

Anemia Falciforme e Disfunção Diastólica Latente: Alterações Ecocardiográficas

Sickle-cell Anemia and Latent Diastolic Dysfunction: Echocardiographic Alterations

André Fattori, Daniela Camargo Oliveira, Roger Frigério Castilho, Otávio Rizzi Coelho

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, São Paulo, SP - Brasil

Introdução

A anemia falciforme (AF) é uma doença de repercussão sistêmica com disfunção e falência de múltiplos órgãos devido ao fenômeno de vasoclusão e ativação endotelial. A causa genética da doença é uma substituição de ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia de betaglobina¹. Fatores estressores do microambiente vascular (desidratação celular, hipoxemia, aumento da concentração da hemoglobina corpuscular, diminuição do tempo de trânsito das hemácias na microcirculação e redução do pH sanguíneo) desencadeiam a polimerização da hemoglobina dentro da célula, formando estruturas paracristalinas que provocam a deformação em foice do eritrócito, aumento da viscosidade sanguínea, hemólise e vasoclusão^{1,2}. Simultaneamente, há sequestro de óxido nítrico (NO) pela hemoglobina livre no plasma, acarretando menor biodisponibilidade do NO e aumento da adesão endotelial (em condições fisiológicas, o NO promove inibição de agregação, ativação plaquetária e inibição da transcrição de proteínas de adesão)¹.

O aumento do débito cardíaco (DC), a diminuição da pós-carga consequente à vasodilatação periférica como resposta à hipoxemia, o aumento da viscosidade sanguínea secundário às alterações morfológicas e a perda da deformabilidade das hemácias falcizadas são fatores envolvidos com a sobrecarga sistólica dos ventrículos e progressivo alargamento das câmaras cardíacas³⁻⁵.

Relato do caso

Aqui relatamos os efeitos adversos registrados em um único paciente após expansão volêmica, ainda que o exame inicial mostrasse função sistólica de ventrículo esquerdo limítrofe, sem disfunção diastólica observável do ponto de vista ecocardiográfico. Esse exame foi realizado como parte de um protocolo de estudo das complicações cardíacas em indivíduos adultos com AF, previamente aprovado pelo comitê de ética local.

Palavras-chave

Disfunção Ventricular, Frequência Cardíaca, Anemia falciforme, Ecocardiografia Doppler.

Correspondência: André Fattori •

Rua Joaquim de Paula Souza, 52, Proença. CEP: 13026-210, Campinas – SP.
E-mail: afattori@fcm.unicamp.br; afattori@unicamp.br

Artigo recebido em 6/3/2014, revisado em 16/8/2014, aceito em 26/8/2014.

DOI: 10.5935/abc.20150027

O paciente, de 40 anos, portador de AF, negava sintomas na anamnese realizada no momento do exame, exceto pela queixa de palpitações esporádicas relacionadas a esforço físico moderado. As imagens ecocardiográficas foram obtidas bidimensionalmente, em modo M, Doppler pulsado, Doppler contínuo, Doppler colorido e Doppler tecidual, e, então, as estimativas foram calculadas a partir das imagens adquiridas^{6,7}. Os exames laboratoriais basais revelaram nível sérico de hemoglobina em 10,1 mg/dL, desidrogenase láctica (LD) de 1.002 U/L, ferritina de 280,9 ng/mL, NT-pró-BNP de 250,0 pg/mL e perfil eletroforético de hemoglobina determinado por HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) demonstrando HBS = 82,6%, HA2 = 3,8% e o restante em HBF.

Após a realização do exame inicial, foi submetido a infusão volêmica com solução fisiológica e, ao final de 12 minutos de infusão (volume de 400 ml), o paciente queixou-se de sensação de palpitação e dispneia, sendo que o exame físico detectou turgência jugular e estertorações em bases pulmonares. O exame ecocardiográfico foi reiniciado, verificando-se períodos de bigeminismo supraventricular e extrasístoles supraventriculares isoladas, detectadas pela monitoração cardíaca do ecocardiógrafo (Tabela 1), mantidas por até 10 minutos após interrupção da infusão. No momento do reinício do exame ecocardiográfico, após a infusão de solução fisiológica endovenosa, foram observadas variações importantes nas medidas de câmaras e de função diastólica em relação aos parâmetros observados no *status* basal. O átrio esquerdo (AE), que inicialmente apresentava aumento leve de volume máximo (34,0 ml/m²), sofreu dilatação acentuada (56,0 ml/m²), com manutenção de fração de ejeção normal avaliada pelos métodos de Teicholtz (60%) e Simpson (54%) – Figuras 1 e 2.

Discussão

Em relação aos parâmetros da função diastólica analisados no caso aqui apresentado, ocorreu progressão para um padrão de disfunção do tipo enchimento pseudonormal no segundo exame realizado, conforme a Tabela 1. A razão E/A teve aumento importante, compatível com o padrão de enchimento pseudonormal verificado na disfunção diastólica tipo II, o que também foi evidenciado pelo aparecimento da onda L e pela inversão do fluxo S/D na veia pulmonar⁷. Outras medidas características da disfunção diastólica, como a elevação do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de desaceleração da onda E (TD), mostraram-se compatíveis com o padrão de aumento da rigidez miocárdica.

Tabela 1 – Medidas ecocardiográficas basais e após a carga volêmica (400 mL de solução fisiológica 0,9%)

| Parâmetro | Basal | Valor na sobrecarga |
|--|-------|---------------------|
| Diâmetro da raiz da aorta (cm) | 3,1 | 3,3 |
| Diâmetro atrial esquerdo (cm) | 4,4 | 4,4 |
| Volume atrial esquerdo (final da sístole ventricular), ml/m ² | 34,0 | 56,0 |
| Máximo volume atrial direito (ml) | 44,0 | 47,0 |
| Diâmetro diastólico final de VE (cm) | 5,5 | 5,5 |
| Diâmetro sistólico final de VE (cm) | 3,8 | 3,7 |
| Espessura do septo (cm) | 0,80 | 0,90 |
| Espessura da parede posterior do VE (cm) | 0,80 | 0,80 |
| Diâmetro diastólico final de VD (cm) | 2,4 | 2,3 |
| Massa ventricular esquerda (g) | 122 | 142 |
| Relação massa/volume de VE | 0,80 | 0,90 |
| Fração de ejeção Teichholz | 58% | 60% |
| Fração de ejeção Simpson | 50% | 54% |
| Razão E/A mitral | 1,27 | 2,67 |
| Tempo de desaceleração (TD) (ms) | 0,150 | 0,217 |
| Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (ms) | 0,046 | 0,096 |
| Onda E (cm/s) | 86,8 | 80,8 |
| Onda A (cm/s) | 68,5 | 30,2 |
| Onda S' mitral septal (cm/s) | 8,70 | 8,70 |
| Onda E' mitral septal (cm/s) | 12,80 | 13,40 |
| Razão E/E' septal mitral | 6,78 | 6,03 |
| Razão E'/A' septal mitral | 1,47 | 2,4 |
| Índice TEI | 0,23 | 0,34 |
| Tempo de aceleração/tempo de ejeção | 0,48 | 0,47 |
| Gradiente mitral | 28,0 | 25,0 |
| Fluxo sistólico/fluxo diastólico de veia pulmonar | > 1 | < 1 |

Habitualmente, a resposta esperada da função diastólica durante a sobrecarga pressórica de átrio esquerdo seria a redução das velocidades E e E' mitral, mantendo uma relação E/E' elevada, conforme o maior grau de disfunção diastólica. Paradoxalmente, as velocidades de fluxo mitral sofreram redução, porém a velocidade de E' apresentou aumento, demonstrando não ser, nesse paciente, um marcador seguro da alteração da função diastólica. O fluxo de veias pulmonares foi um marcador mais preciso da alteração do padrão normal para disfunção diastólica do tipo pseudonormal. É possível que esse fenômeno esteja relacionado ao estado hiperdinâmico cardíaco, secundário à anemia, apresentando um recrutamento muscular satisfatório frente à sobrecarga (demonstrado pelo aumento de velocidade de E' e aumento de fração de ejeção).

Uma característica importante também avaliada foi o índice de desempenho ventricular global, ou índice de Tei, um parâmetro indicado para padronização e comparação de resultados obtidos por diferentes estudos. No caso desse paciente, observou-se elevação do índice de Tei de 0,23 para 0,34, e a piora do desempenho pode ser explicada

pela elevação dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos, associada à reduzida complacência ventricular, sendo que a frequência cardíaca não se modificou no período de observação.

O rastreamento ecocardiográfico utilizou medidas independentes da carga volumétrica, uma vez que as características hemodinâmicas próprias da AF – como o elevado débito cardíaco – podem mascarar padrões de disfunção diastólica e, portanto, provocar um subdiagnóstico. O paciente descrito neste caso apresentava dois marcadores bioquímicos associados a desfechos desfavoráveis. Elevados valores de LD são reconhecidos como indicadores de hemólise acentuada e são descritos como preditor das complicações clínicas da SCA, principalmente aquelas relacionadas com ativação endotelial e processo inflamatório crônico⁸⁻¹⁰. Outra característica é a elevação do NT-pró-BNP, que estava em 250,0 pg/mL, o que poderia sugerir o comprometimento subclínico da função. Valores de NT-pró-BNP acima de 160,0 pg/mL têm sido associados ao diagnóstico de hipertensão pulmonar e considerados fator de risco independente de maior mortalidade⁸⁻¹⁰.

Relato de Caso

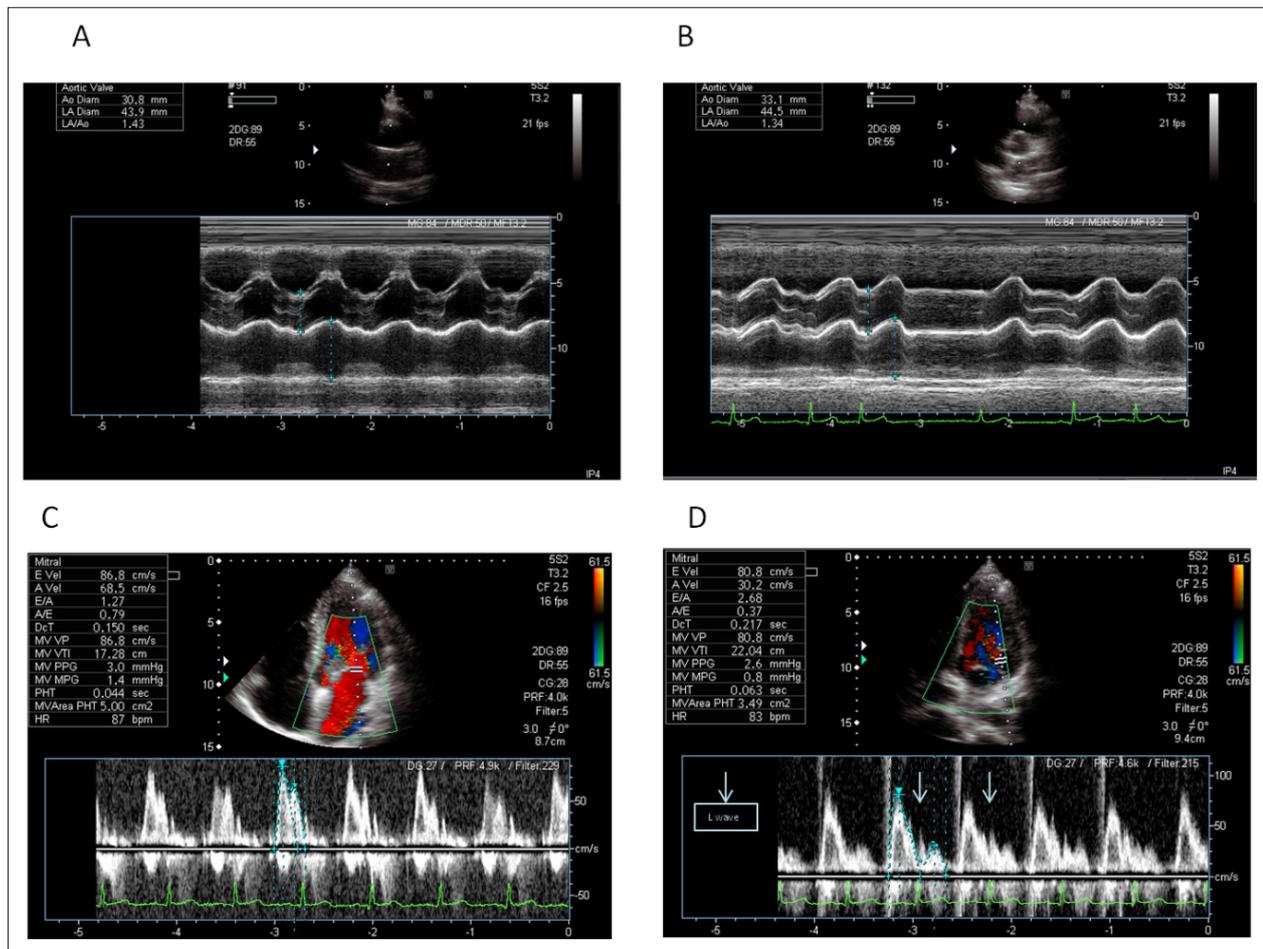


Figura 1 – (A) Corte paraesternal no modo M mostrando a aorta e o átrio esquerdo. (B) O mesmo corte de A com registro ECG mostrando extrasístoles ventriculares isoladas. (C) Registro basal de Doppler espectral do fluxo mitral. (D) Registro do Doppler espectral pós-infusão evidenciando o refluxo mitral e o desenvolvimento da onda L.

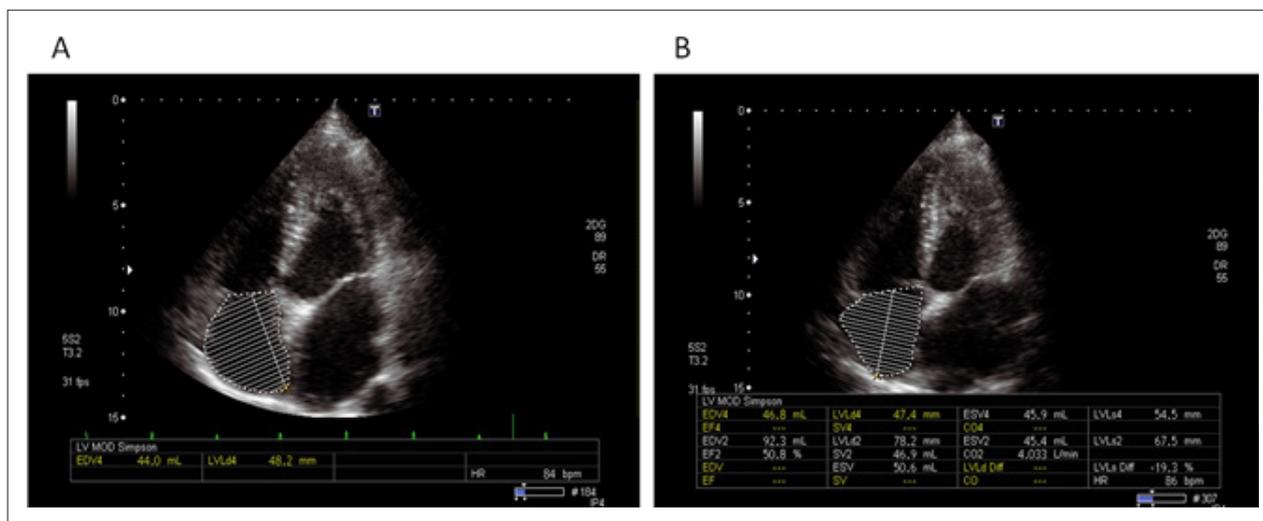


Figura 2 – Cortes apicais de quatro câmaras pré-expansão volêmica (A) e pós-expansão volêmica (B), com volumes indexados de átrio esquerdo de 34 mL/m² e 56 mL/m², respectivamente.

A importância deste caso repousa no fato de que as complicações cardiopulmonares são a principal causa de morte em doentes com anemia falciforme, e, particularmente nesse paciente, observou-se um padrão ecocardiográfico inocente antes do estresse volêmico. Isso sugere que alguns portadores de anemia falciforme podem apresentar complicações potencialmente fatais, a despeito de um exame com poucas alterações. Estudos complementares são necessários para melhor compreensão das alterações da complacência ventricular e atrial, do comportamento da função diastólica, e para a identificação de pacientes em risco de descompensação hemodinâmica e desfechos adversos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fattori A, Oliveira DC, Coelho OR; Obtenção de dados e Redação do manuscrito:

Fattori A, Oliveira DC; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fattori A, Oliveira DC, Castilho RF, Coelho OR; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Fattori A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Daniela Camargo Oliveira pela Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP.

Referências

1. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood*. 2007; 21(1):37-47.
2. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem*. 1990;40:63-279.
3. 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 (CSSCD). *Chest*. 1995; 108(5):1214-9.
4. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1358-64.
5. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Ferrari AH, Pinheiro LAF, Filho LJ, et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(5):365-70.
6. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997;95(6):1686-744.
7. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
8. Voskaridou E, Tsetsos G, Tsoutsias A, Spyropoulou E, Christoulas D, Terpos E. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell/beta thalassemia: incidence and correlation with serum N-terminal pro-br92(6):738-43. *ain natriuretic peptide concentrations*. *Haematologica*. 2007;92(6):73-43.
9. Takatsuki S, Ivy DD, Nuss R. Correlation of N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide levels with clinical, laboratory, and echocardiographic abnormalities in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2012;160(3):428-33.
10. Aliyu ZY, Suleiman A, Attah E, Mamman AI, Babadoko A, Nouraie M et al. NT-proBNP as a marker of cardiopulmonary status in sickle cell anaemia in Africa. *Br J Haematol*. 2010;150(1):102-7.