

Alterações Cardiovasculares na Anemia Falciforme

Wolney de Andrade Martins, Evandro Tinoco Mesquita, Delma Maria da Cunha, Anelise Hagen Ferrari, Luiz Augusto de Freitas Pinheiro, Luiz José Martins Romão F^o, Raul Carlos Pareto Jr

Niterói, RJ

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária atribuída a uma lesão molecular específica, que é a troca do ácido glutâmico por valina no 6^o resíduo da cadeia beta da hemoglobina¹. Desta troca resulta a polimerização da hemoglobina em longas fibras formando um gel, o que torna a hemácia rígida e em forma de foice, diminuindo então sua flexibilidade e dificultando, conseqüentemente, sua passagem através da microcirculação².

Estudos de biologia molecular identificaram a origem africana deste polimorfismo genético. Há diversos haplótipos nas diferentes regiões da África. Os processos migratórios e de colonização levaram a exportação do gene para os povos mediterrâneos e americanos. Na população brasileira, predomina o haplótipo CAR beta s como resultado da importação de Angola e do Congo. Com a intensa miscigenação racial, no Brasil, o paciente com AF pode variar do fenótipo de olhos verdes e cabelos loiros ao negro. Na região metropolitana do Rio de Janeiro, encontram-se entre 12 a 14,4% de falcêmicos brancos^{3,4}.

A AF deve ser considerada problema de saúde pública no Brasil, especialmente nas regiões norte e nordeste⁵: 1^o, por se tratar da doença hereditária de maior prevalência⁶. A hemoglobina S (HbS) chega a freqüência de 7,6% da população do nordeste do Brasil, composta de 82% de negros e mulatos⁷. A forma homocigota manifesta-se entre 0,1 a 0,3% da população; 2^o, pelo diagnóstico tardio, feito geralmente na adolescência, quando são evidentes as lesões em diversos órgãos, como coração, baço e rins. Por interferir na vida escolar de 28,7%, e na vida profissional de 62,5% dos doentes, acarretando dependência financeira aos responsáveis ou ao Estado; 3^o, pela alta morbimortalidade, levando, no Brasil, a uma vida média de 16,4±12,1 anos⁸. Apresenta uma expectativa de mortalidade 17 vezes maior que a população normal⁹.

Certamente não foi por acaso que a primeira descrição da AF tenha sido feita por um cardiologista. James Herrick relatou, em 1910, o caso de um homem negro, de 20 anos, com dispnéia, palpitações, cardiomegalia, sopro sistólico e pulsos cheios, cujo exame de sangue periférico mostrou

hemácias em forma de foice¹⁰. Nestes 88 anos, muitos aspectos foram esclarecidos com a evolução da metodologia de investigação diagnóstica, todavia restam questões conflitantes. Há poucos estudos prospectivos, em adultos, com metodologia criteriosa, quanto ao diagnóstico eletroforético, padronização de nomenclatura¹¹ e a exclusão de outras causas para cardiopatias. No Brasil, na Universidade Federal Fluminense, têm-se realizado avaliações anatomoclínica, radiológica, fonomecanocardiográfica, ecocardiográfica e dopplerfluxométrica sobre o comprometimento cardiovascular da doença¹²⁻²⁰. Este trabalho tem por objetivo revisar as alterações cardiovasculares comuns às anemias crônicas e, especialmente, as peculiaridades da AF mais freqüentes e graves²¹⁻²³.

Biologia molecular e fisiopatologia

As manifestações clínicas da AF podem ser atribuídas às alterações da reologia sangüínea, ou seja, alterações físicas no fluxo sangüíneo ao nível da microcirculação devido, principalmente, à rigidez das hemácias^{24,25}. O processo de afoçamento pode culminar em obstrução, isquemia e dano orgânico irreversível²⁶. Esta dificuldade em se deformar é devida à polimerização da HbS em longas fibras, formando um gel. Vários fatores concorrem para isto. Classicamente, atribui-se a baixa saturação de oxigênio como fator principal. Mais recentemente, tem-se demonstrado que três outros fatores são importantes para a polimerização: a concentração de HbS e sua composição, o estado de hidratação celular e as alterações na membrana celular do eritrócito^{2,27-31}.

A cinética da polimerização, também, é fator determinante. Se o tempo gasto para o processo de gelificação for menor que o tempo necessário para as hemácias transitarem pela microcirculação, provavelmente haverá obstrução. Caso contrário, o fenômeno vasoclusivo será evitado^{29,30}.

As lesões na membrana celular do eritrócito e o rearranjo dos polímeros em seu interior, explicariam por que muitas células se mantêm morfológicamente alteradas mesmo após a reoxigenação³¹.

Acachos de proliferação da íntima dos grandes vasos, displasia fibromuscular focal em pequenas artérias coronárias, assim como o aumento da atividade dos neutrófilos e do sistema complemento têm sugerido a presença de fatores celulares e humorais^{26,32,33}. Portanto, acredita-se que a patogênese da AF seja multifatorial.

Universidade Federal Fluminense - Niterói

Correspondência: Wolney de Andrade Martins - Coordenação do Mestrado em Cardiologia - Av. Marquês do Paraná, 303 - 2^o - 24033-900 - Niterói, RJ

Recebido para publicação em 2/2/98

Aceito em 18/4/98

Alterações morfológicas na anemia falciforme

A cardiomegalia global é notada ao exame físico em 68 a 80% nas diferentes séries^{17,18,34,35}. O estudo radiológico confirma este achado do exame físico em 71 a 84%, sendo que o índice cardiotorácico varia entre 0,54 a 0,58^{17,18,36,37}.

Os primeiros estudos ao ecocardiograma unidimensional já mostravam que a alteração cavitária mais prevalente era o aumento do átrio esquerdo (AE). O aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) também é fato indiscutível^{18,37-44}. O índice de massa ventricular esquerdo calculado a partir da ecodopplercardiografia (EDC) mostra aumento significativo quando comparados por sexo. Encontra-se nos falcêmicos, portanto, uma hipertrofia excêntrica do VE^{14,42,44-46}.

Todas as alterações são de caráter progressivo, sendo mais exuberantes nos grupos etários mais idosos^{3,39,40,44,45,47}. São também, mais freqüentes nos falcêmicos do que naqueles com anemias carenciais⁴⁸. Os achados anatomopatológicos confirmam os dados de imagem. Observam-se dilatação do VE em 44 a 100% e aumento da massa em 80 a 100%^{14,21,45,49,50}.

O aumento do diâmetro diastólico do ventrículo direito (VD) em valores absolutos é controverso na literatura. Varia entre 15 a 20% dos pacientes no estudo ecocardiográfico^{47,51}. Acredita-se que a dilatação do VD seja mais tardia e menos intensa que a das cavidades esquerdas^{37,52}. No nosso grupo de estudos, observou-se aumento do VD relacionado à superfície corporal em 28% dos casos contra 80% de aumento do índice de VE¹⁸.

Lesões oro-valvares

A presença de sopro sistólico é o sinal mais freqüente no exame cardiovascular do falcêmico^{17,34,36,51}, chegando a 100% dos pacientes examinados em nossa série¹⁸ e na de Klinefelter²¹. Entretanto, lesões oro-valvares raramente são encontradas à EDC ou à necropsia. Atribui-se então, o achado ao hiperfluxo⁴⁶. A doença reumática é um diagnóstico diferencial sindrômico da AF, porém se desconhece qualquer correlação. A freqüência de prolapso valvar mitral em falcêmicos é baixa na maioria dos trabalhos^{17,18,51,53}, sendo até menor que a esperada para a população geral⁵⁴.

Alterações microscópicas

Os estudos microscópicos do coração relatam 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^{12-14,34,49,55}.

Barreto Netto e col denominaram de "lesões infarctóides" no miocárdio do falcêmico ao conjunto de hemácias afoiçadas no interior de vasos, áreas focais de fibras miocárdicas isquemiadas, e a redução da luz dos vasos por lesões parietais necróticas com protusão concêntrica, na

ausência de lesões ateroscleróticas¹²⁻¹⁴. Como as lesões citadas também foram encontradas em indivíduos não anêmicos como os portadores de traço falcêmico^{12,13}, não se pode atribuir, exclusivamente, à anemia como fator causal desta agressão ao miocárdio.

Contrastando com as síndromes talassêmicas, a hemossiderose cardíaca é rara na AF⁵⁰. Corroborando com isto, os parâmetros de função sistólica não diferem entre falcêmicos transfundidos ou não⁴¹.

Alterações funcionais na anemia falciforme

Quadro hemodinâmico - A anemia crônica apresenta-se, fisiopatologicamente, no aparelho cardiovascular como uma síndrome de alto débito. É a doença que mais freqüentemente aumenta o débito cardíaco (DC) em repouso. Este aumento do DC, geralmente, ocorre nas anemias crônicas quando a HbS é ≤ 7 g/dL. Na AF ocorre mesmo com níveis de hemoglobina entre 9 e 10 g/dL. Isto se dá às custas do incremento do volume sistólico, já que, raramente, a taquicardia é encontrada^{22,23}.

A pressão arterial (PA) sistólica encontra-se normal, enquanto que a diastólica está diminuída, resultando assim em menor PA média^{18,22,23}. Coerentemente, a resistência vascular periférica total e o estresse parietal telessistólico estimados encontram-se significativamente diminuídos, decrescendo proporcionalmente à gravidade da anemia^{18,37,53}.

Consideram-se como principais mecanismos de elevação do DC aqueles que diminuem a pós-carga como a vasodilatação periférica e a diminuição da viscosidade sanguínea. A hipóxia leva à acidose láctica, à liberação de bradicinina e adenosina e, conseqüentemente, à vasodilatação. Especificamente na AF, a viscosidade sanguínea encontra-se normal ou até mesmo aumentada^{24,25}. A pré-carga está aumentada pelo incremento no volume plasmático total^{23,40,53}. O aumento na produção de 2,3 difosfoglicerato desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, levando ao aumento da extração tecidual de oxigênio com papel especial na AF⁵⁶.

Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo - É grande dúvida do hematologista e cardiologista clínicos: atribuir as freqüentes queixas de dispnéia e cansaço à anemia ou à insuficiência cardíaca (IC). O diagnóstico de IC em quaisquer das síndromes de alto débito é difícil. Deve-se lembrar que, conceitualmente, o diagnóstico de IC deveria ser feito a partir da análise do metabolismo do oxigênio ou por parâmetros que avaliassem a contratilidade miocárdica e não o desempenho do coração como bomba⁵³.

Evidências contrárias à disfunção sistólica do VE - As evidências contrárias foram baseadas, principalmente, nos achados dos índices de fase de ejeção, tais como fração de ejeção, percentual de encurtamento sistólico e índice cardíaco, normais ou aumentados. Concluía-se, então, pela inexistência de disfunção^{37,38,40,44,47,57-59}. Porém, Denenberg e col⁵³ chamaram a atenção, pela primeira vez, que estes

parâmetros convencionais, por sofrerem grande influência das alterações da pré e da pós-carga, não serviriam para avaliar a função sistólica em falcêmicos. Argumentaram que os falcêmicos, pelo aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga, através do mecanismo de Frank-Starling, apresentariam estes índices normais ou até mesmo aumentados, ocultando a função intrínseca do músculo cardíaco.

Os intervalos sistólicos do VE medidos à fonomecanocardiografia encontram-se normais^{17,38,60}. Entretanto, o mesmo não ocorreu nas anemias graves com níveis de hemoglobina <7g/dL⁶¹. É sabido que as alterações de carga presentes na anemia crônica podem comprometer estes índices levando a uma pseudo-normalização⁴⁰.

Evidências favoráveis à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo - 1) Os falcêmicos encontram-se, em sua maioria, nas classes funcionais II e III da *New York Heart Association* quanto à tolerância ao esforço^{18,36,53,57}; 2) a resposta ao exercício e a capacidade laborativa observadas à ergometria acoplada a cintilografia acham-se diminuídas. A frequência cardíaca (FC) máxima obtida à ergometria é anormalmente baixa, mesmo em crianças⁶². A elevação da PA e a variação do DC são significativamente menores que a esperada na análise do exercício acoplado ao estudo cintilográfico^{39,40,63-65}; 3) a grande frequência de alterações eletrocardiográficas, entre 35 a 82% nas séries. As alterações mais comuns são a sobrecarga atrial esquerda e as alterações inespecíficas e difusas da repolarização ventricular^{14,17,18,23,35,36,46,52,66}; 4) parâmetros independentes das alterações de carga, como a relação estresse parietal/índice de volume tele-sistólicos mostram, inequivocamente, déficit de contratilidade miocárdica^{18-20,37,48,53}. A disfunção sistólica correlaciona-se diretamente com o grau de dilatação cavitária do AE e VE. Esta correlação não ocorre com os índices de fase de ejeção¹⁸⁻²⁰; 5) parâmetros indiretos de aferição da função sistólica, como o índice de volume tele-sistólico do VE e a distância E-septo mitral, encontram-se aumentados em falcêmicos¹⁸⁻²⁰; 6) a forma congestiva de insuficiência cardíaca (ICC) manifesta-se entre 5,4 a 7,0% dos pacientes^{35,36}. A ICC é a *causa mortis* em 8% dos falcêmicos na região metropolitana do Rio de Janeiro³; 7) a presença de isquemia que, sabidamente leva à disfunção miocárdica.

Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo - A grande dificuldade na análise da função diastólica em portadores de AF reside no aumento da pré-carga que, seguramente, subestima a disfunção existente nesses doentes^{67,68}. Apesar de poucos, os estudos da função diastólica são coerentes em mostrar, através de parâmetros variados, a diminuição de relaxamento ou padrão restritivo na maioria dos doentes^{18,40,42}. Falcêmicos com disfunção diastólica têm pior desempenho no teste ergométrico do que aqueles sem alterações. As alterações diastólicas, provavelmente secundárias ao processo isquêmico, pioram proporcionalmente à intensidade do esforço⁴⁰.

Isquemia miocárdica - A presença de angina de peito em falcêmicos é incomum³⁶. Apesar dos infartos esplênicos, renais, pulmonares, ósseos, cutâneos e hepáticos serem comuns, o infarto do miocárdio macroscópico é pouco freqüente à necropsia^{17,45,69}. Os estudos eletrocardiográficos e ecocardiográficos de séries, também, não encontram maior prevalência de infarto do miocárdio (IM) do que a esperada para a população normal^{18,35,45,70,71}. Este aparente contra-senso pode ser explicado pela peculiaridade da alta adaptabilidade da circulação coronária. A anemia crônica e grave acentua a formação de circulação colateral intercoronária⁴⁶. O diâmetro médio coronário é muito maior em falcêmicos⁴⁵. Isto dificulta a possibilidade de infarto transmural no miocárdio, tornando-o mais freqüente em circulações terminais, como a renal. Por outro lado, no traço falcêmico, como não há anemia e seus efeitos adaptativos, parece-nos justificável a possibilidade de uma maior freqüência de IM de origem tromboembólica.

As evidências apontam para o processo isquêmico como fator patogênico da lesão miocárdica na AF. Porém, o processo não é segmentar, como se acreditava, e sim difuso e progressivo. Há muito tem-se advogado que as freqüentes alterações da repolarização ventricular encontradas em eletrocardiogramas de falcêmicos fossem devidas à hipóxia secundária à anemia. Posteriormente, explicou-se a presença da isquemia pelo alentecimento do fluxo sanguíneo na microcirculação devido às alterações morfológicas das hemácias. Na UFF, no início da década de 80, relatava-se o estreitamento luminal das pequenas artérias coronárias^{12,14}. Recentemente, tem-se defendido a hipótese de que o estreitamento luminal, pela displasia fibromuscular focal da parede das artérias tenha papel no processo obstrutivo e isquêmico. O mesmo achado nas artérias que nutrem o sistema de condução explicaria os inúmeros relatos de morte súbita atribuídos à doença falciforme³³.

Crítérios eletrocardiográficos para isquemia esforço-induzida são obtidos em 15 a 19% das crianças^{62,72}. Pacientes com sinais eletrocardiográficos de isquemia em repouso apresentam freqüência cardíaca, variação da PA, fração de ejeção, DC e capacidade de trabalho reduzidos, quando submetidos ao exercício^{39,62}.

Hipertensão pulmonar e cor-pulmonale

O diagnóstico diferencial entre embolia, trombose e infecção pulmonares em falcêmicos é considerado difícil^{73,74}. A presença de hipertensão arterial pulmonar (HAP) e consequente cor-pulmonale é controversa na literatura e tem pouco embasamento científico em estudos de séries^{22,23,48,74}. Ao exame físico, observam-se sinais sugestivos de HAP em 18% dos pacientes⁴⁸. À telerradiografia do tórax, em 20%¹⁷. À EDC, são encontrados resultados conflitantes entre 20 a 66% dos falcêmicos^{18,51,75}. Argumenta-se que o alto débito para a circulação pulmonar e a intensa vasodilatação interfiriram nas inferências da PA pulmonar⁴⁸, tornando a EDC pouco sensível para o diagnóstico de HAP em falcêmicos. Collins e col⁷⁴ defendem que, frente a suspeita de HAP e

cor-pulmonale, o diagnóstico deva ser feito precocemente pelo cateterismo, uma vez que a manifestação por exames não invasivos só se dá tardiamente. Os estudos hemodinâmicos em séries mostram PA pulmonar normal em repouso^{76,77}, porém, apresentando níveis anormais ao exercício⁷⁸.

Doença cerebrovascular

O acidente vascular encefálico (AVE) ocorre entre 7 a 17% das crianças com AF⁷⁹⁻⁸¹. Estudo multicêntrico norte-americano concluiu que a manutenção de HbS <30% com terapia transfusional reduz a taxa de novos infartos cerebrais, mas não é eficaz na prevenção de eventos neurológicos transitórios⁸¹. A manutenção de taxas mais baixas de HbS reduz o hiperfluxo cerebral⁸². Entretanto, deve-se ponderar a relação entre risco e benefício da terapia transfusional, especialmente quanto à transmissão de doenças infecciosas. Outras complicações neurológicas como embolia gordurosa e trombose de seios cavernosos também são relatadas em falcêmicos. Há estudos que associam o traço falcêmico com maior prevalência de AVE em crianças⁸³.

Gestação

A gestação leva a alterações semelhantes às daquelas da AF, como o aumento do volume plasmático e o alto débito, constituindo assim um agravo adicional à falcêmica. As gestantes falcêmicas, no 3º trimestre, apresentam volume de ejeção e DC muito maiores que as gestantes controles. É relatado uma mortalidade perinatal entre 10 a 14%⁸⁴.

Álcool

Desde a década de 60, tem-se observado que a ingestão de álcool pelo heterozigoto está associada ao aparecimento de sintomas semelhantes aos da AF. Observam-se precipitação e/ou agravamento do afoiçamento das hemácias atribuídos a ação direta do álcool, de seu metabólito acetaldeído ou à acidose secundária à intoxicação alcoólica. Acredita-se que o álcool seja um agente desencadeador de fenômenos tromboembólicos em portadores de traço falcêmico^{12,13,71,85-87}. Este fato toma vulto ao considerarmos a alta coexistência de alcoolismo e traço falcêmico em nosso meio.

Terapêutica cardiovascular

Uma vez diagnosticada a disfunção sistólica do VE, surge conseqüentemente a dúvida quanto à abordagem terapêutica. Há escassez de trabalhos que abordem especificamente a terapêutica cardiovascular. O uso de diuréticos em pacientes onde a hipohidratação deva ser evitada por poder precipitar as crises hemolíticas, parece desacon-

selhável. É relatado que o uso de nifedipina leva a melhora nos fenômenos vasoclusivos ao fundo de olho e também nas alterações hematológicas⁸⁸. Parece lógico que um vasodilatador arteriolar possa diminuir o processo isquêmico através da melhora no fluxo ao nível da microcirculação. No entanto, não há uma avaliação específica da ação dessa droga sobre o aparelho cardiovascular neste grupo de doentes. A partir de observação clínica, Blándon e col⁵² referem-se ao resultado benéfico obtido com baixas doses de inibidores de enzima conversora de angiotensina, digitálico e diurético, especialmente quando associados a antioxidantes (alfatocoferol e ubiquinonas).

Considerações finais

As discordâncias na literatura entre os resultados devem-se a fatores de duas naturezas: 1º, à escassez de trabalhos atualizados específicos do tema. 2º, a falta de padronização e rigor metodológico nos poucos estudos existentes. Por isso, alerta-se que ao revisar a literatura deve-se considerar criticamente os seguintes fatores de erro: 1) o agrupamento de diferentes hemoglobinopatias com curso clínico e lesões cardiovasculares distintas; 2) o diagnóstico de AF em bases estritamente clínicas, e não eletroforética; 3) o uso de valores absolutos nas variáveis ecocardiográficas, quando é notório a menor superfície corporal dos falcêmicos, influenciando nos resultados de diâmetros cavitários e espessuras musculares; 4) o agrupamento de crianças e adultos, sabendo-se que a doença é progressiva com a idade; 5) o agrupamento de pacientes ambulatoriais com outros sob crises hemolíticas e transfundidos recentes; 6) a inclusão de pacientes com lesões secundárias da AF, como a insuficiência renal, que influenciariam o aparelho cardiovascular.

Apesar das limitações anteriormente descritas, pode-se concluir, baseado em evidências científicas, que a AF leva a uma hipertrofia excêntrica do VE, ao aumento do átrio e VE e do VD. Leva a uma síndrome de alto débito às custas de uma intensa vasodilatação periférica e do aumento do volume de ejeção. Seguramente, leva a um estado de agressão lenta, contínua e progressiva ao miocárdio, através de um processo isquêmico difuso, que culmina em disfunção da contratilidade miocárdica.

É imperioso que se prossiga com os estudos sobre o comprometimento cardiovascular de todas as doenças falciformes, tão importantes sob o ponto de vista epidemiológico em nosso país.

Agradecimentos

Aos profs Charles Mady, Francisco Manes Albanesi Fº, Gesmar Volga Haddad Herdy e Marco Antônio Rodrigues Torres pelas sugestões dadas.

Referências

1. Embury SH - Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Bennett, JC, Plum, F, eds - Cecil Textbook of Medicine, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 882.
2. Briehl RW - Nucleation, fiber growth and melting, and domain formation and structure in sickle cell hemoglobin gels. *J Mol Biol* 1995; 245: 710-23.
3. Hutz MH - História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro (Tese Doutorado em Ciências). Porto Alegre, UFRGS, 1981: 275 p.
4. Powards DR - Sickle cell disease in nonblack persons. *JAMA* 1994; 271: 1885.
5. Naoum PC - Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. In: Naoum PC - Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Sarvier, 1997: 137-43.
6. Ramalho AS - As hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira Genética, 1986.
7. Zago MA, Costa FF - Hereditary hemoglobin disorders in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 79: 385-8.
8. Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS - A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993; 27: 54-8.
9. Serjeant GR - Five-year follow-up of Jamaican adults with sickle cell anemia. *Br Med J* 1975; 3: 20-1.
10. Herrick JB - Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6: 517-21.
11. Konotey-Ahulu FID - The sickle cell diseases: clinical manifestations including the "sickle crisis". *Arch Intern Med* 1974; 133: 611-19.
12. Pareto Jr RC, Porto MAT, Couto AA et al - Miocardiopatias congestivas - dificuldades diagnósticas - aspectos clínicos e anatomopatológicos. *Arq Bras Med* 1982; 56: 241-7.
13. 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.
14. Herdy GVH, Aguas AFF, Chedid TC - Alterações cardíacas na anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 311-15.
15. Herdy GVH, Couto AA, Kurdian B et al - Miocardiopatia na eritrofalcemia: estudo clínico e ecocardiográfico. *AC Cardiol* 1984; 6: 27-32.
16. Herdy GVH - Alterações cardíacas na eritrofalcemia (Tese para concurso para Professor Titular do Departamento Materno-Infantil), Niterói - UFF, 1985: 99 p.
17. Herdy GVH, Pinheiro LAF, Couto AA, Gabetto M - Miocardiopatia e anemia falciforme em crianças. *Arq Bras Cardiol* 1987; 49: 87-93.
18. Martins WA - Perfil cardiovascular em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme (Tese para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia), Niterói - UFF, 1997: 130 p.
19. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Rômeo LJM, Pinheiro LAF - Disfunção sistólica na anemia falciforme: estudo da contratilidade intrínseca do miocárdio. *Rev Bras Eco* 1997; (supl especial - maio): TL 70.
20. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Rômeo LJM, Pinheiro LAF, Pareto, RC - Systolic dysfunction in sickle cell anemia: The stress-volume relation as an independent parameter. In: Anais do First Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America. Baltimore: Heart Failure Society of America, 1997: 194.
21. Klinefelter HF - The heart in sickle cell anemia. *Am J Med* 1942; 203: 34-51.
22. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO - Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972; 83: 415-26.
23. Lindsay JJ, Meshel JC, Patterson H - The cardiovascular manifestations of sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1974; 133: 643-51.
24. Klug PP, Lessin LS, Radice P - Rheological aspects of sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1974; 577-90.
25. Horne MK - Sickle cell anemia as a rheologic disease. *Am J Med* 1981; 70: 288-98.
26. Peters M, Plaat BEC, Cate HT, Wolters HJ, Weening RS, Bradjes DPM - Enhanced thrombin generation in children with sickle cell disease. *Thromb Haemostas* 1994; 71: 169-72.
27. Clark MR - Mean corpuscular hemoglobin concentration and cell deformability. In: Whitten CF, Bertles JF, eds - Sickle cell disease. New York: New York Academy of Sciences, 1989: 284-94.
28. Lew VL, Bookchin RM - Osmotic effects of protein polymerization: analyses of volume changes in sickle cell anemia red cells following deoxy-hemoglobin S polymerization. *J Membrane Biol* 1991; 122: 55-67.
29. Briehl RW, Nikolopoulou P - Kinetics of hemoglobin S polymerization and gelation under shear: shape of the viscosity progress curve and dependence of delay time and reaction rate and temperature. *Blood* 1993; 81: 2420-8.
30. Briehl RW, Guzman AE - Fragility and structure of hemoglobin S fibers and gels and their consequences for gelation kinetics and rheology. *Blood* 1994; 83: 573-9.
31. Hiruma H, Noguchi CT, Uyesaka N et al - Sickle cell rheology is determined by polymer fraction - not cell morphology. *Am J Hematol* 1995; 48: 19-28.
32. Mohamed AO, Hashim MS, Nilsson UR, Venge P - Increased in vivo activation of neutrophils and complement in sickle cell disease. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 799-803.
33. James TN, Riddick L, Massing GK - Sickle cell and sudden death: morphologic abnormalities of the cardiac conduction system. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 507-20.
34. Uzsoy NK - Cardiovascular findings in patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1964; 13: 320-8.
35. Karayalcin G, Rosner F, Kim KY, Chandra P, Aballi AJ - Sickle cell anemia: clinical manifestations in 100 patients and review of the literature. *Am J Med Sci* 1975; 269: 51-68.
36. Louis-Gustave A, Louis-Gustave R - Signes cardiovasculaires de la drépanocytose. *Arch Mal Coeur* 1977; 70: 135-40.
37. Estrade G, Poitrineau O, Bernasconi F, Garnier D, Donatien Y - Fonction ventriculaire gauche et drépanocytose. *Arch Mal Coeur* 1989; 82: 1975-81.
38. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ - Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med* 1976; 60: 968-72.
39. Covitz W, Eubig C, Balfour IC et al - Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle cell anemia: a radionuclide study. *Am J Cardiol* 1983; 51: 570-5.
40. Balfour IC, 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.
41. Gaffney JW, Bierman FZ, Donnelly CM, Sutton M, Piomelli S, Gersony WM - Cardiac adaptations to transfusion/chelation therapy of homozygote sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1988; 62: 121-30.
42. 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.
43. Kilick Y, Acarturk E, Kumi M - Echocardiographic findings in mild and severe forms of sickle cell anemia. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 243-6.
44. Covitz W, Esperland 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: 1214-19.
45. Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM - Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1978; 42: 211-16.
46. Shulman LN, Braunwald E, Rosenthal DS - Hematological-oncological disorders and heart disease. In: Braunwald E, eds - Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1786-808.
47. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA - Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest* 1990; 98: 1169-74.
48. Bertrand E - Drépanocytose et coeur. *Arch Mal Coeur* 1989; 82: 1881-4.
49. Oliveira E, Gómez-Palatino - Falcemic cardiopathy: report of a case. *Am J Cardiol* 1963; 11: 686-9.
50. Martin C, Cobb C, Johnson C, Tatter D, Haywood LJ - Cardiovascular pathology in sickle cell disease. *Clinical Research* 1983; 31: 13A.
51. Simmons BE, Santhanam V, Castaner A, Rao KRP, Sachdev N, Cooper R - Sickle cell disease: two-dimensional echo and Dopplerultrasonographic findings in the hearts of adult patients with sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1526-8.
52. Blandón R, Leandro IM, Altafulla M, Fernández RD - Evaluation ecocardiografica de pacientes con anemia falciforme. *Rev Med Panamá* 1991; 16: 88-97.
53. Denenberg BS, Criner G, Jones R, Spann JF - Cardiac function in sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1674-78.
54. Brown J, Covitz W, Geer M - Mitral valve prolapse in sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 208.
55. Girardet JP, Beauvais P, Laurent F - Les cardiomegalies drépanocytaires de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40: 525-30.
56. Falk RH, Hood Jr WB - The heart in sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1680-4.
57. Rees AH, Stefadourous MA, Strong WB et al - Left ventricular performance in children with homozygous sickle cell anaemia. *Br Heart J* 1978; 40: 690-6.
58. 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.
59. Ayuo PO, Abinya NA, Joshi MD, Lore W - Cardiovascular features in adolescents and adults with sickle cell anaemia. *East Afr Med J* 1993; 70: 270-6.
60. Matsubara LS, Trezza E, Machado PEA - Estudo fonomecanocardiográfico de portadores de hemoglobinopatia S. *Arq Bras Cardiol* 1981; 36: 185-7.
61. Abdullah AK, Siddiqui MA, Tajuddin M - Systolic time intervals in chronic anemia. *Am Heart J* 1977; 94: 287-91.

62. Alpert BS - Hemodynamic and ECG responses to exercise in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1981; 135: 362-6.
63. Covitz W, Balfour IC, Alpert BS - The heart as target organ in sickle cell anemia. *J Cardiovasc Ultrasonography* 1986; 5: 177-81.
64. Cullar JFB, Valds RC, Molinos MB - La probable existencia de cardiomiopatía en un grupo de sicklemicos estudiados por ventriculografía nuclear. *Rev Cuba Med* 1989; 28: 485-90.
65. Braden DS, Covitz W, Milner PF - Cardiovascular function during rest and exercise in patients with sickle-cell anemia and coexisting alpha thalassemia-2. *Am J Hematol* 1996; 52: 96-102.
66. Holloman KL, Johnson CS, Haywood LJ - Electrocardiogram analysis in adult patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 1987; 79: 809-14.
67. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE - Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 800-808.
68. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ - Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989; 79: 1226-36.
69. Berezowski, K, Mautner, GC, Roberts, WC - Scarring of the left ventricular papillary muscles in sickle-cell disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1368-74.
70. McCormick WF - Abnormal hemoglobins: incidence in Memphis and western Tennessee, with special reference to autopsy material. *Am J Clin Path* 1960; 34: 220-4.
71. McCormick WF - Abnormal hemoglobins: the pathology of the sickle cell trait. *Am J Med Sci* 1961; 241: 329-35.
72. McConnell ME, Daniels SR, Lobel J, James FW, Kaplan S - Hemodynamic response to exercise in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 141-4.
73. Bromberg PA - Pulmonary aspects of sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1974; 133: 652-7.
74. Collins FS, Orringer EP - Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med* 1982; 73: 814-21.
75. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF - Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 626-8.
76. Shubin H, Kaufman R, Shapiro M - Cardiovascular findings in children with sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1960; 6: 875-85.
77. Mardele T - La fonction ventriculaire gauche: étude échocardiographique et hémodynamique. *Cardiol Trop* 1987; 13: 75-6.
78. Moser KM, Luchsinger PC, Katz S - Pulmonary and cardiac function in sickle cell lung disease: preliminary report. *Chest* 1960; 37: 637-48.
79. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeat GR - Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992; 120: 360-6.
80. Mercuri E, Faundez JC, Roberts I - Neurological "soft" signs may identify children with sickle cell disease who are at risk for stroke. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 150-6.
81. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V - Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; 126: 896-899.
82. Hurler JAM, Prohovnik I, Pavlakis SG, Piomelli S - Effects of total hemoglobin S concentration on cerebral blood flow during transfusion therapy to prevent stroke in sickle cell disease. *Stroke* 1994; 25: 1688-92.
83. Partington MD, Aronyk KE, Byrd SE - Sickle cell trait and stroke in children. *Pediatr Neurosurgery* 1994; 20: 148-51.
84. Veille JC, Hanson R - Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 107-10.
85. Rubler S, Fleischer RA - Sickle cell states and cardiomyopathy: sudden death due to pulmonary thrombosis and infarction. *Am J Cardiol* 1967; 19: 867-73.
86. Fleischer RA, Rubler S - Primary cardiomyopathy in nonanemic patients: association with sickle cell trait. *Am J Cardiol* 1968; 22: 532-7.
87. Rubler S, Fleischer RA, Roth E - Alcohol induced alterations of red cell morphology in carriers of the sickle cell trait. *Brit J Haemat* 1969; 16: 157-60.
88. Rodgers GP, Roy MS, Noguchi CT, Schechter AN - Use of selective vasodilatation in treatment of sickle cell disease. *Am J Pediatr Oncol* 1988; 10: 351-6.