmentos (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C) e aumento do *strain* longitudinal em direção ao ápex (D).

2.11.5 *Strain* Radial

Pela abordagem paraesternal transversal, no nível da valva mitral, músculo papilares e ápex, foram analisados os 18 segmentos em três níveis (basal, médio, apical), obtendo-se o valor do *strain* radial global.

O *strain* radial avalia o espessamento das paredes ventriculares, sendo aferido pelo eixo curto do ventrículo esquerdo e, como a espessura final (sistólica) é maior do que a espessura inicial (diastólica), a porcentagem da deformação é positiva.

Figura 8 - Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade radial do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil radial preservada em cada um dos segmentos em eixo curto do VE no nível dos músculos papilares (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C) e diminuição do *strain* radial em direção ao ápex (D).

2.11.6 *Strain* Circunferencial

Pela abordagem paraesternal transversal, no nível da valva mitral, músculo papilares e ápex, foram obtidos e analisados os 18 segmentos em três níveis (basal, médio, apical), obtendo-se o valor do *strain* circunferencial global.

O *strain* circunferencial é obtido pelo eixo menor da cavidade ventricular e mede a variação da circunferência. Como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, a porcentagem da deformação é negativa.

Figura 9 - Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade circunferencial no nível dos músculos papilares do VE em participante do estudo (A). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (B) e aumento do *strain* circunferencial em direção ao ápex (C).

2.11.7 Twist Ventricular

O *twist* ventricular foi obtido a partir da mensuração das rotações nas regiões basal e apical do ventrículo esquerdo. É definido como a medida da diferença angular entre a rotação horária na região basal (medida em eixo curto ao nível da valva mitral) e anti-horária na região apical (medida em eixo curto no ápice).

As rotações, em sentido horário, são consideradas, por convenção, negativas, enquanto as rotações em sentido anti-horário, positivas.

Figura 10 – Curva de *twist* ventricular obtida a partir da rotação das regiões basal (horária, com sinal negativo) e apical (anti-horária, com sinal positivo). O *twist* resulta da diferença angular entre essas rotações. *Apex rotation*: rotação apical (azul), *Base rotation*: rotação basal (rosa), *Rotation*: *twist* ventricular (branca). Fonte: Monte I⁶⁴.

O *twist* do VE foi calculado pela fórmula ($VE_{twi} = VE_{rot} \text{ apical} - VE_{rot} \text{ basal}$), como o valor da rotação apical é positivo e da rotação basal é negativo, para indivíduos normais, obtém-se uma curva positiva. Estas informações encontram-se ilustradas pela Figura 10. Foi também mensurado o tempo de pico de rotação apical.

Por fim, por se tratar de uma técnica extremamente dependente da qualidade da imagem adquirida, considerando que as imagens de rotação apical devem ser obtidas em eixo curto, em posições mais inferiores, foi aplicado especial empenho para manter a cavidade ventricular com conformação mais circular possível, sendo que o lúmen do VE praticamente se fecha no final da sístole⁵⁹.

2.12 Métodos Estatísticos

As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão. As distribuições das variáveis nominais foram expressas em seus valores absolutos, assim como frequências e/ou porcentagens.

Os dados foram comparados empregando-se a análise de variância ANOVA para estabelecer as diferenças individuais entre os grupos (pacientes e controles).

Regressão linear e polinomial de 2° grau foram aplicadas para determinar preditores clínico-laboratoriais independentes associados às alterações da contratilidade ventricular. Para os dados com distribuição não paramétrica, utilizou-se a correlação de Spearman.

Para testar a reprodutibilidade intraobservador e interobservador, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclass (*intraclass correlation coefficient* – ICC), possibilitando a mensuração da confiabilidade entre as medidas e a variabilidade total atribuída ao objeto medido. As análises de variabilidade interobservador e intraobservador foram realizadas nos 80 participantes do estudo, considerando apenas 5 parâmetros (*Strain* longitudinal global do VE, *Strain* radial global do VE, *Strain* circunferencial global do VE, *Strain* longitudinal global do VD e *Twist* VE).

A execução dos cálculos estatísticos e a elaboração das tabelas foram feitas com auxílio dos softwares *MSOffice Excel versão 2000* e *SAS Institute's StatView 5.0*.

3 RESULTADOS

---

3 RESULTADOS

Houve recrutamento de 40 pacientes no período compreendido entre junho de 2011 e setembro de 2011; e o recrutamento de 40 indivíduos-controle pareados por sexo e idade entre fevereiro de 2012 e julho de 2012.

3.1 Dados Clínicos

O conjunto de informações a respeito das características clínicas da população estudada está demonstrado na Tabela 3. Esta, em sua maioria, foi constituída de homens (60%) com idade média de 23 anos (amostra pareada por sexo e idade).

O grupo-controle apresentou maior superfície corpórea do que o grupo AF ($1,8 \pm 0,2$ e $1,6 \pm 0,1$; $p < 0,0001$) e também maior pressão arterial sistólica ($114,2 \pm 9,8$ e $102 \pm 10,9$; $p < 0,0001$) e pressão arterial diastólica ($76,5 \pm 4,8$ e $66 \pm 6,3$; $p < 0,0001$).

Tabela 3 - Comparação das características demográficas e antropométricas dos pacientes e controles.

Variável	Pacientes (n=40)	Controles(n=40)	p
Sexo masculino	24 (60%)	24(60%)	
Idade(anos)	$23,5 \pm 9,3$	$23,6 \pm 9,3$	0,98
Superfície corpórea(m ²)	$1,6 \pm 0,17$	$1,8 \pm 0,2$	<0,0001
FC(frequência cardíaca)	$81,9 \pm 6,0$	$78,3 \pm 6,8$	0,0145
PA sistólica	$102,0 \pm 10,9$	$114,2 \pm 9,8$	<0,0001
PA diastólica	$66,0 \pm 6,3$	$76,5 \pm 4,8$	<0,0001

PA sistólica: pressão arterial sistólica; PA diastólica: pressão arterial diastólica

Na população avaliada, nenhum paciente foi classificado com escore de gravidade discreto, 5% moderado e 95% com gravidade importante. A média do escore populacional foi de 15, caracterizando o elevado índice de gravidade da população estudada, conforme apresentado na Figura 11.

Figura 11 - Histograma representando a gravidade clínica dos pacientes.

3.2 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados em 40 pacientes, compreendendo o total da população de doentes estudada.

Os resultados dos exames encontram-se na Tabela 10. Houve valores anormais com elevada frequência, compatíveis com a afecção anemia falciforme.

Tabela 4 - Resultados dos exames laboratoriais.

Variável	Número de exames	Média $\pm$ desvio padrão	95% IC
Hb(g/dL)	40	8,4 $\pm$ 1,3	(7,9 – 8,81)
Ht%	40	25,3 $\pm$ 4,0	(24,0 – 26,6)
Leucócitos(x1000/uL)	40	11,3 $\pm$ 2,8	(10,4 – 12,2)
Plaquetas(x1000)	40	472,5 $\pm$ 169,4	(418,4 – 526,7)
Reticulócitos(%)	40	20,9 $\pm$ 5,9	(19,1 – 22,9)
Creatinina(mg/dL)	40	0,5 $\pm$ 0,2	(0,46 – 0,6)
PCR(mg/L)	40	11,6 $\pm$ 21,6	(4,7 – 18,5)
Ferritina(ng/ml)	40	880,4 $\pm$ 882,6	(598,1 – 1162,7)
Ferro(mcg/dL)	40	131,7 $\pm$ 65,5	(110,7 – 152,7)
Bilirrubina Total(mg/dL)	40	4,0 $\pm$ 3,0	(3,0 – 4,1)
Bilirrubina Direta(mg/dL)	40	0,4 $\pm$ 0,3	(0,4 – 0,6)
Bilirrubina Indireta(mg/dL)	40	3,6 $\pm$ 2,9	(2,6 – 4,5)
Albumina(g/dL)	40	4,3 $\pm$ 0,4	(4,2 – 4,5)
NTproBNP(pg/ml)	40	119,5 $\pm$ 94,9	(89,2 – 149,9)

PCR: proteína C reativa, NTpro-BNP: forma pró-ativa da porção N terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral

3.3 Cintilografia Pulmonar Ventilação Perfusão

Os pacientes foram submetidos a cintilografia de ventilação perfusão pulmonar, sendo que um paciente se recusou e outro paciente foi considerado inapto a submeter-se ao exame.

Dos pacientes que compareceram ao exame (95%), onze (27,5%) apresentaram resultado alterado. Em todos os casos, constatou-se prejuízo na fase perfusional, definida como alteração de extensão discreta.

3.4 Ecocardiografia

3.4.1 Medidas Ecocardiográficas Estruturais

Na Tabela 5, encontram-se os dados ecocardiográficos estruturais do grupo AF e dos controles.

O grupo dos pacientes demonstrou valores significativamente superiores aos controles, em todos os parâmetros avaliados relacionados à massa e aos volumes cavitários, com $p < 0,0001$.

Tabela 5 – Comparação das medidas ecocardiográficas estruturais.

Variável	Pacientes n=40	Controles n=40	p
VDFVE(ml)	128,3 ± 20,3	80,4 ± 18,8	<0,0001
IVDFVE(ml/m ²)	80,4 ± 15,6	44,2 ± 9,3	<0,0001
Massa VE(g)	218,8 ± 18,1	128,1 ± 17,7	<0,0001
Massa VE Index(g/m ²)	137,1 ± 19,6	70,7 ± 9,9	<0,0001
VolAE Index(ml/m ²)	32,7 ± 5	18,7 ± 4	<0,0001

VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; IVDFVE: índice do volume final do ventrículo esquerdo; Massa VE: massa do ventrículo esquerdo; MassaVEIndex: índice de massa do ventrículo esquerdo; VolAEIndex: índice do volume do átrio esquerdo.

3.4.2 Medidas Ecocardiográficas de Função Sistólica, Débito Cardíaco e Pressão Arterial Pulmonar

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pelo método biplanar de Simpson, manteve-se preservada em ambos os grupos e não houve diferença estatística entre eles ($p=0,097$).

O TAPSE, medida de função sistólica do ventrículo direito, também não revelou diferença entre os grupos ($p=0,43$).

Já a medida indireta de débito sistêmico, VTI sistêmico do grupo AF, foi maior que do grupo-controle ($p < 0,0001$), e a medida de débito pulmonar, VTI pulmonar, foi, novamente, significativamente superior ao grupo-controle ($p < 0,0001$).

As estimativas de pressão sistólica arterial pulmonar foram significativamente maiores no grupo AF, em relação aos controles ($35,9 \pm 5,5$ e $22,9 \pm 5,9$; $p < 0,0001$).

As informações destacadas acima encontram-se expostas na Tabela 6.

Tabela 6 – Comparação entre medidas de função sistólica, débito cardíaco e pressão arterial pulmonar.

Variável	Pacientes n=40	Controles n=40	p
FEVE(%)	$64,9 \pm 2,7$	$62,8 \pm 3,8$	0,097
TAPSE(cm)	$2,6 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	0,43
VTI sistêmico	$30,4 \pm 4,5$	$25,0 \pm 3,2$	$< 0,0001$
VTI pulmonar	$41,3 \pm 21,4$	$23,5 \pm 5,3$	$< 0,0001$
PSAP(mmHg)	$35,9 \pm 5,5$	$22,9 \pm 5,9$	$< 0,0001$

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TAPSE: deslocamento sistólico do anel tricúspide; PSAP: pressão sistólica arterial pulmonar; VTI sistêmico: integral velocidade-tempo do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo; VTI pulmonar: integral velocidade-tempo do fluxo na via de saída do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica arterial pulmonar

3.4.3 Medidas do *Doppler* Convencional e *Doppler* Tecidual

As medidas do *Doppler* da valva mitral isoladamente ou em associação com medidas do *Doppler* tecidual possibilitaram caracterizar aspectos funcionais sistólicos e diastólicos biventriculares descritos na Tabela 7.

A velocidade de pico diastólico precoce (onda E) foi significativamente maior nos pacientes, em comparação aos indivíduos saudáveis ($124,2 \pm 11$ e $109,3 \pm 10,8$; $p < 0,0001$).

A velocidade diastólica precoce da parede septal e lateral do ventrículo esquerdo (E' septal e E' lateral) mostrou-se estatisticamente menor entre os pacientes, em comparação aos controles ($-11,1 \pm 1,2$ e $-14,6 \pm 0,7$ e $-10,7 \pm 1,9$ e $-12,3 \pm 1,8$; respectivamente, $p < 0,0001$).

O contrário foi observado na relação E/E' septal, E/E' lateral e E/E' médio, com valores maiores para o grupo de doentes ($p < 0,0001$).

Tabela 7 - Comparação entre as medidas derivadas do *Doppler* convencional e *Doppler* tecidual.

Variável	Pacientes n=40	Controles n=40	p
Velocidade da onda E(cm/s)	$124,2 \pm 11,0$	$109,3 \pm 10,8$	$<0,0001$
S' septal(cm/s)	$7,1 \pm 0,79$	$7,0 \pm 0,6$	0,54
E' septal(cm/s)	$-11,1 \pm 1,2$	$-14,6 \pm 0,7$	$<0,0001$
A' septal(cm/s)	$-6,9 \pm 0,6$	$-6,8 \pm 0,5$	0,29
S' lateral(cm/s)	$9,0 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,6$	0,97
E' lateral(cm/s)	$-10,7 \pm 1,9$	$-12,3 \pm 1,8$	0,0002
A' lateral(cm/s)	$-8,4 \pm 0,5$	$-8,0 \pm 0,6$	0,007
E/E' septal	$-11,3 \pm 1,8$	$-7,5 \pm 0,8$	$<0,0001$
E/E' lateral	$-12,1 \pm 3,0$	$-9,0 \pm 1,4$	$<0,0001$
E/E' médio	$-11,7 \pm 2,3$	$-8,3 \pm 0,9$	$<0,0001$
S' lateral VD(cm/s)	$14,4 \pm 0,6$	$14,0 \pm 0,60$	0,006
E' lateral VD(cm/s)	$-12,4 \pm 1,7$	$-12,2 \pm 1,4$	0,52
A' lateral VD(cm/s)	$-9,8 \pm 0,7$	$-9,5 \pm 0,5$	0,05

E: pico da velocidade diastólica inicial do ventrículo esquerdo; S': velocidade da onda sistólica do anel mitral; E': velocidade da onda diastólica inicial do anel mitral; A': velocidade da onda diastólica final do anel mitral.

3.4.4 Medidas de *Strain* Derivadas do *Speckle Tracking*

A avaliação do *strain* bidimensional pelo *speckle tracking*, utilizando a perspectiva longitudinal (ventrículo esquerdo e ventrículo direito), radial e circunferencial, não apresentou diferença estatística entre pacientes e grupo-controle, como está disposto na Tabela 8.

Tabela 8 - Comparação da função sistólica biventricular entre pacientes e controles utilizando o *strain* bidimensional.

Variável	Pacientes n=40	Controles n=40	p
<i>Strain</i> Longitudinal Global VE(%)	-21,7 ± 1,67	-21,2 ± 1,06	0,09
<i>Strain</i> Radial Global VE(%)	36,8 ± 3,0	35,0 ± 2,8	0,07
<i>Strain</i> Circunferencial VE(%)	-21,3 ± 2,5	-20,7 ± 1,4	0,18
<i>Strain</i> Longitudinal VD(%)	-26,1 ± 3,1	-25,6 ± 1,9	0,40

3.4.5 Medidas Rotacionais Derivadas do *Speckle Tracking*

Considerando os parâmetros rotacionais derivados do *speckle tracking* bidimensional, o *twist* ventricular apresentou valores menores entre os doentes, quando comparado ao grupo-controle ($7,4 \pm 1,2$ e $10,7 \pm 1,8$; $p < 0,0001$). O contrário foi observado em relação ao tempo de pico de rotação apical, com valores maiores para o grupo de doentes ($366,7 \pm 26,1$ e $344,6 \pm 11,7$; $p < 0,0001$), como exposto na Tabela 9.

Tabela 9 - Comparação dos parâmetros rotacionais derivados do *speckle tracking* bidimensional entre pacientes e controles.

Variável	Pacientes n=40	Controles n=40	p
Twist (°)	$7,4 \pm 1,2$	$10,7 \pm 1,8$	<0,0001
Tempo de pico de rotação apical(ms)	$366,7 \pm 26,1$	$344,6 \pm 11,7$	<0,0001

3.5 Análise Univariada

3.5.1 *Twist* Ventricular Esquerdo e Variáveis Estudadas

A relação entre *twist* ventricular esquerdo e as diversas variáveis clínicas (idade, superfície corpórea, pressão arterial, índice de gravidade clínico), laboratoriais (Hb, Ht, leucócitos, reticulócitos, creatinina, PCR, ferro, bilirrubinas, albumina, NTpro-BNP), ecocardiográficas (DFVE, IDFVE, MassaVE, Massa VE Index, VolAEIndex, FEVE, PSAP, TAPSE, onda E, E/E' septal, E/E' lateral) e de cintilografia pulmonar (alteração V/Q) foi realizada por meio de regressão univariada.

A avaliação das diversas variáveis não revelou correlações significativas em sua maioria, entre elas, *twist* ventricular e alterações da cintilografia pulmonar. As dosagens de PCR e ferritina também não se relacionaram ao *twist* ventricular.

Os níveis de NTpro-BNP e hemoglobina não apresentaram forte relação com *twist* ventricular esquerdo ($r = 0,57$ e $p < 0,0001$) e ($r = 0,67$ e $p < 0,0001$), respectivamente. Do mesmo modo, houve relação pouco consistente entre *twist* ventricular e Índice de massa do ventrículo esquerdo ($r = 0,57$ e $p < 0,001$).

Houve forte correlação estatística entre *twist* ventricular e índice de gravidade clínico, considerando que a distribuição desses valores não é

paramétrica utilizou-se a correlação de Spearman obtendo-se valor de $Rho = -0,97$, valor de $Z = -6,05$ com $p < 0,0001$. A visualização gráfica desta correlação encontra-se na Figura 12.

Figura 12 - Correlação entre *twist* ventricular esquerdo e índice de gravidade clínico.

Observou-se, novamente, proeminente correlação entre o *twist* ventricular esquerdo e relação E/E' médio, sendo a regressão polinomial do 2º grau melhor representativa desta relação ($r = 0.78$ e $p < 0.0001$) em evidência na Figura 13.

Figura 13 - Correlação entre *twist* ventricular esquerdo e relação E/E' médio

Ressalta-se, também, a relação entre o *twist* ventricular esquerdo e o índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (IVDFVE), sendo mais bem representada pela regressão polinomial do 2º grau ($r = 0,81$ e $p < 0,0001$), em evidência na Figura 14.

Figura 14 - Correlação entre *twist* ventricular esquerdo e índice do volume final do ventrículo esquerdo (IVDFVE).

De forma semelhante, o *twist* ventricular e pressão sistólica arterial pulmonar ($r = 0,72$ e $p < 0,0001$) evidenciaram destacada correlação estatística, conforme exposto na Figura 15.

Figura 15 - Correlação entre *twist* ventricular esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP).

3.6 Variabilidade Intraobservador e Interobservador

No presente estudo, dois examinadores experientes foram responsáveis pela análise das imagens ecocardiográficas. O primeiro examinador procedeu à verificação de 5 parâmetros das imagens dos 80 participantes e, após 2 meses, reavaliou os exames, sem reconhecer o sujeito avaliado, para se obter a variabilidade intraobservador. Nessa mesma ocasião, um segundo examinador realizou a avaliação das imagens, nas mesmas condições do primeiro examinador, tornando possível determinar a variabilidade interobservador.

Utilizou-se o coeficiente de correlação intraclasse (*intraclass correlation coefficient* – ICC) para mensuração da confiabilidade entre as medidas, estimando-se a grandeza da proporção da variabilidade total atribuída ao objeto medido⁷⁵.

Verificou-se elevada concordância na variabilidade intraobservador e interobservador, como demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10 – Variabilidade intraobservador e interobservador.

Parâmetro	Intraobservador CCI - (IC 95%)	Interobservador CCI - (IC 95%)
<i>Strain</i> Long. Global VE	0,98 (0,97 - 0,99)	0,99 (0,99 - 0,99)
<i>Strain</i> Rad. Global VE	0,99 (0,99 - 0,99)	0,99 (0,99 - 0,99)
<i>Strain</i> Circ.Global VE	0,86 (0,80 - 0,91)	0,99 (0,99 - 0,99)
<i>Strain</i> Long. Global VD	0,99 (0,99 - 0,99)	0,99 (0,99 - 0,99)
<i>Twist</i> VE	0,99 (0,99 - 0,99)	0,99 (0,99 - 0,99)

4 DISCUSSÃO

---

4 DISCUSSÃO

A AF deve ser conceituada como problema de saúde pública no Brasil, por se tratar da doença hereditária de maior prevalência e elevada gravidade⁵. Do ponto de vista cardiológico, as evidências apontam para um acometimento contínuo e progressivo, levando a uma hipertrofia excêntrica das câmaras cardíacas e síndrome de alto débito, às custas de intensa vasodilatação periférica e incremento do volume de ejeção, possivelmente impactando na performance do miocárdio ventricular.

Contudo, existem poucos estudos com metodologia criteriosa avaliando o comprometimento cardiovascular na doença falciforme. Algumas críticas podem ser apontadas diante dos trabalhos encontrados na literatura: agrupamento de diferentes hemoglobinopatias ou diferentes variantes falciformes com cursos clínicos distintos; diagnóstico de AF em bases clínicas e não eletroforéticas; agrupamento de crianças e adultos, sabendo-se que a doença é progressiva com a idade; inclusão de pacientes com doenças e lesões secundárias da AF, como hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal, que provocam alterações no sistema cardiovascular; escassez de trabalhos utilizando técnicas ecocardiográficas avançadas.

A ecocardiografia é um importante método diagnóstico na avaliação de pacientes com anemia falciforme, detectando diversos parâmetros associados a maior risco de eventos, como disfunção diastólica e hipertensão arterial pulmonar²⁸. A recente utilização ecocardiográfica do

speckle tracking bidimensional, disponibilizando ferramentas modernas, como o *strain* e o *twist* ventricular, pode instituir um novo marcador de eventos, podendo, também, estabelecer associações com marcadores clínicos e biológicos de risco nesses indivíduos.

O presente estudo evidenciou que a deformação rotacional do VE, estimado por meio do *twist* ventricular esquerdo, encontra-se reduzida em pacientes portadores de anemia falciforme, quando comparados a indivíduos normais. Também mostrou que essa alteração apresenta forte correlação com índice clínico de gravidade, relação E/E', índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar, os dois últimos, parâmetros usuais da ecocardiografia convencional.

Esses achados não apenas contribuem para a melhor compreensão da patogênese cardiovascular da anemia falciforme, mas sugerem que a avaliação ecocardiográfica, dispondo das técnicas avançadas de análise, pode ser útil na estratificação de risco e orientação terapêutica, nessa doença.

4.1 Dados Clínicos

Algumas características da população do estudo merecem ser ressaltadas. O grupo de pacientes recrutados incluiu apenas pacientes com doença falciforme homozigótica (SS), genótipo mais grave, excluindo outras hemoglobinopatias e variantes falciformes (SC, S β^0 , S β^+), um viés de seleção comum em diversos estudos^{28,76}.

O estudo admitiu pacientes com condição clínica estável, não sendo inseridos aqueles em regime de internação hospitalar, com história de crise vaso-oclusiva nas últimas 4 semanas, transfundidos recentes (3 meses) e outras afecções secundárias, como insuficiência renal. Tal fato tem relevância, pois os estudos prévios realizados revelaram que os parâmetros avaliados sofrem influência nessas condições⁷⁷.

Outro fator fundamental a ser considerado é a composição no estudo de grupo-controle pareado por sexo e idade, devido ao comprometimento orgânico pela doença ao longo do tempo e à própria avaliação pelo *strain*, que sofre significativa variação populacional relacionada a sexo e à idade^{78,79}.

A estimativa do tamanho mínimo da amostra é de um total de 24 indivíduos, sendo 12 em cada grupo. O estudo contou com 80 participantes, 40 de cada grupo.

Os pacientes mostraram significativamente menor superfície corpórea do que o grupo-controle, fato explicado pelo hipodesenvolvimento pôndero-estatural atribuído ao processo hemolítico crônico, característico da anemia falciforme e reproduzido em diversos estudos^{80,81}.

A população de pacientes apresentou valores de pressão arterial sistólica e diastólica significativamente menores do que os controles, compatíveis com a diminuição da resistência vascular periférica total e do estresse parietal telessistólico, frequentemente encontrados nesses indivíduos devido ao estado de anemia hemolítica crônica⁸².

A população analisada foi classificada com escore de gravidade clínico, em que escore ≤ 2 grau discreto, 3-5, gravidade de grau moderado e ≥ 6 , importante.

A média do escore populacional foi de 15,9, sendo que nenhum paciente foi identificado como discreto, 5% foram classificados como moderados e 95% com gravidade importante.

Outros trabalhos utilizaram metodologia semelhante. Cipollotti *et al.* (2001)⁸³ avaliaram 38 pacientes com doença falciforme, sendo que 92,1% foram considerados com escore de gravidade importante, com média de 14,6.

Platt *et al.* (1994)¹³ chamaram a atenção para a gravidade da DF. Na ausência de intervenção farmacológica, a expectativa de vida dos pacientes era de 48 anos para mulheres e 42 anos para homens, reforçando a necessidade de identificação de risco clínico e estabelecimento de maior rigor terapêutico.

4.2 Exames Laboratoriais

Na doença falciforme, quanto maior a quantidade de hemoglobina S, mais grave é a doença. Por esse motivo, os pacientes homozigóticos (SS) têm quadro clínico e laboratorial, em geral, mais grave do que os pacientes com hemoglobinopatia heterozigótica.

Os pacientes com anemia falciforme, como no presente estudo, normalmente, exibem anemia crônica moderada (hemoglobina

média=8g/dL), leucocitose neutrofílica (leucometria média=12.000/mm³), plaquetas elevadas, em função do hipoesplenismo (plaquetometria média=450.000/mm³), e os achados típicos de hemólise, com reticulocitose (reticulócitos média=10%), aumento de bilirrubinas e LDH (lactato desidrogenase)⁸⁴.

Os resultados dos exames laboratoriais da população de pacientes estudada ilustram a gravidade clínica e revelam semelhança às descrições de outros autores. Na Tabela 11, encontram-se descritos os valores de exames laboratoriais do presente estudo comparados ao relevante estudo multicêntrico conduzido pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), *Sickle Cell Disease-Pulmonary Hypertension Screening Study* (2005)⁸⁵ e ao estudo *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia* (MSH) (1996)⁸⁶, que observou prospectivamente a terapia com hidroxureia, nessa população.

Tabela 11 - Comparação dos resultados laboratoriais com estudos multicêntricos.

Variável	N°	Média ± desvio padrão	N°	Média Intervalo Interquartil	N°	Média Intervalo Interquartil	
	ESTUDO ATUAL			ESTUDO NIH		ESTUDO MSH	
Hb(g/dL)	40	8,4 ± 1,3	228	9,5 (8,2-10,6)	119	9,0 (7,9-10,0)	
Leucócitos(x1000/uL)	40	11,3 ± 2,8	228	9,8 (7,6-11,8)	120	9,5 (7,7-12,4)	
Plaquetas(x1000)	40	472,5 ± 169,4	228	346 (272-437)	119	346 (281-405)	
Reticulócitos(%)	40	20,9 ± 5,9	216	21,2 (14,3-34,0)	110	17,8 (12,7-25,3)	
Creatinina(mg/dL)	40	0,5 ± 0,2	227	0,7 (0,5-0,8)	120	0,7 (0,6-0,8)	
Ferritina(ng/ml)	40	880,4 ± 882,6	221	257 (98-937)	119	ND	
Bilirrubina Total(mg/dL)	40	4,0 ± 3,0	225	2,1 (1,3-3,5)	118	2,3 (1,5-3,5)	
Albumina(g/dL)	40	4,3 ± 0,4	226	4,1 (3,9-4,3)	119	4,2 (4,0-4,5)	

ND: não disponível

4.3 Cintilografia Pulmonar Ventilação Perfusão

Os pulmões são órgão alvo para o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas na doença falciforme. O acometimento agudo é chamado de síndrome torácica aguda, uma das principais causas de morte e hospitalizações⁸⁷. A doença crônica se manifesta, principalmente, por meio de hipertensão pulmonar⁸⁸.

Ainda que tais alterações não estejam totalmente esclarecidas, parece existir um cenário de hipóxia local e sistêmica, polimerização de hemoglobina S, liberação de moléculas de adesão (VCAM-1), redução da enzima óxido nítrico sintase, e, conseqüentemente, diminuição da prostaciclina e aumento de metabólitos de tromboxane A2, resultando em episódios recorrentes de tromboembolismo e hipertensão pulmonar⁸⁹.

Os exames de cintilografia pulmonar foram disponibilizados para melhor avaliação da função pulmonar, permitindo melhor elucidação quanto à função ventricular direita, avaliando se esta é, predominantemente, secundária à afecção pulmonar ou primária devido à cardiomiopatia.

Na população estudada, 27,5% dos pacientes apresentaram resultado alterado, em todos os casos, houve prejuízo na fase perfusional.

Anthi *et al.* (2007)⁹⁰ investigaram pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar utilizando ecocardiografia transtorácica, cintilografia pulmonar ventilação-perfusão, tomografia computadorizada de tórax e teste de caminhada de seis minutos. Demonstraram uma maior prevalência de anormalidades na fase perfusional cintilográfica, lesão com padrão

intersticial pulmonar, importante redução da capacidade física e maior risco de morte súbita.

Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, a morte súbita esteve relacionada com disfunção ventricular direita. Gladwin *et al.* (2004)⁹¹ evidenciaram que apenas 13 dos 195 pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar estudados, apresentavam evidências de disfunção ventricular direita. Apesar desse fato, demonstraram que pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar, mesmo que discreta, apresentaram mortalidade superior a duas vezes ao grupo sem hipertensão pulmonar. Esta investigação indica que pacientes com anemia falciforme em decorrência das complicações sistêmicas (cardiológicas, pulmonares, renais) e anemia intensa são mais desfavoravelmente afetados pelo incremento da pressão arterial pulmonar do que aqueles com hipertensão arterial pulmonar idiopática.

4.4 Medidas Ecocardiográficas Estruturais

As alterações estruturais do sistema cardiovascular estão presentes na quase totalidade dos pacientes com anemia falciforme¹. Essas alterações têm sido atribuídas às reações adaptativas ao estado anêmico crônico e a lesões cardiovasculares especificamente associadas à doença falciforme⁹².

O estado crônico de aumento do volume plasmático total, com incremento da pré-carga e redução da pós-carga, determina aumento cavitário global e aumento do índice de massa ventricular esquerdo, em

praticamente quase todos os pacientes^{93,94}. Vários estudos observaram aumento da massa ventricular em 80 a 100%, com caráter progressivo⁹⁵.

Mais recentemente, Johnson *et al.* (2010)⁹⁶ evidenciaram elevada prevalência de hipertrofia ventricular em doentes falciformes, correlacionando com maior intensidade de anemia e menor saturação sanguínea de oxigênio.

O atual estudo demonstrou valores significativamente superiores aos controles, em todos os parâmetros avaliados, relacionados à massa e a volumes cavitários, em concordância com a literatura⁹⁷.

4.5 Função Sistólica, Débito Cardíaco e Pressão Arterial Pulmonar

Como em outras anemias crônicas, ocorre, na anemia falciforme, um aumento acentuado do débito cardíaco. Verifica-se a queda na taxa da hemoglobina, vinculada à hipóxia tissular, promovendo vasodilatação arteriolar, aumento da atividade simpática reflexa (taquicardia e aumento da força de contração ventricular) e ativação do sistema humoral (retenção de sal e água), com expansão da volemia e estado hipercinético circulatório^{95,98}.

O sistema cardiovascular, valendo-se dos processos adaptativos descritos acima, pode suportar a sobrecarga de trabalho e manter suas funções por algum tempo. As evidências ecocardiográficas baseadas nos métodos convencionais apresentaram resultados normais ou aumentados, reforçando a hipótese de inexistência de disfunção sistólica^{32,34,98-101}.

Mais recentemente, Caldas *et al.* (2008)¹⁰² e Arslankoylu *et al.* (2010)¹⁰³ encontraram valores superiores aos controles para os parâmetros relacionados à função ventricular (fração de ejeção e índice de performance miocárdico) esquerda e direita, utilizando a ecocardiografia convencional.

Os resultados desse estudo revelaram que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pelo método biplanar de Simpson, se manteve preservada em todos os pacientes, não existindo diferença estatística entre os dois grupos.

A avaliação da função sistólica do ventrículo direito é peculiar devido às dificuldades e limitações impostas pela geometria complexa e pelas alterações fásicas ocasionadas pela respiração, dependência das condições de pré e pós-carga, interdependência ventricular e visualização inadequada da parede livre do VD. No presente estudo, a análise principal da contratilidade do VD contou com o método de *speckle tracking* pelo *strain* bidimensional, que oferece vantagens teóricas relacionadas às limitações citadas, tendo sido amplamente estudada com esta aplicação, mostrando-se factível e reprodutível.

Além do *strain* bidimensional, utilizou-se o TAPSE, medida de função sistólica uniplanar do ventrículo direito e a velocidade da onda sistólica S', velocidade tecidual na base do VD, representando a integral da velocidade de encurtamento da base para o ápice¹⁰⁴. Esses parâmetros não demonstraram diferenças entre os grupos.

Existem outras metodologias para avaliação da função sistólica do ventrículo direito, podemos citar a mudança fracional de área (FAC%), índice

dP/dt e índice de desempenho miocárdico (índice de Tei), não utilizadas neste estudo devido à dificuldade técnica de visualização das paredes do VD e por considerarmos que tais técnicas se mantêm dependentes das condições de carga¹⁰⁵.

A medida indireta de débito sistêmico, VTI sistêmico do grupo AF, foi maior que do grupo-controle, enquanto a medida indireta de débito pulmonar, VTI pulmonar, foi, novamente, significativamente superior, ratificando os achados ecocardiográficos relativos à hipervolemia e hipercontratilidade relatados por vários autores^{25,32,34}.

As estimativas de pressão sistólica arterial pulmonar foram significativamente maiores no grupo AF, em relação aos controles, aspecto classicamente verificado na literatura^{98,102-106}.

Gladwin *et al.* (2004)⁹¹ detectaram hipertensão pulmonar pelo ecocardiograma em 32% dos pacientes, tendo sido associado a maior risco de morte com o seguimento.

A hipertensão arterial pulmonar tem sido sistematicamente comprovada e relacionada à piora da capacidade funcional e do prognóstico nessa população^{103,106}. Fitzhugh *et al.* (2010)⁹⁸ e Darbari *et al.* (2006)¹⁰⁷ também identificaram a hipertensão arterial pulmonar associada à ocorrência de morte súbita, principalmente nos pacientes classe funcional IV.

4.6 *Doppler* Tecidual

A dificuldade na análise da função diastólica em portadores de AF reside no aumento da pré-carga, que pode interferir e, frequentemente, subestimar a disfunção existente nesses doentes³⁹.

O desenvolvimento da ecocardiografia com *Doppler* tecidual permitiu melhor avaliação da função diastólica ventricular esquerda. A divisão da onda E do fluxo mitral pela onda E' do *Doppler* tecidual (índice E/E') diminui a influência das condições de pré e pós-cargas sobre a onda E. A relação E/E' tem demonstrado ser extremamente útil na previsão das pressões de enchimento do VE (relação E/E' < 8 normalmente associada a pressões de enchimento normais). Alguns trabalhos indicaram que a relação E/E' > 10 é preditiva de pressão capilar média superior a 15mmHg e relação E/E' > 15 está associada a pressões de enchimento elevadas¹⁰⁸.

Contudo, alguns estudos têm questionado o valor da relação E/E' na previsão das pressões de enchimento do VE em pacientes com função sistólica do VE preservada e, especialmente, em pacientes com aumento do volume do VE.

Hankins *et al.* (2010)¹⁰⁹, utilizando a análise pelo *Doppler* tecidual, enfatizaram que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é um achado comum na população falciforme. Por sua vez, Sachdev *et al.* (2007)⁴³ constataram que, na população falciforme adulta, é fator de risco independente para morte.

O trabalho atual evidenciou velocidade de pico diastólico precoce (onda E) significativamente maior nos pacientes, em comparação aos controles; a

velocidade diastólica precoce da parede septal e lateral do ventrículo esquerdo (E' septal e E' lateral) foi estatisticamente menor entre os pacientes e em comparação aos controles.

A verificação de valores superiores na relação E/E' médio, no grupo de doentes, pode significar maior pressão de enchimento ventricular esquerda e, conseqüentemente, alteração da função diastólica nessa população. Apesar disso, é importante considerarmos a possível interferência nos resultados do índice E/E' pelos fatores citados acima.

4.7 *Strain* Bidimensional

A metodologia ecocardiográfica convencional, por receber grande interferência das alterações de pré e pós-carga ventriculares, se mostrou inadequada para avaliar a função sistólica de falcêmicos. Essas condições, associadas às alterações de geometria ventriculares, tornam indispensável o emprego de uma metodologia avançada, a qual determine a deformação miocárdica.

Blanc *et al.* (2012)⁶³ realizaram um primeiro trabalho com 57 participantes, incluindo pacientes com doença falciforme (SS, SC, S β ⁺, S β ⁰) e crianças com idade entre 4 a 13 anos. Embora não tenham constatado alterações do *strain* do ventrículo esquerdo (longitudinal, radial e circunferencial), verificaram alteração do *strain* longitudinal global do ventrículo direito na população investigada.

Durante o mesmo ano, Ahmad *et al.* (2012)⁶⁴ conduziram um estudo com 56 participantes, sendo 28 pacientes com doença falciforme e apenas 23 especificamente com AF (genótipo SS), utilizando medidas de *strain* derivadas do *speckle tracking* tridimensional. Não identificaram alterações de função sistólica ventricular em sua casuística, observando, ainda, melhor desempenho contrátil no *strain* longitudinal do VE do grupo falciforme, quando comparado ao grupo-controle.

Na pesquisa atual, investigaram-se 80 participantes, sendo 40 doentes e 40 controles, com idade igual ou superior a 14 anos, tendo sido incluídos somente pacientes com anemia falciforme (genótipo eletroforético SS).

Todos os pacientes apresentavam fração de ejeção preservada. Não houve diferença significativa para os valores de *strain* bidimensional do ventrículo esquerdo (longitudinal, radial, circunferencial) e ventrículo direito (longitudinal) entre doentes e controles.

Apesar do recrutamento de pacientes clinicamente graves e a análise ecocardiográfica estrutural demonstrar aumento significativo da massa ventricular e dos volumes cavitários, e a avaliação tecidual determinar significativa elevação das pressões de enchimento ventriculares, a investigação pelo *strain* bidimensional não comprovou alteração da deformação miocárdica por esses parâmetros.

4.8 *Twist* Ventricular Esquerdo

A compreensão de que o coração gira em torno de seu próprio eixo e o reconhecimento da sua importância para a função ventricular remontam aos estudos de Leonardo Da Vinci¹¹⁰ e, apesar disso, apenas com a disponibilização da tecnologia atual se permitiu a mensuração rotacional miocárdica com exames de imagem não invasivos¹¹¹.

A rotação miocárdica corresponde à deformidade resultante entre a torção horária na região basal e anti-horária, na região apical, sendo que a diferença angular dessas rotações opostas é o *twist* ventricular. Esse tipo de deformidade denomina-se cisalhamento ou *shear strain*, contribuindo com mais de 50% para a ejeção ventricular, enquanto o encurtamento dos miócitos coopera com apenas 8%¹¹².

Esse movimento é resultado da composição de forças que ocorre na espessura do miocárdio (subepicárdio e subendocárdio). Durante a sístole, predomina a deformação subendocárdica, resultando em acúmulo de energia potencial e, em seguida, acontece a retração com rotação contrária, liberando energia, e contribuindo para o relaxamento diastólico e fase de enchimento rápido¹¹³.

Desse modo, é notório que o *twist* ventricular estabelece relação tanto com a função sistólica quanto com a diastólica, tendo-se mostrado um importante parâmetro para a identificação precoce das alterações da contratilidade e geometria ventricular⁶¹. Taber *et al.*¹¹⁴, a partir de modelos teóricos constataram que a contratilidade e a geometria ventricular poderiam influenciar a rotação, considerando que o aumento da espessura miocárdica

determina ampliação funcional das camadas externas (fibras subendocárdicas) e comprometimento das camadas internas (fibras subepicárdicas). Diversos autores demonstraram que existe alteração do *twist* ventricular em ventrículos com aumento de espessura, como por exemplo cardiomiopatia hipertrofica, amiloidose e HAS essencial (doenças classicamente associadas à aumento de espessura ventricular)¹¹⁵⁻¹¹⁶. Kanzaki *et al.* (2006)¹¹⁷ constataram que o *twist* ventricular esquerdo está alterado e acompanha os valores de fração de ejeção em pacientes com cardiomiopatia dilatada; e Burns *et al.* (2009)¹¹⁸ indicaram que o *twist* ventricular esquerdo é um importante preditor de disfunção diastólica inicial.

No presente estudo, o *twist* ventricular esquerdo mensurado exibiu valores significativamente menores entre os doentes, quando comparados ao grupo-controle. Resultados semelhantes foram encontrados por Monte *et al.* (2012)⁶⁵, que, estudando 27 pacientes adultos, portadores de talassemia *major*, com grupo-controle pareado por sexo e idade, não observaram diferenças significativas nos valores de *strain* longitudinal, radial e circunferencial entre os grupos. Os valores de *twist* ventricular esquerdo foram significativamente inferiores aos dos controles.

A alteração do *twist* ventricular e a aparente conservação do *strain* longitudinal desses doentes sugere a possibilidade do acometimento preferencial e mais precoce das fibras subepicárdicas, que se relacionam mais estreitamente com a dinâmica rotacional e a preservação predominante das fibras subendocárdicas, ligadas mais intimamente com a contração

longitudinal, condição análoga observada na hipertrofia ventricular, segundo os estudos de Capelli *et al.* (2011)¹¹⁹.

Considerando a injúria multissistêmica presente na anemia falciforme, a avaliação rotacional ventricular dessa população pode representar um instrumento acurado na identificação de acometimento miocárdico incipiente, com possível relevância terapêutica.

4.9 Análise Univariada

4.9.1 *Twist* Ventricular Esquerdo e Variáveis Estudadas

A anemia falciforme é uma doença complexa, com fisiopatologia peculiar e multifatorial. A partir da alteração estrutural da hemácia, desencadeia-se um processo patológico multissistêmico, caracterizado por hemólise, hipóxia tecidual, acidose, inflamação, disfunção endotelial, fenômenos de vaso-oclusão, e reperfusão e trombozes, constituindo um cenário de manifestações clínicas exuberantes e de elevada gravidade.

Os trabalhos da literatura têm demonstrado que achados de hipertensão arterial pulmonar, disfunção diastólica, insuficiência renal, conjunto de marcadores clínicos, como priapismo, acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), úlceras de membros inferiores e marcadores de hemólise, como DHL, bilirrubinas e níveis de NTpróBNP, são marcadores de evolução clínica, de morbimortalidade e com relação entre si.

Esses marcadores possibilitam a identificação dos pacientes de maior risco, permitindo otimização da terapêutica disponível e maior vigilância clínica.

A investigação atual verificou forte correlação estatística entre *twist* ventricular esquerdo e índice clínico de gravidade, relação E/E', índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar ($r > 0,7$ e $p < 0,0001$).

Os níveis de NTpro-BNP, hemoglobina e índice de massa do ventrículo esquerdo não exibiram relação significativa com *twist* ventricular ($r < 0,7$ e $p < 0,0001$).

A análise desses dados leva a inferir que a redução do *twist* ventricular esquerdo pode representar marcador de risco nessa população e, possivelmente, detectar alterações incipientes da função contrátil miocárdica. E, nesse caso, poderá viabilizar o tratamento farmacológico específico e mais precoce da disfunção ventricular.

4.10 Fatores Possivelmente Interferentes na Mensuração do *Twist* Ventricular

Fatores hemodinâmicos têm sido apontados por afetar a mensuração da dinâmica rotacional ventricular.

Alguns estudos demonstraram que o aumento da pré-carga ventricular, com elevação do volume diastólico final, poderia aumentar os valores do *twist* ventricular¹²¹. Outros trabalhos constataram redução do *twist* ventricular

com aumento da pós-carga ventricular¹²¹, enquanto outras investigações verificaram que as condições de carga ventriculares não interferem na mecânica rotacional do ventrículo^{122,123}.

Há evidências de que, apesar das alterações de carga e do *status* inotrópico ventricular, possivelmente, afetarem o *twist* ventricular esquerdo, este se mantém como importante parâmetro da função ventricular.

Na investigação realizada, a forte associação das alterações do *twist* ventricular com fatores reconhecidamente relacionados a mau prognóstico reforça a hipótese de que essas alterações podem revelar modificações da função contrátil miocárdica.

4.11 Limitações do Estudo

As principais limitações do estudo dizem respeito à dificuldade na obtenção das imagens ecocardiográficas, visto que a grande maioria dos pacientes tem redução significativa no índice de massa corporal, reclama de dor crônica com relativa limitação de mobilização e, frequentemente, apresentava taquicardia durante a realização do exame.

A esse fato, soma-se a dificuldade habitual de aferição da rotação apical, imprescindível para o cálculo do *twist* ventricular esquerdo. As imagens devem ser adquiridas abaixo dos músculos papilares, obrigando o operador a deslocar caudalmente o transdutor um ou dois espaços intercostais para se alcançar um corte adequado devido à necessidade de

incidir o mais perpendicularmente possível ao eixo longitudinal da cavidade ventricular¹²⁴.

4.12 Implicações Clínicas

Diversos estudos prévios definiram marcadores prognósticos para os pacientes portadores de anemia falciforme, mediante a determinação de variáveis ecocardiográficas e clínico-laboratoriais.

Variáveis como disfunção diastólica, hipertensão arterial pulmonar, insuficiência renal, níveis de ferritina, NT-próBNP, DHL, bilirrubinas e redução da capacidade física no teste de caminhada foram descritas como fatores independentes de morte ou associados à evolução clínica desfavorável^{76,125-128}.

O presente estudo não tem como objetivo a observação da evolução clínica dos pacientes, porém, é pioneiro em demonstrar alteração do *twist* ventricular esquerdo e correlacionar essa alteração com escore de gravidade clínico, relação E/E', índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar.

Novos estudos serão necessários para definir se o *twist* ventricular esquerdo é um marcador ecocardiográfico de prognóstico para os pacientes com anemia falciforme.

Contudo, a alteração do *twist* ventricular esquerdo pode sinalizar os pacientes com disfunção ventricular incipiente. Lima *et al.* (2008)¹²⁹ conduziram um estudo com reduzido tamanho amostral, o qual apontou a

prevenção do remodelamento cardíaco com administração de enalapril para pacientes selecionados com doença falciforme.

Portanto, esse recente recurso da ecocardiografia poderá auxiliar a identificação dos indivíduos que se encontram sob maior risco clínico, permitindo intervenção precoce e, eventualmente, podendo beneficiar esses pacientes.

5 CONCLUSÃO

---

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho, avaliando pacientes portadores de anemia falciforme, possibilitaram-nos a chegar às seguintes conclusões:

1. O *strain* biventricular derivado do *speckle tracking* bidimensional encontra-se inalterado;
2. O *twist* ventricular esquerdo derivado do *speckle tracking* bidimensional encontra-se alterado em pacientes com função ventricular preservada, avaliada pela metodologia convencional;
3. Existe forte correlação entre o *twist* ventricular esquerdo e o índice clínico de gravidade, relação E/E', índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e pressão sistólica arterial pulmonar.

6 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE Coordenadoria de Serviços de Saúde INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA Comitê de Ética em Pesquisa	
DATA DA ENTRADA: 05 de novembro de 2010.		
DATA DA AVALIAÇÃO: 16 de novembro de 2010.		
CAAE: 5803.0.000.131-10		
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4006		
<i>(este nº. deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)</i>		
Investigador Principal: João Carlos Moron Saes Braga		
Orientador: Dr. Jorge Eduardo Assef		
Nº de Sujeitos no Centro: 60		
Nº de Sujeitos no Brasil: 60		
Nº de Sujeitos Total: 60		
Área de Conhecimento: Ciências da Saúde – Medicina		
Área Temática Especial: Não se aplica		
Unitermos: anemia falciforme, função ventricular, ecocardiografia, speckle tracking		
Fase: Não se aplica		
Nível: Diagnóstico		
Duração do Estudo: 3 anos		
Patrocinador: Não se aplica		
Grupo: III		
Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese Doutorado: "Avaliação da Função Sistólica Biventricular pelo Speckle Tracking em Pacientes Portadores de Anemia Falciforme".		
Considerações/Comentários: O estudo tem como objetivo avaliar a função ventricular esquerda de portadores de anemia falciforme utilizando novas técnicas ecocardiográficas, como o strain e o strain rate obtidos pelo speckle tracking bidimensional.		
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br		
FORM 001IDPC Mar/09 rev.1		

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado 2010 – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado
- Carta de submissão ao CEP – Entregue
- Anexo 2 – Avaliação Clínico-Laboratorial – Aprovada
- Anexo 3 – Modelo de ficha de trabalho que será preenchida em todos os exames – Aprovada
- Anexo 4 – Modelo de ficha de trabalho que será preenchida em todos os exames *Cintilografia Pulmonar Ventilação/ Perfusão – Aprovado
- Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/FAMEMA – Faculdade de Medicina de Marília – Entregue

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

- Declaração de Realização do Estudo – Faculdade de Medicina de Marília – Dra. Renata Baldissera Cardoso – Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília – Entregue
- Publicação dos Resultados da Pesquisa – Entregue
- Declaração de Recrutamento – Entregue
- Termo de Compromisso do Investigador – Entregue
- Declaração de Confidencialidade – Entregue
- Lista de Centros Participantes – Entregue
- Declaração de Propriedade das Informações – Entregue
- Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações – Entregue
- Declaração de Cronograma e Orçamento – Entregue
- Declaração do Orientador Dr. Jorge Eduardo Assef – Entregue
- Declaração sobre currículo na Plataforma Lattes – <http://lattes.cnpq.br/2064079661343964> - Entregue
- Folha de Rosto – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Situação: Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em Reunião Extraordinária Realizada no Dia 16 de Novembro de 2010.

Pedro Silvio Farrelly
Coordenador CEP
CRM 65934

São Paulo, 16 de novembro de 2010.

Av. D. Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

FORM 001IDPC Mar/09 rev.1

ANEXO B – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMEMA.

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

TÍTULO DO ESTUDO: “Avaliação da Função Sistólica Biventricular pelo *Speckle Tracking* em Pacientes Portadores de Anemia Falciforme”

CENTRO: HEMOCENTRO – FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA (FAMEMA)

INVESTIGADOR: João Carlos Moron Saes Braga. CRM 116.834

NÚMERO DO PACIENTE: ..... **INICIAIS DO PACIENTE:**.....

OBJETIVO DO ESTUDO:

O objetivo deste estudo é o de avaliar, por meio do ultrassom do coração (ecocardiograma transtorácico), como se comporta a função do coração, com o propósito de reconhecer os pacientes portadores de anemia falciforme sob maior risco cardiovascular (que tem maior chance de adoecer do coração).

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO/ RISCOS E DESCONFORTOS

Caso o senhor(a) queira participar deste estudo, realizará um ultrassom do coração (ecocardiograma transtorácico), exame de imagem que leva alguns minutos e não proporciona riscos a sua saúde.

Além desse exame, será necessário colher 1 uma amostra de sangue da artéria do braço (punção da artéria radial com agulha semelhante ao exame convencional) para exame de gasometria arterial.

Por fim, deverá submeter-se a um exame de cintilografia pulmonar ventilação/perfusão, que tem duração aproximada de 40 minutos e possibilitará uma avaliação do funcionamento do seus pulmões. Esse exame consiste na administração de uma medicação (radiofármaco) na veia e também por meio de inalação e, em seguida, o senhor(a) deverá deitar-se numa câmara para captação das imagens dos pulmões. O medicamento administrado apresenta pequena quantidade de radiação (inferior a um exame de tomografia computadorizada) e risco muito baixo de reação alérgica.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

A realização desses exames fornece informações mais precisas a cerca da função cardíaca e pulmonar dos pacientes avaliados, permitindo estabelecer um programa precoce de tratamento e acompanhamento clínico, melhorando em muito a qualidade de vida e sobrevida dessas pessoas.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso o senhor(a) não queira participar deste estudo, receberá o tratamento proposto pelo seu médico de forma independente e sem nenhum tipo de prejuízo.

CONFIDENCIALIDADE

Se o senhor(a) aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo. Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido o senhor(a) está dando permissão para que isso seja feito. Entretanto, sua identidade será mantida em absoluto segredo. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

NOVOS ACHADOS

O senhor(a) será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo, que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. O senhor(a) pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que o senhor(a) estará recebendo e não acarretará em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado ao senhor(a) e pode ser devido a alguma alteração médica, que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, pelo senhor(a) não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer, seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico da mesma forma.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Os exames específicos deste estudo serão fornecidos ao senhor de graça. Em caso de dúvida a respeito da pesquisa, entre em contato com Dr. João Carlos Moron Saes Braga no telefone: (14) 3402-5252.

Ao assinar este termo o senhor não abre mão de nenhum direito legal.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico (Dr. João Carlos Moron Saes Braga, telefone: (14) 3402-5252) irá responder todas as dúvidas que o senhor possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, o senhor pode entrar em contato também com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) tel : (14) 3402-1744 . Uma cópia deste termo será entregue para o senhor.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

.....

Nome do paciente ou responsável

Assinatura do paciente ou responsável

.....

Nome do médico responsável

Assinatura do médico responsável

Marília,.....de.....de 20.....

Médico Pesquisador: Dr. João Carlos Moron Saes Braga. CRM: 116834; Av. Vicente Ferreira, 780, Marília, SP. Tel:(14) 3402-5252

ANEXO D – Questionário de Avaliação Clínica.**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA****NOME:.....****DATA DO EXAME:...../...../..... REGISTRO HOSPITALAR:..... SEXO:.....****DATA DE NASC:..... PESO:.....ALT:.....PA:.....X..... FC:.....****GENÓTIPO DA DOENÇA:.....****Outra doença:.....****Medicação:.....****1) Hb:.....****2) Dor crônica(óssea,articulações,abdominal,cabeça): sim (....) não (....) Quantas por anos (....)****3) Crise dolorosa (síndrome pé-mão,óssea,abdominal): sim (....) não (....) Quantas por anos (....)****4) Necrose asséptica(cabeça do fêmur, úmero): sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****5) Osteomielite: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****6) Úlcera maleolar perna: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****7) Priapismo: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****8) Pneumonia: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****9) Acidente Vascular Cerebral: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****10) Trombose Venosa Profunda: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****11) Transfusão sanguínea: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)****12) Hospitalização: sim (.....) não (.....) Quantas por anos (.....)**

ANEXO E – Avaliação da Cintilografia Pulmonar.**AVALIAÇÃO CINTILOGRAFIA PULMONAR VENTILAÇÃO/PERFUSÃO****NOME:.....****DATA DO EXAME:.....****REGISTRO HOSPITALAR:..... SEXO:.....****DATA DE NASC:.....****PESO:.....ALT:.....****RESULTADO:.....**

.....

.....

ANEXO F – Avaliação Laboratorial.**AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

EXAME	RESULTADO
Hb	
Ht	
Leucócitos Totais	
Plaquetas	
Creatinina	
PCR	
Reticulócitos	
Ferritina	
Fe sérico	
Bilirrubina Total	
Bilirrubina Direta	
Bilirrubina Indireta	
Proteína Total	
Albumina	
NT-ProBNP	

ANEXO G – Avaliação Ecocardiográfica.**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA****NOME:**.....**DATA DO EXAME:**.....**REGISTRO HOSPITALAR:**..... **SEXO:**.....**DATA DE****NASC:**..... **PESO:**.....**ALT:**.....**SC:**.....**PA:**.....**FC:**.....**MÉDICO OPERADOR:**.....**1) Modo M e Bidimensional:**

DDVE: ..... DSVE: .....

VDFVE: ..... VSFVE: .....

Esp Septo: ..... Esp parede: ..... Índice Massa VE: .....

FE (Simpson): .....

Volume do átrio esquerdo (Simpson) 4C: ..... VAE (Simpson) 2C: .....

TAPSE (VD): .....

2) Doppler Pulsátil e Contínuo:

Velocidade de pico da onda E

VTI fluxo VSVD: .....

VTI fluxo em VSVE: .....

Grad.Reflu. Tricuspide: ..... VCI(insp): ..... VCI(exp): ..... PSAP: .....

3) Doppler tecidual:

Onda E' septal..... Onda E' lateral(VE)..... Onda E' lateral (VD).....

Onda S' septal..... Onda S' lateral(VE)..... Onda S' lateral (VD).....

Onda A' septal..... Onda A' lateral.....

Relação ondas E/E' (septal do VE): .....

Relação ondas E/E' (lateral do VE): .....

4) Strain sistólico bidimensional:**Componente Longitudinal VE (SL)**

	Parede anterior	Parede lateral	Parede posterior	Parede inferior	Parede septal inferior	Parede septal anterior
basal						
médio						
apical						

Valor médio:

- nível basal.....
- nível médio.....
- nível apical.....

Valor global.....

Componente Radial(SR)

	Parede anterior	Parede lateral	Parede posterior	Parede inferior	Parede septal inferior	Parede septal anterior
basal						
médio						
apical						

Valor médio:

- nível basal.....
- nível médio.....
- nível apical.....

Valor global.....

Componente Circunferencial (Sc)

	Parede anterior	Parede lateral	Parede posterior	Parede inferior	Parede septal inferior	Parede septal anterior
basal						
médio						
apical						

Valor médio:

- nível basal.....
- nível médio.....
- nível apical.....

Valor global.....

Componente Longitudinal VD (Sl)

Parede lateral do VD
basal
médio
apical

- nível basal.....
- nível médio.....
- nível apical.....

Valor global.....

5) Medidas rotacionais:

Twist ventricular esquerdo:.....

Tempo de pico de rotação apical:.....

7 REFERÊNCIAS

---

7 REFERÊNCIAS

1. Serjeant GR. Sick cell disease. *Lancet*. 1997;350:725-30. Comment in: *Lancet*. 1997;350(9092):1710.
2. Marotta CA, Wilson JT, Forget BG, Weissmann SP. Human beta-globin messenger RNA III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *J Biol Chem*. 1977;252:5040-53.
3. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. *Lancet*. 2004; 364:1343-60. Comment in: *Lancet*. 2005;365:382-3.
4. Powars DR, Hiti A, Ramicone E, Johnson E, Chan L. Outcome in Hemoglobin SC disease: a four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors. *Am J Hematol*. 2002;70:201-15.
5. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-6.
6. De Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RM. A anemia falciforme como problema de saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 1993;27:54-8.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 1.391/GM de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com doença Falciforme e outras hemoglobinopatias [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. [citado 2013 Nov 21]. Disponível em: <http://www.dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391.htm>.
8. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood*. 1991;77:214-37.
9. Falk RW, Hood WB Jr. The heart in sickle cell anemia. *Arch Intern Med*. 1982;142:1680-4.

10. Kaul, DK, Fabry, ME, Constantini 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;96:2845-53.
11. Platt, OS, Thorington, BD, Brambilla, DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E. et al. Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325:11-6. Comment in: *N Engl J Med.* 1991;325:1747-8.
12. Bainbridge, R, Higgs, DR, Maude, GH, Serjeant, GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr.* 1985;106:881-5.
13. Platt, OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639-44. Comment in: *N Engl J Med.* 1994;331:1022-3.
14. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, Shah AK, Mankad VN, Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol.* 2003;123:359-65.
15. Serjeant GR. Cardiovascular system. In: Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle Cell Disease.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992.
16. Fowler NO, Holmes JC, Ventricular function in anemia. *J Appl Physiol.* 1971;31:260-5.
17. Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2004;89:359-62.
18. Berezowski K, Mautner GC, Roberts WC. Scarring of the left ventricular papillary muscles in sickle cell disease. *Am J Cardiol.* 1992; 70:1368-70.
19. Tanner MA, Westwood MA, Pennel DJ. Myocardial infarction following sickle cell chest syndrome. *Br J Haematol.* 2006;134:2.
20. Gaffney JW, Bierman FZ, Donnelly CM, Sutton M, Pionelli S, Gersony WM. Cardiac adaptations to transfusions/chelation therapy of homozygote sickle cell anemia. *Am J Cardiol.* 1988;62:121-30.

21. Pareto Junior RC, Porto MA, Couto AA, Victor HJ, Pinheiro LA, Mendonça JC, et al. Miocardiopatias congestivas - dificuldades diagnósticas - aspectos clínicos e anatomopatológicos. *Arq Bras Med.* 1982;56:241-7.
22. Assaf M, Hahn MD, Torres M, Barreto Neto M, Victor H. Sessão clínico patológica do Hospital Universitário Antonio Pedro – UFF. *Arq Bras Med.* 1983;57:81-5.
23. Herdy GV, Aguas AF, Chedid TC. Alterações cardíacas na anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol.* 1983;40:311-15.
24. Souza Jr, Rodrigues AC, Buck PC, Guallandro SF, Mady C. Reserva de fluxo coronário na anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88: 552-8.
25. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, et al. Left ventricular structure and function: Basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1988-2001.
26. Thomas JD, Popovic ZB. Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2012-25.
27. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in case of severe anemia. *Arch Intern Med.* 1910;6:517-21.
28. Lewis JF, Maron BJ, Castro O, Moosa YA. Left ventricular diastolic filling abnormalities identified by Doppler echocardiography in asymptomatic patients with sickle cell anemia. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1473-8.
29. Killick Y, Acartuk E, Kumi M. Echocardiographic findings in mild and severe forms of sickle cell anemia. *Acta Paediatr Jpn.* 1993;35:243-6.
30. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects os anemia. *Am Heart J.* 1972;83:415-26.
31. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975;56:56-64.
32. Balfour JC, Covitz W, Davis H, Rao PS, Strong WB, Alpert BS. Cardiac size and function in children with sickle cell anemia. *Am Heart J.* 1984;108:345-50.

33. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest*. 1990;98:1169-74.
34. Ress AH, Stefadouros MA, Strong WB, Miller MD, Gilman P, Rigby JA, et al. Left ventricular performance in children with homozygous sickle cell anemia. *Br Heart J*. 1978;40:690-6.
35. Collins FS, Orringer EP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med*. 1982;73:814-21.
36. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol*. 1994;74:626-8.
37. Voskaridou E, Tsetsos G, Tsoutsias A, Spyropoulou E, Christoulas D, Terpos E. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell/ β thalassemia: incidence and correlation with serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations. *Haematologica*. 2007;92:738-43.
38. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor VI, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107:2279-85.
39. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of the left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation*. 1989;79:1226-36.
40. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, Sutherland GR, Fenn L. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Br J Radiol*. 1994;67:679-88.
41. Gorcsan J 3rd, Gulati VK, Mandarino WA, Katz WE. Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue Doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am Heart J*. 1996;131:1203-13. Comment in: *Am Heart J*. 1997;133:713.
42. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, 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*. 2007;116:637-47. Comment in: *Circulation*. 2007;116:591-3.

43. 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;49:472-9. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:378; author reply 378-9.
44. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs SR, Barst RJ, Machado RF, Nouraie M, Hassell KL, Little JA, Schraufnagel DE, Krishnamurti L, Novelli EM, Girgis RE, Morris CR, Rosenzweig EB, Badesch DB, Lanzkron S, Castro OL, Taylor JG 6th, Hannoush H, Goldsmith JC, Gladwin MT, Gordeuk VR, Walk-PHASST Investigators. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*. 2011;124:1452-60. Comment in: *Circulation*. 2012;125:e930.
45. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol*. 2008;83:15-8.
46. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J*. 1997;18:330-9.
47. Wita K, Filipiecki A, Drzewiecka-Gerber A, Wrobel W, Rybicka-Musialik A, Nowak M, et al. Diagnostic utility of tissue tracking echocardiography for the diagnosis of ischaemic heart disease. *Kardiol Pol*. 2006;64:259-65; discussion 66-7.
48. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:1334-42.
49. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004;109:978-83.
50. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum*. 2000;36:197-202.

51. Denenberg BS, Criner G, Jones R, Spann JF. Cardiac function in sickle cell anemia. *Arch Intern Med.* 1983;51:1674-8.
52. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1313-27.
53. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1021-9.
54. Belghitia H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard P, Serri K, et al. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101:163-9.
55. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Ferreira C. Speckle tracking - a contratilidade em sintonia fina. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2010;23:46-54.
56. Ballester-Rodes M, Flotats A, Torrent-Guasp F, Carrio-Gasset I, Ballester-Alomar M, Carreras F, et al. The sequence of regional ventricular motion. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2006;29(Suppl 1):S139-44.
57. D'Hooge J. Principles and different techniques for speckle tracking. In: Marwick TH, Yu CM, Sun JP.(eds). *Myocardial imaging: tissue Doppler and speckle tracking.* Atlanta: Blackwell; 2007. p. 17-24.
58. Dell Castillo JM, Herszkowicz N, Boschilia T, Capuano RL, Cortese MDS. Deformação miocárdica tangencial (shear strain) em indivíduos normais: o seu significado. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2009;22:20-6.
59. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation. Speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005;112:3149-56.
60. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckeberg G, Pradhan M, Roomi UA, et al. Two and three dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography.* 2013;30:88-105.

61. Kim HK, Shn DW, Lee SE, Choi SY, Park JS, Kim YJ, et al. Assesment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:45-53.
62. Marwick TH, Leano FL, Brown J, Sun JP, Hoffman R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echo cardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:80-4.
63. Blanc J, Santos B, Montalembert, Bonnet D, Boudjemline Y. Right Ventricular strain is altered in children with sickle cell disease. *J Am Soc Ecocardiogr.* 2012;25:511-7.
64. Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch C, 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.* 2012;29:962-9.
65. Monte I, Buccheri S, Bottari V, Blundo A, Licciardi S, Romeo MA. Left ventricular rotational dynamics in beta thalassemia major: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1083-90.
66. Lima CS, Ueti OM, Ueti AA, Franchini KG, Costa FF, Saad ST. Enalapril therapy and cardiac remodelling in sickle cell disease patients. *Acta Cardiológica.* 2008;63:599-602.
67. Greaves SC. Assesment of left ventricular systolic function in research and clinical practice. *Heart.* 2000;83:493-4.
68. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: Sample size calculations. *Critical Care.* 2002;6:335-41.
69. Altman D.G. How large a sample? In: Gore SM, Altman DG (eds). *Statistics in Practice.* London, UK: British Medical Association; 1982.
70. El-Hazmi MA. Heterogeneity and variation of clinical and haematological expression of haemoglobin S in Saudi Arabs. *Acta Haematol.* 1992;88:67-71.
71. Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and

- Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiography*. 2005;18:1440-63. Comment in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:337-40.
72. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277-313.
73. Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assesment of left ventricular hypertrophy:comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.
74. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70:657-62.
75. Shrout PE, Fleiss, JL. Intraclass correlations: uses in assessing reliability. *Psychol Bull*. 1979;86:420-8.
76. Powars DR, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med*. 1991;115:614-20.
77. Sengupta SP, Jaju R, Nugurwar A, Caracciolo G, Sengupta PP. Left ventricular myocardial performance assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sickle cell crisis. *Indian Heart J*. 2012;64:553-8.
78. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J*. 2008;29:2014-23.

79. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:176-83.
80. Modebe O, Ifenu SA. Growth retardation in homozygous sickle cell disease: role of calorie intake and possible gender related differences. *Am J Hematol.* 1993;44:149-54.
81. Zago AM, Kerbaux J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM, et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med.* 1992;44:317-21.
82. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J.* 1972;83:415-26.
83. Cipolotti R, Costa GB, Lima WH, Franco RP, Mello EV, Dal Fabro AL, et al. Echocardiographic characteristics of patients with sickle cell anemia in Sergipe, Brazil. *J Trop Pediatr.* 2001;47:73-6.
84. West MS, Wethers D, Smith J, Steinberg M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The cooperative study of sickle cell disease. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:893-909.
85. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, Taveira-da-Silva AM, Ballas SK, Blackwelder W, Xu X, Hunter L, Barton B, Waclawiw M, Castro O, Gladwin MT; MSH Investigators. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA.* 2006;296:310-8.
86. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute syndrome in sickle cell disease. National acute chest syndrome study group. *N Engl J Med.* 2000; 342:1855-65. Erratum in: *N Engl J Med* 2000;343:824. Comment in: *N Engl J Med.* 2000;343:1336; author reply 1336-7; *N Engl J Med.* 2000; 342:1904-7; *N Engl J Med.* 2000;343(18):1336; author reply 1336-7.
87. Castro O. Pulmonary complications of sickle cell disorders from an adult perspective. Education program book. *Am Societ Hematol.* 1999;39-44.
88. Herdy GVH, Aguas AFF, Chedid TC. Alterações cardíacas na anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol.* 1983;40:311-5.

89. Martin C, Cobb C, Johnson C, Tatter D, Haywood LJ. Cardiovascular pathology in sickle cell disease. *Clin Res*. 1983;31:13A.
90. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1272-9.
91. 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;350:886-95.
92. Lindsay J Jr, Meshel JC, Patterson RH. The cardiovascular manifestation of sickle cell anemia. *Arch Intern Med*. 1974;133:643-51.
93. Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol*. 1978;42:211-6.
94. Duke M, Abelman WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*. 1969;32:503-15.
95. Gladwin MT, Barst RJ, Castro OL, Gordeuk VR, Hillery CA, Kato GJ, et al. Pulmonary hypertension and NO in sickle cell. *Blood*. 2010;116:852-4. Comment in: *Blood*. 2010;116:687-92.
96. 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;116:16-21. Comment in: *Blood*. 2010;116(1):1-2.
97. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The heart in sickle cell anemia: the cooperative study of sickle cell disease. *Chest*. 1995;108:1214-9.
98. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85:36-40.
99. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1976;60:968-72.

100. Manno BV, Burka ER, Hakki A, Manno CS, Iskandrian AS, Noone AM. Biventricular function in sickle cell anemia: radionuclide angiographic and thallium-201 scintigraphic evaluation. *Am J Cardiol.* 1983;52:584-7.
101. Ayo PO, Abinya NA, Joshi MD, Lore W. Cardiovascular features in adolescents and adults with sickle cell anemia. *East Afr Med J.* 1993;70:270-6.
102. 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;21:1163-7.
103. Arslankoylu AE, Hallioglu O, Yilgor E, Duzovali O. Assessment of cardiac functions in sickle cell anemia with Doppler myocardial performance index. *J Trop Pediatr.* 2010;56:195-7.
104. Chow PC, Liang XC, Cheung EW, Lamm WW, Cheung YF. New two dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart.* 2008;94:855-9.
105. Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T, Yamagishi M, Sunagawa K, Myatake K. Right ventricular dP/dt/P (max), not dP/dt (max), noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:136-42.
106. Onyekwere OC, Campbell A, Teshome M, Onyeagoro S, Sylvan C, Akintilo A, et al. Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:309-12.
107. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2006;81:858-63.
108. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echodoppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin.* 2000;18:513-46.
109. Hankins JS, McCarville MB, Hillebrand 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;55:495-500.

110. Keele KD. Leonardo da Vinci's elements of the science of man. New York: Academic Press; 1983.
111. Burns AT, McDonald IG, Thomas JD, MacIsaac A, Prior D. Doin' the twist: new tools for an old concept of myocardial function. *Heart*. 2008;94:978-83.
112. Arts T, Costa KD, Covell JW, McCulloch AD. Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation. *Am J Physiol Heart Circ*. 2001;280:2222-9.
113. Lester SJ, Tajik AJ, Oh JK, Khanderia BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:679-89.
114. Taber LA, Yang M, Podszus WW. Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech*. 1996;29:745-52.
115. Van Dalen BM, Kauer F, Soliman OI, Vletter WB, Michels M, Ten Cate FJ, et al. Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95:657-61.
116. Sun JP, Steart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103:411-5.
117. Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, Urayama S, Miyatake K, Kitakaze M. Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. *Basic Res Cardiol*. 2006;101:465-70.
118. Burns AT, La Gerche A, Prior DL, MacIsaac AI. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *J Am Coll Cardiol Imaging*. 2009;2:709-16. Comment in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):717-9.
119. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perfetto F, De Antoniis F, Cania A, et al. Characteristics of left ventricular rotational mechanics in patients with systemic amyloidosis, systemic hypertension and normal left ventricular mass. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31:159-65.

120. Weiner RB, Weyman AE, Khan AM, Reingold JS, Chen-Tournoux AA, Scherrer-Crosbie M, et al. Preload dependency of left ventricular torsion: the impact of normal saline infusion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:672-8.
121. Dong SJ, Hees PS, Huang WM, Buffer SA, Weiss JL, Shapiro EP. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. *Am J Physiol*. 1999;277:1053-60.
122. Hansen DE, Daughters GT 2nd, Alderman EL, Ingels NB, Stinson EB, Miller DC. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans. *Circulation*. 1991;83:1315-26.
123. Moon MR, Inghels NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Hansen DE, Miller DC. Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation*. 1994;89:142-50.
124. Van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OI, Ten Cate FJ, Galeijns ML. Importance of transducer position in the assessment of apical rotation by speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:895-8.
125. 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;134:109-15.
126. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol*. 2008;83:18-25.
127. 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;365:44-53. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:453-4; *N Engl J Med*. 2011;365:1647-8; *N Engl J Med*. 2011; 365:1646; author reply 1648-9; *N Engl J Med*. 2011; 365(17):1645-6; author reply 1648-9; *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):593-6..
128. Fonseca GH, Souza R, Salemi VC, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterization in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39:112-8.

129. Lima CS, Ueti OM, Ueti AA, Franchini KG, Costa FF, Saad ST. Enalapril therapy and cardiac remodelling in sickle cell disease patients. *Acta Cardiol.* 2008;63:599-602.