



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**CURSO DE MEDICINA**

**ANDRESSA CEDRAZ LOPES**

**PREVALÊNCIA DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NOS INDIVÍDUOS  
COM ANEMIA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2021

**ANDRESSA CEDRAZ LOPES**

**PREVALÊNCIA DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NOS INDIVÍDUOS  
COM ANEMIA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeira

Salvador

2021

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a minha mãe, Regina Cedraz, meu maior exemplo de determinação, coragem e força de vontade. A meu pai, Antônio Lopes, por me ensinar que dedicação impescinde momentos de distração e leveza.

Agradeço a meus irmãos, Vanessa Cedraz e Philippe Cedraz, por sempre se colocarem à disposição para toda e qualquer ajuda e por sempre procurarem me ensinar a enxergar a leveza em tudo na vida.

Agradeço a minhas amigas, Amanda Vilas Boas e Maria Clara Moraes, minhas inspirações na faculdade e futuras referências profissionais, por terem caminhado ao meu lado durante todo o processo.

Agradeço à minha orientadora e professora, Ana Marice Teixeira Ladeia, por aceitar iniciar essa jornada comigo e por toda atenção que me dedicou ao longo da construção desse trabalho. Obrigada por me ensinar não somente sobre o trabalho científico, mas sobre vencer meus próprios limites.

## RESUMO

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária cujas manifestações clínicas iniciam-se cedo na infância e envolvem diferentes órgãos, com elevada morbimortalidade. As complicações cardiovasculares configuram-se atualmente como a principal causa de morte nesses pacientes e contribuem, já em idade precoce, para a redução da qualidade de vida, o mesmo sendo observado nos diferentes fenótipos das hemoglobinopatias. A identificação precoce dessas alterações – estruturais e funcionais – pode modificar favoravelmente o curso da doença. **Objetivo:** Comparar a prevalência de complicações cardiovasculares entre indivíduos com anemia falciforme e indivíduos com outras hemoglobinopatias. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática com buscas feitas nas bases de dados PubMed/Medline, associadas à busca manual. Foram incluídos estudos que analisaram a prevalência das alterações cardiovasculares nas hemoglobinopatias consideradas (anemia falciforme, traço falciforme, hemoglobinopatia SC, alfatalassemia e betatalassemia). Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos, foi aplicada a escala de Newcastle-Ottawa. O checklist PRISMA foi usado para orientar a presente revisão. **Resultados:** De acordo com os critérios de elegibilidade, foram selecionados para análise quatro estudos, resultando em um tamanho amostral de 582 participantes, dos quais 289 são portadores de anemia falciforme, 133 possuem hemoglobinopatia SC, 40 cursam com betatalassemia, 100 são indivíduos saudáveis e nenhum é portador de alfatalassemia ou de traço falcêmico. Dilatação das câmaras cardíacas, hipertrofia ventricular esquerda e direita, hipertensão pulmonar, disfunção diastólica, insuficiência mitral e insuficiência tricúspide são mais prevalentes na anemia falciforme do que nas demais hemoglobinopatias consideradas. A sobrecarga miocárdica de ferro é mais frequente na talassemia maior do que na anemia falciforme. A função sistólica é similar entre as diferentes hemoglobinopatias. **Conclusão:** Globalmente, verificou-se maior comprometimento cardiovascular nos indivíduos com anemia falciforme do que naqueles com as demais hemoglobinopatias, o que reforça a necessidade de acompanhamento cardiovascular regular e frequente nos pacientes falcêmicos.

**Palavras-Chave:** Anemia falciforme, complicações cardiovasculares, hemoglobinopatias.

## ABSTRACT

**Background:** Sickle-cell anemia (SCA) is an inherited disease that establishes clinical manifestations that start early in childhood and involve different organs, with high morbidity and mortality. Cardiovascular complications are currently the main cause of death in these patients and contribute, at an early age, to the reduction of quality of life, the same being observed in different hemoglobinopathies phenotypes. The early identification of these changes – structural and functional – can favorably modify the course of the disease. **Objective:** To compare the prevalence of cardiovascular complications among individuals with sickle cell disease and individuals with other hemoglobinopathies. **Methodology:** This is a systematic review with searches made in the PubMed/Medline databases, associated to manual search. Studies that analyzed the prevalence of cardiovascular changes in the considered hemoglobinopathies (sickle-cell anemia, sickle-cell trait, SC hemoglobinopathy, alpha-thalassemia and beta-thalassemia) were included. To assess the methodological quality of the articles, the Newcastle-Ottawa scale was applied. The PRISMA checklist was used to guide this review. **Results:** According to the eligibility criteria, four studies were selected for analysis, resulting in a population size of 582 subjects, of which 289 have sickle-cell anemia, 133 have SC hemoglobinopathy, 40 have beta-thalassemia, 100 individuals are healthy and none has alpha-thalassemia or sickle-cell trait. Dilation of cardiac chambers, left and right ventricular hypertrophy, pulmonary hypertension, diastolic dysfunction, mitral regurgitation and tricuspid regurgitation are more prevalent in sickle-cell anemia than in other hemoglobinopathies considered. Myocardial iron overload is more frequent in thalassemia major than in sickle-cell anemia. Systolic function is similar between different hemoglobinopathies. **Conclusion:** Globally, there is greater cardiovascular impairment in individuals with sickle-cell anemia than in those with other hemoglobinopathies, which reinforces the necessity of regular cardiovascular follow-up in sickle-cell patients.

**Keywords:** Sickle-cell anemia, cardiovascular complications, hemoglobinopathies.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fisiopatologia da doença falciforme.....	18
Figura 2 - Mecanismo de vaso-oclusão.....	18
Figura 3 - Fluxograma de Seleção dos Estudos.....	28

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Características Gerais dos Estudos Seleccionados.....	30
Tabela 2 - Principais Resultados dos Estudos Seleccionados.....	35
Tabela 3 – Escala de Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte .....	37
Tabela 4 – Escala de Newcastle-Ottawa para Estudos de Caso-Controle.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASTA	Associação Brasileira de Talassemia
AD	Átrio direito
ADVD	Área diastólica do ventrículo direito
AE	Átrio esquerdo
AF	Anemia falciforme
ASVD	Área sistólica do ventrículo direito
DAD	Dilatação do átrio direito
DAE	Dilatação do átrio esquerdo
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DDFVE/SC	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo indexado por superfície corpórea
DeCS	<i>Descritores em Ciências da Saúde</i>
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
DVD	Dilatação do ventrículo direito
DVE	Dilatação do ventrículo esquerdo
EPP	Espessura da parede posterior
ESPAT	Excursão sistólica do plano do anel tricúspide
ESV	Espessura do septo ventricular
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FE	Fração de encurtamento
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina normal



HbAS	Traço falciforme
HbC	Hemoglobina C
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina falcêmica
HbSC	Hemoglobinopatia SC
HbSS	Anemia falciforme
HbS $\beta^0$	Heterozigose S/ $\beta^0$ -Talassemia
HP	Hipertensão pulmonar
HVD	Hipertrofia ventricular direita
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IA	Índice de aumento
IC	Índice cardíaco
I-C	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
IPM	Índice de performance miocárdica
IRPM	Índice de reserva de perfusão miocárdica
LDH	Lactato desidrogenase
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade colesterol
MAFVD	Mudança na área fracionada do ventrículo direito
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MVD	Massa ventricular direita
MVE	Massa ventricular esquerda
MVE/A	Massa ventricular esquerda indexada por altura
MVE/SC	Massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea
NO	Óxido nítrico

NT-proBNP	N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B
OD	<i>Odds ratio</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONDA A	Onda da contração atrial no fluxo mitral
ONDA E	Onda do enchimento rápido no fluxo mitral
ONDA e´	Onda da velocidade diastólica precoce por doppler tissular
ONDA e´ LATERAL	Onda da velocidade diastólica precoce por doppler tissular do anel mitral lateral
ONDA e´ SEPTAL	Onda da velocidade diastólica precoce por doppler tissular do anel mitral septal
ONDA EM	Onda do enchimento rápido no fluxo mitral no anel mitral
ONDA e´M	Onda da velocidade diastólica precoce por doppler tissular do anel mitral
ONDA ET	Onda do enchimento rápido no fluxo mitral no anel tricúspide
ONDA e´T	Onda da velocidade diastólica precoce por doppler tissular do anel tricúspide
PA	Pressão de aumento
PNAIPDF	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RELAÇÃO E/A	Relação entre as ondas E e A no fluxo mitral
RELAÇÃO E/A M	Relação entre as ondas E e A no fluxo mitral no anel mitral
RELAÇÃO E/A T	Relação entre as ondas E e A no fluxo mitral no anel tricúspide

RELAÇÃO E/e´	Relação entre a onda E no fluxo mitral e a onda e´ por doppler tissular
RELAÇÃO E/e´ LATERAL	Relação entre a onda E no fluxo mitral e a onda e´ por doppler tissular no anel mitral lateral
RELAÇÃO E/e´M	Relação entre a onda E no fluxo mitral e a onda e´ por doppler tissular no anel mitral
RELAÇÃO E/e´T	Relação entre a onda E no fluxo mitral e a onda e´ por doppler tissular no anel tricúspide
RTG	Realce tardio por gadolínio
SGL	Strain global longitudinal
SGLVD	Strain global longitudinal do ventrículo direito
SGLVE	Strain global longitudinal do ventrículo esquerdo
TD	Tempo de desaceleração
T2*	Relaxometria miocárdica da ressonância magnética cardíaca
VAD/SC	Volume do átrio direito indexado por superfície corpórea
VAE/SC	Volume do átrio esquerdo indexado por superfície corpórea
VD	Ventrículo direito
VDFAD/SC	Volume diastólico final do átrio direito indexado por superfície corpórea
VDFAE/SC	Volume diastólico final do átrio esquerdo indexado por superfície corpórea
VDFVD/SC	Volume diastólico final do ventrículo direito indexado por superfície corpórea
VDFVE/SC	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado por superfície corpórea
VE	Ventrículo esquerdo
VPST	Velocidade de pico sistólica no anel tricúspide
VRT	Velocidade de regurgitação tricúspide
VSFAE/SC	Volume sistólico final do átrio esquerdo indexado por superfície corpórea

VSVVD/SC	Volume sistólico final do ventrículo direito indexado por superfície corpórea
VSVVE/SC	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado por superfície corpórea
VVD	Volume do ventrículo direito
VVE	Volume do ventrículo esquerdo
3D	Tridimensional
$\alpha/\alpha$	Portador silencioso da alfatalassemia
$\alpha\text{-}/\alpha\text{-}$	Traço alfatalassemia
$\text{-}/\alpha\alpha$	Traço alfatalassemia
$\alpha\text{-}/\text{-}$	Doença da hemoglobina H
$\text{-}/\text{-}$	Hidropsia fetal
$\beta^+/\beta$	Talassemia beta menor ou traço talassêmico beta
$\beta^0/\beta$	Talassemia beta menor ou traço talassêmico beta
$\beta^+/\beta^+$	Talassemia beta intermediária
$\beta^0/\beta^0$	Talassemia beta maior
$\beta^0/\beta^+$	Talassemia beta maior

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
$\geq$	Maior ou igual
$<$	Menor que
$\leq$	Menor ou igual a
$\pm$	Mais ou menos
$\downarrow$	Redução de
$\uparrow$	Aumento de

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO</b> .....	<b>16</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1 Desenho do Estudo</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2 Protocolo e Registro</b> .....	<b>26</b>
<b>4.3 Estratégia de Busca e Pesquisa</b> .....	<b>26</b>
<b>4.4 Critérios de Elegibilidade</b> .....	<b>26</b>
<b>4.5 Identificação e Seleção dos Estudos</b> .....	<b>27</b>
<b>4.6 Extração e Análise de dados</b> .....	<b>27</b>
<b>4.7 Critérios de Avaliação de Qualidade dos Trabalhos e Risco de Viés</b> .....	<b>27</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>5.1 Identificação e Seleção dos Estudos</b> .....	<b>28</b>
<b>5.2 Características Gerais dos Estudos</b> .....	<b>29</b>
<b>5.3 Principais Resultados dos Estudos Seleccionados</b> .....	<b>31</b>
<b>5.4 Risco de Viés dos Estudos Seleccionados</b> .....	<b>37</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>49</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A redução da morbimortalidade dos indivíduos com doença falciforme advinda do avanço nas terapias direcionadas a esses pacientes tem se tornado evidente. A instituição da triagem neonatal, o incremento da vacinação infantil, a profilaxia com penicilina contra infecção pneumocócica na infância e a melhora da qualidade e disponibilidade das transfusões sanguíneas, além da terapia com hidroxiureia, têm garantido o aumento da sobrevida dos indivíduos com doença falciforme e outras hemoglobinopatias. À medida que a idade desses pacientes aumenta, porém, os efeitos crônicos da anemia hemolítica e os episódios vaso-oclusivos levam a lesões crônicas de órgãos-alvo, destacando-se, nesse cenário, a prevalência e o impacto das complicações cardiovasculares<sup>1</sup>, que se tornaram a principal causa de morte, afetando em torno de 20 a 32% dos pacientes de acordo com estudos contemporâneos<sup>2</sup>. Isso posto, apesar do progresso em questão, a mortalidade nos adultos continua alta mesmo nos países desenvolvidos, com uma idade média de morte abaixo dos 50 anos<sup>3</sup>. Do mesmo modo, em um cenário em que as melhorias nos protocolos de transfusão sanguínea e de uso de agentes quelantes de ferro aumentaram a sobrevida dos pacientes com talassemia, a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes é a doença cardíaca<sup>4</sup>, responsável por aproximadamente 75% das mortes<sup>5</sup>. No Brasil, a estimativa é de que 10 a 20% dos indivíduos com talassemia dependentes de transfusão apresentem sobrecarga de ferro severa, com incidência clínica de cardiopatias em torno de 5%<sup>6</sup>. Outrossim, o envolvimento cardíaco nas hemoglobinopatias resulta não somente dos defeitos moleculares, mas também da própria terapia instituída<sup>7</sup>.

Originária da África, a anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais prevalente no Brasil, que afeta majoritariamente a população negra, trazida para o país durante o período escravista no contexto da colonização<sup>8,9</sup>. Por esse motivo, em 6 de junho de 2001, por meio da Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde, foi incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) a triagem para as hemoglobinopatias (fase 2)<sup>10,11</sup>, visando ao diagnóstico precoce da anemia falciforme e das demais hemoglobinopatias. Posteriormente, em 16 de agosto de 2005, foi publicada a Portaria GM/MS nº 1.391, que instituiu no âmbito do SUS as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias<sup>10,12</sup>. Estima-se que no Brasil existam mais de 2 milhões de

portadores do gene HbS (traço falciforme) e, destes, mais de 8.000 são homozigóticos (HbSS)<sup>9</sup>. A Bahia, por possuir a maior concentração de afrodescendentes no Brasil, é o estado que possui a maior incidência da doença, com uma proporção de 1 doente para cada 650 nascidos vivos e 1 portador do traço falciforme para cada 17 nascimentos. Nesse sentido, a doença falciforme configura-se como um problema de saúde pública no Brasil<sup>9,10</sup>, estando a hipertensão pulmonar, a disfunção ventricular e a isquemia miocárdica entre as principais alterações cardiovasculares encontradas.

Por sua vez, embora represente o segundo genótipo mais comum da doença falciforme, contabilizando cerca de 25% dos casos, com aproximadamente 55.000 nascimentos por ano em todo o mundo, a hemoglobinopatia SC (HbSC) e suas repercussões cardíacas são pouco estudadas quando comparadas às da anemia falciforme (HbSS)<sup>13</sup>.

Ainda no cenário das hemoglobinopatias, estima-se que haja mais de 270 milhões de portadores dessa entidade, dos quais cerca de 30% possuem beta-talassemia<sup>14</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que nasçam aproximadamente 60.000 crianças com talassemia a cada ano<sup>15</sup>. No que tange às complicações cardiovasculares nesses indivíduos, predominam as manifestações cardíacas da sobrecarga de ferro nos pacientes com talassemia beta maior – principalmente a disfunção ventricular associada a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva –, com preponderância da hipertensão pulmonar nos casos de talassemia beta intermediária<sup>6</sup>.

Nesse sentido, diversas são as complicações cardiovasculares implicadas não somente no curso clínico da anemia falciforme, mas também no das demais hemoglobinopatias. Apesar dos avanços no diagnóstico e na terapêutica direcionada a esses pacientes – especialmente na anemia falciforme –, tendo em vista a majoritariedade atribuída às alterações cardíacas enquanto principal causa de mortalidade nessa população e ainda o seu impacto na determinação do prognóstico da doença, considera-se de extrema importância a realização desta revisão sistemática, a fim de categorizar de forma organizada e objetiva a prevalência das variadas complicações cardiovasculares nos diferentes fenótipos das hemoglobinopatias, de modo que a identificação precoce de tais alterações impacte favoravelmente no curso da doença.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Comparar a prevalência de complicações cardiovasculares entre indivíduos com anemia falciforme e indivíduos com outras hemoglobinopatias.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A anemia falciforme consiste na doença hereditária monogênica mais comum no Brasil, onde estima-se que 25.000 a 50.000 pessoas sejam portadoras da doença em sua forma homozigótica (HbSS) ou no estado de heterozigoto duplo. De origem africana, essa hemoglobinopatia é mais prevalente nas regiões Norte e Nordeste do país como consequência do fenômeno migratório populacional, sendo este responsável também pela sua distribuição atual em todos os continentes. Nesse cenário, a compreensão da anemia falciforme enquanto uma doença multidimensional e de múltiplos órgãos – e, portanto, uma questão de saúde pública – motivou a criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF), que visa diminuir a alta taxa de morbimortalidade associada à doença: trata-se de crianças sob alto risco de morrer antes dos 5 anos de idade caso não cuidadas adequadamente<sup>16,17,18</sup>. No mundo todo, estima-se que 300.000 crianças nasçam anualmente com a doença falciforme<sup>19</sup>.

A anemia falciforme resulta de uma mutação no códon 6 do gene da cadeia beta da hemoglobina, em que ocorre a substituição pontual da base nitrogenada adenina por timina (GAG -> GTC), levando à substituição do ácido glutâmico pela valina<sup>9,20</sup>. Isso resulta na produção da hemoglobina S (em inglês, *sickle*, traduzida para o português como foice)<sup>21</sup>. A polimerização ou gelificação da desoxiHbS é o mecanismo central na patogenia da doença falciforme: os polímeros, devido ao seu caráter viscoso, alteram a forma do eritrócito e diminuem a sua deformabilidade. Com isso, os eritrócitos modificados passam a obstruir a microcirculação, desencadeando deficiência de oxigênio nos tecidos e órgãos<sup>9,20,22</sup>. Trata-se do mecanismo de vaso-occlusão implicado na fisiopatologia da anemia falciforme. A oclusão da microcirculação e a consequente isquemia tecidual são responsáveis pela lesão orgânica crônica e pelas crises algicas agudas que caracterizam a anemia falciforme. Por sua vez, dano ósseo crônico, retinopatia, ulceração de perna, disfunção renal e alterações cardiopulmonares configuram-se como complicações crônicas comuns<sup>16</sup>, sendo estas últimas atualmente a causa mais comum de morte nos adultos com anemia falciforme<sup>1,3</sup>. Associado a isso, as hemácias irreversivelmente falcizadas são fagocitadas – hemólise extravascular –, de modo que o seu tempo de vida na circulação sanguínea é alterado dos usuais 120 dias para uma média de 10 dias. Isso explica a anemia hemolítica crônica verificada nesses pacientes<sup>9,20,23</sup>.

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME<sup>24</sup>.

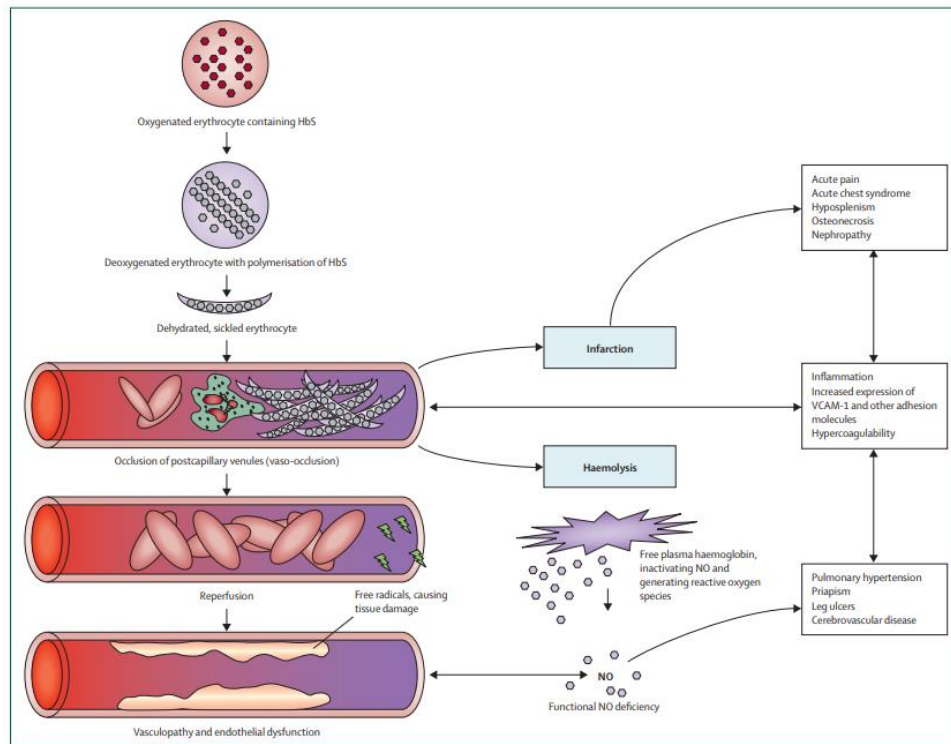
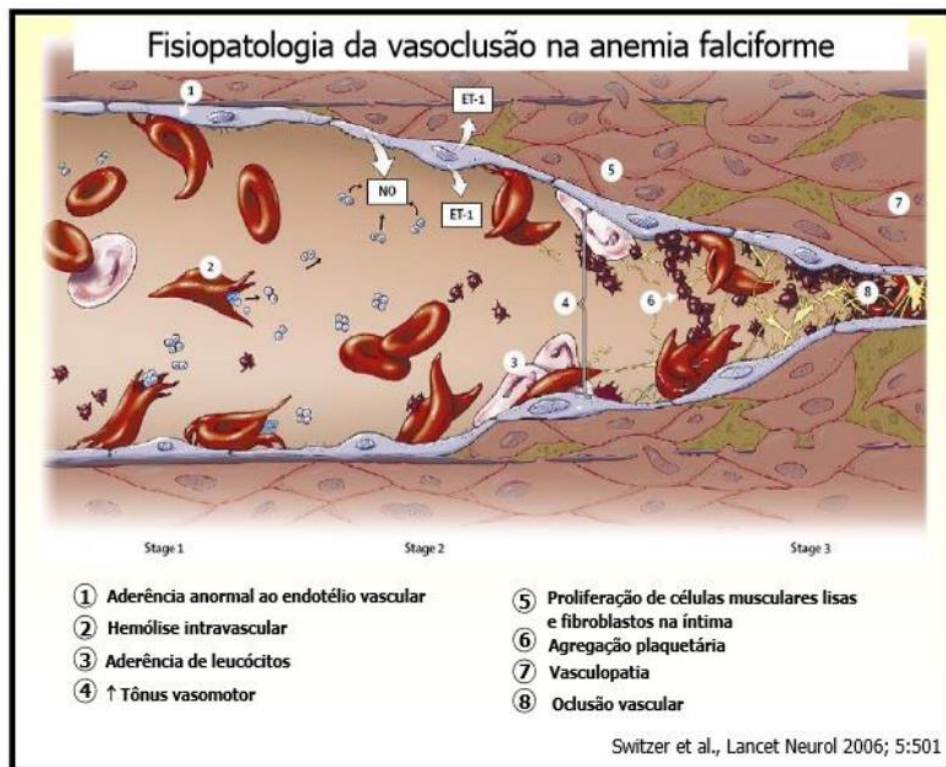


FIGURA 2 - MECANISMO DE VASO-OCCLUSÃO.



Diversos mecanismos estão implicados na patogênese das alterações cardiovasculares verificadas nas hemoglobinopatias, incluindo as reações adaptativas à anemia crônica, a hemólise que leva à vasculopatia e a sobrecarga de ferro no

miocárdio<sup>3</sup>. A hipóxia tecidual resultante da diminuição da capacidade de transporte de oxigênio – estado anêmico crônico – é compensada por um aumento do débito cardíaco – diretamente proporcional ao grau da anemia -, possibilitado pela redução da resistência vascular pulmonar e sistêmica e consequente diminuição da pós-carga ventricular e aumento da pré-carga cardíaca. Outrossim, o estado anêmico resulta em aumento da atividade simpática reflexa e ativação do sistema neuro-endócrino, que contribuem para a sobrecarga de volume e, subsequentemente, para o remodelamento estrutural cardíaco, iniciado precocemente na infância e que progride com o avançar da idade<sup>9,2</sup>. Ainda, o aumento relativo da viscosidade sanguínea na doença falciforme constitui um fator adicional para a sustentação de um débito cardíaco aumentado<sup>9</sup>. Além da anemia, a disfunção microvascular decorrente dos repetidos episódios vaso-oclusivos e da depleção de óxido nítrico consequente à hemólise crônica intravascular também está envolvida na gênese das alterações cardíacas da doença falciforme<sup>1</sup>. A sobrecarga de ferro secundária a múltiplas transfusões, sem o uso adequado de agentes quelantes de ferro, por sua vez, pode resultar na hemossiderose cardíaca e subsequentes arritmias, especialmente nos pacientes com talassemia maior, cuja principal causa de morte é a cardiomiopatia relacionada ao ferro<sup>2</sup>. Os indivíduos com doença falciforme, ao contrário, quando comparados aos com talassemia major, raramente apresentam sobrecarga miocárdica de ferro – com prevalência variando entre 0 a 3% de acordo com estudos de ressonância magnética cardíaca<sup>2</sup> –, o que pode ser explicado pela menor necessidade de transfusões sanguíneas normalmente verificada nos falcêmicos e por diferenças na absorção de ferro não ligada à transferrina pelos diferentes tecidos nessas duas doenças<sup>3,9,25,26</sup>. Nesse cenário, as principais alterações cardiovasculares vigentes na anemia falciforme e nas demais hemoglobinopatias incluem a hipertensão pulmonar, a disfunção ventricular, a isquemia miocárdica e o aumento das câmaras cardíacas.

A hipertensão pulmonar (HP) – definida por uma pressão arterial pulmonar média  $\geq 25$  mmHg em repouso medida pelo cateterismo cardíaco<sup>3</sup> – é uma das principais complicações da doença falciforme e está associada a uma significativa morbidade. Os dados na literatura a respeito de sua prevalência são conflitantes, variando de acordo com o método diagnóstico empregado: estudos feitos através da ecocardiografia demonstraram prevalência em torno de 30 a 40% em adultos

falcêmicos, ao passo que estudos que empregaram o cateterismo direito – método padrão ouro para o diagnóstico de HP e com maior acurácia – encontraram uma prevalência variando entre 6 e 10%<sup>3,2,27</sup>. A fisiopatologia da hipertensão pulmonar arterial na doença falciforme envolve sobretudo a disfunção endotelial relacionada à hemólise crônica, esta última responsável pela depleção de óxido nítrico (NO) sanguíneo e consequente redução do relaxamento do músculo liso vascular, associado ao remodelamento vascular pulmonar secundário ao processo inflamatório em curso. Ao mesmo tempo, a hipertensão pulmonar pode resultar de uma disfunção ventricular esquerda<sup>2</sup> – hipertensão pulmonar pós-capilar. Nesse sentido, por ser explicada por múltiplos mecanismos, a HP verificada na doença falciforme é enquadrada no grupo 5 da classificação proposta pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>28</sup>. No que tange ao rastreamento e diagnóstico, além da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT), níveis elevados de N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-pro-BNP) estão associados a um maior risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar e menor capacidade de exercício<sup>1,26</sup>. Não existem diretrizes específicas e uma terapia efetiva comprovada para o tratamento da hipertensão pulmonar na doença falciforme, sendo ainda conflitantes os dados na literatura acerca do papel das terapias modificadoras da doença (hidroxiureia e transfusão sanguínea) na melhora da hipertensão pulmonar<sup>3</sup>.

Assim como a hipertensão pulmonar elevada, a disfunção ventricular diastólica esquerda tem sido considerada preditor independente de mortalidade precoce nos adultos com anemia falciforme, de modo que, quando juntas, exercem efeitos sinérgicos na redução da capacidade de exercício desses indivíduos e no aumento da mortalidade<sup>1,3</sup>. A disfunção diastólica na anemia falciforme tem início precoce, tendo sido observada em crianças e adolescentes com a doença<sup>1,3,26</sup>. Dados de uma metanálise recente estimaram uma prevalência variando entre 11 a 77% a depender dos critérios usados para definir disfunção diastólica em cada estudo<sup>29</sup>, estando fatores como idade crescente, pressão sanguínea sistólica elevada, concentrações de hemoglobina baixas, concentrações altas de creatinina sérica e um índice de massa corporal (IMC) elevado associados à maior gravidade da disfunção diastólica<sup>1</sup>. Por outro lado, embora o tamanho do átrio esquerdo esteja relacionado à disfunção diastólica ventricular esquerda na população em geral, estudos têm sugerido que, nos

indivíduos com anemia falciforme, o alargamento da câmara atrial direita é principalmente decorrente da sobrecarga de volume secundária à anemia crônica, não devendo, por isso, ser utilizado como um parâmetro diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo nessa população<sup>30</sup>. Além disso, apesar de frequente, a fisiopatologia da disfunção diastólica na doença falciforme permanece indefinida. A hipertrofia compensatória secundária à anemia crônica, a dilatação ventricular esquerda resultante do volume sistólico aumentado e a vasculopatia periférica são os principais mecanismos sugeridos, estando a hipertrofia excêntrica implicada na cardiomegalia observada na radiografia de tórax e no sopro sistólico. A patologia miocárdica intrínseca – incluindo a sobrecarga cardíaca de ferro e a fibrose miocárdica – também tem sido suspeitada, embora dados na literatura não tenham demonstrado uma associação entre disfunção diastólica e sobrecarga miocárdica de ferro na anemia falciforme<sup>3,31</sup>. A contribuição exata da fibrose miocárdica para o desenvolvimento da disfunção diastólica na anemia falciforme ainda permanece sob investigação<sup>3,32</sup>. Outro importante aspecto a ser referido é a progressão do alargamento cardíaco para as quatro câmaras ao longo do tempo. No caso da cardiomiopatia da anemia falciforme, no entanto, tal dilatação é acompanhada de função sistólica normal na maioria dos pacientes, havendo uma baixa prevalência – entre 0 e 2,5% – de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na doença falciforme<sup>3,25,33</sup>. Menos frequentemente discutida, porém, é a disfunção ventricular direita, cuja dilatação se mostrou correlacionada com a presença de hipertensão pulmonar nos indivíduos com anemia falciforme<sup>34</sup>.

O infarto secundário à obstrução vascular pelas células falcizadas é comumente descrito em órgãos como ossos, pulmão, baço e rins. No coração, no entanto, a isquemia miocárdica é pouco reportada<sup>26</sup>, com uma prevalência de infarto do miocárdio variando entre 0 e 3% segundo estudos de ressonância magnética cardíaca em pacientes com doença falciforme<sup>2</sup>. Mesmo nos poucos casos diagnosticados, os achados da angiografia coronária são normais, demonstrando que a isquemia miocárdica nesses indivíduos é provavelmente secundária às anormalidades de perfusão da microvasculatura – devido à displasia fibromuscular, à embolia gordurosa secundária a infarto da medula óssea, aos episódios vaso-occlusivos e ao aumento da adesão endotelial dos eritrócitos falcizados –, e não devido à doença aterosclerótica das artérias coronárias (macrovasculatura), o que é também

corroborado pelas baixas concentrações de lactato desidrogenase (LDL-C) tipicamente encontradas nesses pacientes<sup>1,3,35</sup>. O eletrocardiograma, por sua vez, revela alterações inespecíficas e ausência de elevação do segmento ST<sup>2</sup>.

No que tange às alterações eletrocardiográficas nos indivíduos com anemia falciforme, a literatura ainda é escassa, sendo, nesse cenário, a hipertrofia ventricular esquerda – cuja prevalência em diferentes populações varia entre 50 e 75% –, o bloqueio atrioventricular do primeiro grau, alterações de onda T compatíveis com isquemia lateral, o prolongamento da duração do complexo QRS, do intervalo PR e QT, da onda P e a inversão da onda T no precórdio direito as anormalidades mais frequentemente reportadas<sup>36</sup>. Além disso, têm se tornado crescentes as evidências acerca das anormalidades do sistema nervoso autônomo em pacientes com doença falciforme, sendo a baixa variabilidade da frequência cardíaca nesses indivíduos – especialmente durante as crises vaso-oclusivas – um mecanismo possivelmente implicado na fisiopatologia da doença. Tem-se postulado que a ativação de respostas imunológicas e inflamatórias durante os episódios vaso-oclusivos contribuem para uma deficiência na modulação parassimpática, sendo esse um mecanismo sugerido para explicar a ocorrência de morte súbita durante as crises vaso-oclusivas. A importância da baixa variabilidade da frequência cardíaca na determinação do prognóstico desses pacientes ainda não está bem estabelecida na literatura<sup>25,37</sup>.

Outra complicação cardiovascular importante a ser referida é a presença de disritmias na anemia falciforme, com uma frequência estimada variando entre 7,5% no estado de repouso e 10% durante os episódios vaso-oclusivos<sup>3</sup>.

O traço falciforme, por sua vez, consiste na forma heterozigótica para a HbS (HbAS), com uma incidência de 1 portador do traço para cada 35 nascimentos no Brasil e de 1 portador para cada 17 nascidos-vivos no estado da Bahia<sup>38</sup>. Sabe-se que tal forma de apresentação da doença falciforme não cursa com qualquer sintomatologia, embora estudos recentes tenham estabelecido o traço falciforme como um fator de risco para desfechos como o tromboembolismo pulmonar e a doença renal crônica<sup>40</sup>. No que tange ao acometimento cardíaco, porém, diferentemente do que ocorre na anemia falciforme – cujas alterações cardiovasculares resultam do estado anêmico crônico –, dados de uma metanálise recente não observaram aumento do risco para disfunção cardíaca ou quaisquer

alterações estruturais cardíacas nos indivíduos com traço falciforme quando comparados aos controles saudáveis<sup>40,41,42</sup>.

Segunda variante falcêmica mais prevalente, a hemoglobinopatia SC (HbSC) é caracterizada pela, além da substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição do gene da cadeia da beta globina – que leva à formação da hemoglobina S –, substituição do ácido glutâmico pela lisina e consequente formação da hemoglobina C<sup>43</sup>, havendo proporção semelhante entre as taxas de HbS e HbC. Trata-se de uma variante falcêmica com gravidade intermediária entre a anemia falciforme e o traço falciforme, com apresentação clínica menos severa do que na anemia falciforme e mais grave do que no traço falcêmico<sup>44</sup>. Dados da literatura enfatizam, porém, que os indivíduos com hemoglobinopatia SC estão sob os mesmos riscos de complicações do que os pacientes com anemia falciforme, embora sob uma menor frequência<sup>45</sup>. Apesar de não completamente elucidados, os mecanismos que levam às complicações clínicas na hemoglobinopatia SC parecem estar associados à hiperviscosidade e à desidratação celular, esta última uma característica da hemoglobina C<sup>46</sup>.

Do grego “thálassa”, mar, e “haema”, sangue, as talassemias são também conhecidas como anemias do Mediterrâneo, tendo em vista que os primeiros casos – hoje sabidamente de talassemia beta – foram identificados nessa região, em países como Itália, Grécia, Turquia e Líbano. O sudeste asiático, a China e o norte da África, por sua vez, remontam às origens da talassemia alfa. Ao contrário das doenças falciformes, que se configuram como hemoglobinopatias qualitativas, as talassemias resultam de defeitos quantitativos na síntese da hemoglobina, que culminam em redução ou síntese das cadeias de globina<sup>15,47</sup>.

Terceira hemoglobinopatia mais prevalente no Brasil, a betatalassemia é a forma mais comum de talassemia no país, com 543 indivíduos cadastrados de acordo com dados da Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta), sendo 310 portadores de beta-talassemia maior e 243 de beta-talassemia intermediária, com maior prevalência verificada na região sudeste, sobretudo no estado de São Paulo<sup>15</sup>. Caracterizada por uma mutação no cromossomo 11, a talassemia beta apresenta-se sob três formas clínicas: talassemia beta menor ou traço talassêmico beta –  $\beta^+/\beta$  ou  $\beta^0/\beta$ , anemia leve, sem necessidade de tratamento –, talassemia beta intermediária –  $\beta^+/\beta^+$ , anemia leve a moderada – e talassemia beta maior –  $\beta^0/\beta^0$  ou  $\beta^0/\beta^+$ . Esta



última cursa com uma anemia grave, necessitando, pois, de transfusões sanguíneas a cada 2 a 4 semanas desde os primeiros meses de vida<sup>15,47</sup>. Os indivíduos com beta-talassemia maior – também chamada anemia de Cooley – quando não devidamente tratados, apresentam uma alta mortalidade, com mais de 85% deles não completando os cinco primeiros anos de vida, devido às complicações cardiovasculares, principal causa de morte nesses pacientes<sup>48,14</sup>.

Embora a talassemia beta seja a doença talassêmica mais comum, a frequência do gene da alfa talassemia é maior. Trata-se de uma hemoglobinopatia resultante de mutações no cromossomo 16, sendo suas formas de apresentação clínica definidas de acordo com o número de genes alfa mutados: portador silencioso ( $\alpha$ -/  $\alpha$ ), traço alfa talassemia ( $\alpha$ -/  $\alpha$ - ou -/  $\alpha\alpha$ ), doença da hemoglobina H ( $\alpha$ -/-) e hidropsia fetal (-/-). Enquanto o portador silencioso é assintomático e os indivíduos com o traço alfa talassemia podem apresentar uma anemia leve, na doença da hemoglobina H o paciente cursa com anemia moderada a grave – semelhante ao fenótipo da talassemia intermediária<sup>48</sup> – e necessita de tratamento. A hidropsia fetal, por sua vez, caracteriza-se por uma anemia muito severa e que leva ao óbito intrauterino<sup>47</sup>.

O acometimento cardíaco nas talassemias é multifatorial e resulta tanto da hipóxia tecidual secundária aos reduzidos níveis de hemoglobina e consequente aumento do débito cardíaco, quanto da sobrecarga miocárdica de ferro, proveniente da maior absorção intestinal desse mineral pelo processo natural da doença e do acúmulo desse elemento devido às transfusões. Outrossim, a deposição miocárdica de ferro é o principal mecanismo implicado na gênese das complicações cardiovasculares nos talassêmicos, a exemplo das arritmias (supraventricular e ventricular) e da cardiomiopatia restritiva. Nesse cenário, a sobrecarga de ferro é definida por uma ressonância magnética cardíaca T2 < 20 ms, sendo este o método atualmente considerado padrão-ouro para estimar o risco de desenvolvimento de complicações cardíacas relacionadas à deposição miocárdica desse mineral nas talassemias. Valores de T2 entre 10 e 20 ms configuram leve a moderada deposição de ferro, ao passo que valores de T2  $\leq$ 10 ms são indicativos de sobrecarga severa do mineral<sup>14,5</sup>. A cardiomiopatia na beta-talassemia, porém, é caracterizada não somente pelo fenótipo da cardiomiopatia restritiva – com disfunção diastólica ventricular esquerda, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca, mas também pelo fenótipo

da cardiomiopatia dilatada – com disfunção sistólica e dilatação ventricular esquerda<sup>49,50</sup>. As alterações no eletrocardiograma, por sua vez, são inespecíficas e incluem bradicardia e anormalidades de repolarização (prolongamento do intervalo QT e deslocamento para a esquerda do eixo da onda T). O aumento da resistência vascular dos pulmões e consequente hipertensão arterial pulmonar é outra importante complicação nesses pacientes – principal causa de morbidade cardiovascular e mortalidade nos indivíduos com talassemia intermediária –, assim como a pericardite<sup>48,49</sup>. No que tange à cardiomiopatia não relacionada à deposição miocárdica de ferro nos pacientes talassêmicos, sugere-se que mecanismos inflamatórios e imunogénicos sejam os principais envolvidos<sup>5</sup>.

Nesse cenário, são diversos os mecanismos que levam às complicações cardiovasculares nas diferentes hemoglobinopatias e compreendê-los é fundamental para o reconhecimento das alterações cardíacas estruturais e funcionais em curso nesses pacientes, de modo a modificar favoravelmente a evolução da doença, com melhora na qualidade de vida e redução da mortalidade.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura com busca norteada pela diretriz metodológica PRISMA.

### **4.2 Protocolo e Registro**

O protocolo de revisão foi registrado prospectivamente (PROSPERO 2020: International Prospective Register of Systematic Reviews, nº CRD42021225542), incluindo a identificação de perguntas da revisão, estratégia de pesquisa, critérios de seleção, avaliação da qualidade e métodos para extração e síntese de dados.

### **4.3 Estratégia de Busca e Pesquisa**

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed/Medline, sendo aplicados os seguintes descritores consultados pelos sites *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Sickle cell disease”, “Sickle Cell Anemia”, “*Hemoglobinopathies*”, “*Hemoglobin SC Disease*”, “*Haemoglobin SC*”, “*Sickle Cell Trait*”, “*Beta-thalassemia*”, “*Alpha-thalassemia*”, “*Cardiac*”, “*Cardiovascular*”, usando o operador booleano “AND”.

Também foi realizada a busca manual de artigos com o objetivo de serem, quando possível, acrescentados à revisão de literatura.

### **4.4 Critérios de Elegibilidade**

Foram incluídos estudos nos idiomas inglês e português, seguindo o período de publicação entre fevereiro de 2011 e fevereiro de 2021. Os desenhos de estudo foram tanto observacionais quanto ensaios clínicos randomizados e não randomizados que atenderam o critério de analisar a prevalência das alterações cardiovasculares nas hemoglobinopatias consideradas no presente estudo (anemia falciforme, traço falciforme, hemoglobinopatia SC, alfatalassemia e betatalassemia).

Foram excluídos publicações duplicadas com análise dos mesmos dados, revisões sistemáticas e metanálises, relatos de caso, relatos de série e estudos realizados em animais.

#### **4.5 Identificação e Seleção dos Estudos**

Uma vez feita a estratégia de busca, dois autores analisaram, separadamente, o título e o resumo de cada um dos trabalhos encontrados, identificando quais preenchiam os critérios de inclusão. Em seguida, um terceiro pesquisador avaliou os artigos em que houve discordância, completando a seleção de artigos elegíveis para leitura completa. Posteriormente, foi feita a leitura completa de cada estudo por um dos autores, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática, até se chegar à lista final dos trabalhos incluídos na revisão.

#### **4.6 Extração e Análise de dados**

Os dados extraídos dos trabalhos foram: título do trabalho, autor, ano de publicação, desenho do estudo, período de realização do estudo, local de realização, tamanho amostral e objetivos. As seguintes variáveis foram também analisadas: hipertensão pulmonar, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, disfunção ventricular direita, alterações eletrocardiográficas, grau de insuficiência mitral e grau de insuficiência tricúspide.

#### **4.7 Critérios de Avaliação de Qualidade dos Trabalhos e Risco de Viés**

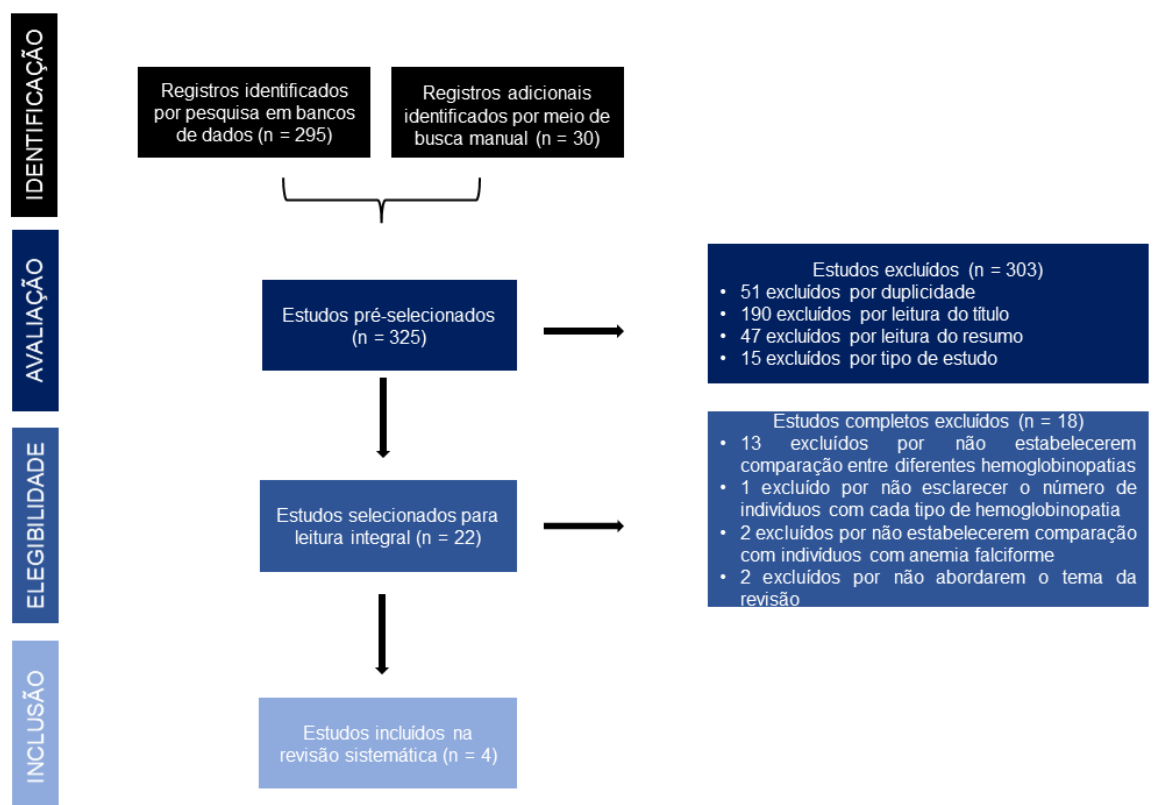
A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada através da escala de Newcastle-Ottawa, ferramenta mais indicada para a análise de estudos de coorte e de caso-controle. A pontuação da qualidade metodológica dos estudos de coorte foi calculada em três componentes: seleção dos grupos (0 - 4 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0 - 2 pontos) e avaliação do desfecho (0 - 3 pontos). Já nos estudos de caso-controle, foi avaliada a seleção dos grupos (0 - 4 pontos), a qualidade de ajuste para confusão (0 - 2 pontos) e a exposição (0 - 4 pontos). A pontuação máxima pode ser de 9 pontos, o que representa alta qualidade metodológica.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação e Seleção dos Estudos

Os artigos foram selecionados a partir da base de dados Pubmed/Medline e Lilacs, tendo sido a revisão literária concluída no dia 9 de fevereiro de 2021. Foram encontrados 295 artigos na estratégia de busca, que foram somados a 30 encontrados na busca manual. Desses, 303 foram excluídos, dos quais 51 estavam em duplicidade, 190 não contemplavam a temática da revisão mediante a leitura do título, 47 não contemplavam a temática da revisão mediante a leitura do resumo e 15 não correspondiam a ensaios clínicos ou estudos observacionais. Os 22 artigos restantes foram selecionados para serem lidos na íntegra e, desses, 13 foram excluídos por não respeitarem os critérios de inclusão previamente determinados, um foi excluído por não esclarecer o número de indivíduos com cada tipo de hemoglobinopatia, dois foram excluídos por não estabelecerem comparação com indivíduos com anemia falciforme e dois foram excluídos por serem incompatíveis com o tema da revisão. Os quatro estudos restantes foram incluídos na presente revisão sistemática, com período de publicação entre 2016 e 2019. (Figura 3).

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



## 5.2 Características Gerais dos Estudos

As características dos estudos, no que se refere ao período de realização do estudo, ano de publicação, desenho do estudo, período de realização, local de realização, tamanho amostral e objetivos estão dispostos na **Tabela 1**. Dos quatro artigos selecionados, três são estudos de coorte e um é um estudo de caso-controle. Os anos de publicação variaram de 2016 a 2019, sendo um estudo publicado no Canadá, um estudo publicado nos Estados Unidos, um publicado na França e um publicado no Egito. O tamanho amostral dos trabalhos variou de 110 a 180 participantes, havendo um total de 582 participantes incluídos nos quatro estudos, em que 289 são portadores de anemia falciforme, 133 com hemoglobinopatia SC, 40 com betatalassemia, 100 indivíduos saudáveis e nenhum é portador de alfatalassemia ou de traço falcêmico. Os demais 20 indivíduos possuem outros genótipos de doença falciforme que não fazem parte dos critérios de inclusão do presente estudo.

**TABELA 1- CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS SELECIONADOS**

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	PERÍODO DE REALIZAÇÃO	LOCAL DE REALIZAÇÃO	DESENHO DO ESTUDO	TAMANHO AMOSTRAL	OBJETIVOS
Philippe M. Adjagba, Gaston Habib, Nancy Robitaille, et al	2016	Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population	Não mencionado	Canadá	Coorte retrospectiva	n = 110	Descrever a extensão das anormalidades miocárdicas e determinar os índices hematológicos que poderiam afetar principalmente a função cardíaca nos pacientes com doença falciforme
Jamie K. Harrington, Usha Krishnan, Zhezhen Jin, et al	2017	Longitudinal Analysis of Echocardiographic Abnormalities in Children With Sickle Cell Disease	1994 - 2013	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	n = 172	Identificar parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao desenvolvimento de anormalidades cardíacas.
Paul Guedeney, François Lionnet, Alexandre Ceccaldi, et al	2018	Cardiac manifestations in sickle cell disease varies with patient genotype	Mai 2008 Maio 2015	França	Coorte retrospectiva	n = 180	Descrever o remodelamento cardíaco e suas correlações em pacientes com HbSC e comparar com os pacientes com anemia falciforme e com os indivíduos saudáveis
Antoine Fakhry AbdelMassih, Khaled M. Salama, Carolyne Ghobrial, et al	2019	Discrepancy in patterns of myocardial involvement in beta-thalassaemia vs. sickle cell anaemia	Abril 2017 Out 2018	Egito	Caso controle	n = 120	Comparar a mecânica ventricular esquerda nos pacientes com talassemia e nos com anemia falciforme através da "ecocardiografia com strain"

### 5.3 Principais Resultados dos Estudos Selecionados

O primeiro estudo analisado foi o de Adjagba et al., que avaliaram um total de 110 pacientes pediátricos, dos quais 72 possuíam anemia falciforme (HbSS), 32 eram portadores de hemoglobinopatia SC (HbSC) e os 6 indivíduos restantes apresentavam o genótipo HbS $\beta$ -talassemia. Quanto à prevalência da dilatação das câmaras cardíacas de acordo com o genótipo, constatou-se que, embora a dilatação ventricular direita tenha sido similar entre os pacientes HbSS e os HbSC, a dilatação ventricular esquerda foi mais frequente na anemia falciforme do que na hemoglobinopatia SC, tendo sido observada em 51,4% x 24,2% dos pacientes com cada genótipo, respectivamente [OR = 2,1 (1,11-4,03)], o mesmo ocorrendo com a concomitância de dilatação ventricular esquerda e direita, presente em 38,9% x 12,5% dos pacientes com cada genótipo, respectivamente [OR = 3,4 (1,19-8,13)]. Já quanto à prevalência de disfunção miocárdica esquerda medida pela fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e pela relação E/e', não se observou diferenças significativas entre os genótipos. Por sua vez, no que se refere à prevalência de anormalidade na massa ventricular esquerda, verificou-se hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em 25% dos pacientes com anemia falciforme, achado esse não constatado na amostra com hemoglobinopatia SC. A presença de baixa massa ventricular esquerda foi similar em ambos os genótipos, de modo que, a anormalidade da massa miocárdica do ventrículo esquerdo (VE) foi 4,8% mais frequente na anemia falciforme do que na hemoglobinopatia SC.

No ano seguinte, em 2017, Harrington et al. avaliaram os resultados dos 829 ecocardiogramas realizados em um total de 172 pacientes – 117 HbSS, 41 HbSC, 5 HbS $\beta^0$  – talassemia, 9 HbS $\beta^+$  - talassemia –, entre os quais 78 pacientes (45,4%) realizaram seu primeiro ecocardiograma quando possuíam  $\leq 7$  anos, 72 pacientes (41,8%) o fizeram entre seus 7 e 13 anos e os 22 restantes (12,8%) foram submetidos ao seu primeiro exame quando possuíam idade  $\geq 13$  anos. Foi observada uma incidência cumulativa das anormalidades ecocardiográficas, tendo sido as anormalidades do lado esquerdo do coração – HVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) – encontradas em uma idade mais precoce do que uma velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) anormal, esta última encontrada principalmente na infância tardia e na adolescência: apenas 3% dos pacientes tiveram VRT anormal aos



7 anos de idade, ao passo que 15,1% dos pacientes apresentaram tal achado por volta dos 13 anos de idade. Outrossim, a fração de encurtamento (FE) de VE diminuída teve prevalência geral de 7%, em que 1,2% correspondem à prevalência desse achado nos pacientes com 7 anos de idade e 6,6% compreendem a prevalência verificada nos pacientes em torno de 13 anos de idade. No que diz respeito às demais anormalidades ecocardiográficas do lado esquerdo do coração, constatou-se as seguintes prevalências: aos 7 anos 3,6% (95% I-C: 0,77% - 6,45%), 12,4% (95% I-C: 7,43% - 17,4%), 16,1% (95% I-C: 10,5% - 21,6%), 1,2% (95% I-C: 0% - 2,8%) e 3,0% (95% I-C: 0,41% - 5,59%) tiveram HVE, DSFVE, DDFVE, FE de VE e aumento de VRT, respectivamente; aos 13 anos de idade, 24,7% (95% I-C: 17,3% - 32%), 34,8% (95% I-C: 26,9% - 42,7%), 51,3% (95% I-C: 43,1% - 59,5%), 6,7% (95% I-C: 2,4% - 10,9%) e 15,1% (95% I-C: 8,9% - 21,3%) tiveram anormais HVE, DSFVE, DDFVE, FE de VE e aumento de VRT, respectivamente; aos 20 anos de idade, 42% (95% I-C: 29,1% - 54,8%), 57% (95% I-C: 46,2% - 67,6%), 75% (95% I-C: 64,9% - 85,6%), 12,6% (95% I-C: 4,0% - 21,3%) e 52,1% (95% I-C: 37,1% - 67,1%) tiveram HVE, DSFVE, DDFVE, FE de VE e aumento de VRT, respectivamente. A prevalência geral das anormalidades ecocardiográficas foi 25%, 41%, 58%, 7% e 25% para HVE, DSFVE, DDFVE, FE de VE e aumento de VRT, respectivamente. Além disso, os pacientes com HbSS e HbS $\beta^0$ -talassemia tiveram 8,04% mais chances de apresentar hipertrofia de VE, 8,375% mais chances de apresentar dilatação de VE ao final da sístole e 11,9% mais chances de apresentar dilatação de VE ao final da diástole. A chance de desenvolver aumento da velocidade de regurgitação tricúspide e diminuição da fração de encurtamento de VE foram similares entre todos os genótipos envolvidos no estudo.

Guedeney et al., em 2018, realizaram uma coorte retrospectiva para comparar o remodelamento cardíaco entre os dois genótipos mais frequentes da doença falciforme (HbSS e HbSC) e com indivíduos saudáveis, que envolveu um total de 180 pacientes (60 HbSS, 60 HbSC e 60 saudáveis). A dilatação de VE foi maior nos pacientes com anemia falciforme do que nos indivíduos com hemoglobinopatia SC [DDFVE/SC = 32 mm/m<sup>2</sup> (IIQ: 29-33) x 28 mm/m<sup>2</sup> (IIQ: 26-30), respectivamente, p < 0,0001; VDFVE/SC = 91 mL/m<sup>2</sup> (IIQ: 73-105) x 64 mL/m<sup>2</sup> (IIQ: 54-72), respectivamente, p < 0,001], o mesmo ocorrendo com AE [VAE/SC = 49 mL/m<sup>2</sup> (IIQ: 42-60) x 33 mL/m<sup>2</sup> (IIQ: 30-38), respectivamente, p < 0,001]. Da mesma forma, HVE

foi mais frequente na anemia falciforme do que na hemoglobinopatia SC [MVE/SC = 101 g/m<sup>2</sup> (IIQ: 84-115) x 76 g/m<sup>2</sup> (IIQ: 65-87), p < 0,001; MVE/A = 39 g/m (IIQ: 24-48) x 32 g/m (IIQ: 28-36), p < 0,001], independentemente do método de indexação (por superfície corpórea e por altura), ressaltando-se que a hipertrofia de VE foi principalmente excêntrica. Nos pacientes com anemia falciforme, observou-se aumento da pressão arterial sistólica pulmonar – avaliada pela VRT – em 32 (53%) pacientes, embora esse achado tenha sido similar entre pacientes HbSC e os controles. A disfunção diastólica de VE foi também mais prevalente na anemia falciforme do que nos indivíduos com hemoglobinopatia SC e do que nos saudáveis (p = 0,04). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi similar entre os três grupos.

Recentemente em 2019, AbdelMassih et al. avaliaram o padrão de envolvimento miocárdico em um total de 120 pacientes em um estudo de caso-controle, dos quais 40 possuíam anemia falciforme, 40 eram portadores de betatalassemia maior e os 40 restantes eram indivíduos saudáveis. O T2\* miocárdico foi mais indicativo de sobrecarga miocárdica de ferro nos pacientes com betatalassemia maior do que naqueles com anemia falciforme (T2\* miocárdico = 16,6 ± 1,8 ms; 25,5 ± 2,2 ms, na betatalassemia maior e na anemia falciforme, respectivamente). O *strain global longitudinal* (SGL) foi semelhante entre os pacientes com betatalassemia maior e os com anemia falciforme, porém ambos os grupos apresentaram menores valores de SGL quando comparados com os indivíduos saudáveis (SGL = -15 ± 1,6%; -21,5 ± 1,9%, indivíduos com betatalassemia maior e saudáveis, respectivamente; SGL = -15 ± 1,2%; -21,5 ± 1,9%, indivíduos com anemia falciforme e saudáveis, respectivamente). Houve, porém, diferença entre os grupos de hemoglobinopatias quando se avaliou o SGL epicárdico e endocárdico: enquanto o SGL epicárdico foi mais baixo nos pacientes com betatalassemia maior (SGL epicárdico = -10,9 ± 2%; -19,9 ± 1,7%, na betatalassemia maior e na anemia falciforme, respectivamente), o SGL endocárdico foi mais baixo nos pacientes falcêmicos (SGL endocárdico = -19,95 ± 1,7%; -10,65 ± 1,6%, na betatalassemia maior e na anemia falciforme, respectivamente). Verificou-se que a função sistólica – evidenciada pela FEVE avaliada pelo doppler modo M e pela FE de VE – foi normal e similar entre os 3 grupos de pacientes (FEVE = 73,2 ± 3,3 %; 71,2 ± 1,7; 72,4 ± 2,9, no grupo de betatalassemia maior, anemia falciforme e indivíduos saudáveis,

respectivamente; FE de VE =  $35,5 \pm 2\%$ ;  $35,5 \pm 0,98\%$ ;  $37,5 \pm 3,3\%$ , no grupo de betatalassemia maior, anemia falciforme e indivíduos saudáveis, respectivamente), o mesmo sendo observado para a função diastólica de VE – evidenciada pela relação E/e' (E/e' =  $6,89 \pm 2$ ;  $6,6 \pm 1,9$ ;  $6,52 \pm 1,49$ , no grupo de betatalassemia maior, anemia falciforme e indivíduos saudáveis, respectivamente). Por outro lado, a FEVE avaliada pelo modo 3D foi menor nos pacientes com anemia falciforme do que nos controles (FEVE =  $62\% \pm 11,2$  x  $66\% \pm 13,2$ , respectivamente) e também menor nos pacientes com betatalassemia maior do que nos controles (FEVE =  $61\% \pm 10,1$  x  $66\% \pm 13,2$ , respectivamente), embora tenha sido similar entre as duas hemoglobinopatias.

TABELA 2 - PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

AUTOR/ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO	VARIÁVEL CARDIOVASCULAR ANALISADA	ALTERAÇÃO CARDIOVASCULAR ENCONTRADA	CONCLUSÃO
Philippe M. Adjagba et al. (2016)	110 pacientes com Doença Falciforme (72 HbSS; 32 HbSC; 6 HbS $\beta$ – talassemia)	VVD VVE MVE FE de VE Relação E/e' IPM	DVD DVE Disfunção diastólica Disfunção sistólica Anormalidade na MVE	DVE foi maior nos pacientes com anemia falciforme (HbSS) do que nos pacientes com hemoglobinopatia SC (HbSC); HVE foi observada apenas nos pacientes com anemia falciforme (HbSS) e a anormalidade na MVE foi mais prevalente nesse grupo de pacientes; DVD, FE de VE e relação E/e' foram similares entre os pacientes com anemia falciforme (HbSS) e os indivíduos com hemoglobinopatia SC (HbSC).
Jamie K. Harrington et al. (2017)	172 pacientes com Doença Falciforme (117 HbSS; 41 HbSC; 5 HbS $\beta$ <sup>o</sup> – talassemia; 9 HbS $\beta$ <sup>+</sup> - talassemia)	MVE DSFVE DDFVE FE de VE VRT	HVE DVE ao final da sístole e ao final da diástole ↓FE de VE ↑VRT	Pacientes com genótipo HbSS e HbS $\beta$ 0-talassemia foram mais propensos a desenvolver HVE, DVE ao final da sístole e ao final da diástole. A chance de desenvolver aumento da VRT e diminuição da FE de VE foram similares entre todos os genótipos envolvidos no estudo.

Paul Guedeney et al. (2018)	120 pacientes com Doença Falciforme (60 HbSS; 60 HbSC) e 60 pacientes saudáveis	DDFVE/SC MVE/SC MVE/A VDFVE/SC IC VRT FEVE Onda EM Onda A Relação E/A TD Onda e' Relação E/e' VAE/SC	DVE ao final da diástole DAE HVE ↑IC ↑VRT ↑Relação E/e' Disfunção diastólica de VE	DAE, DVE e IC foram maiores nos pacientes HbSS do que nos pacientes HbSC e do que nos controles; HVE, aumento da VRT e disfunção diastólica de VE foram mais frequentes nos pacientes HbSS do que nos pacientes HbSC e nos controles (pacientes HbSS tiveram maiores: onda E, relação E/A, TD, onda e', relação E/e'); DAE, DVE, MVE/SC, MVE/A, relação E/e' foram maiores nos pacientes HbSC do que nos controles; Onda e' foi menor nos pacientes HbSC do que nos controles; IC e VRT foram similares entre os pacientes HbSC e os controles; FEVE foi similar entre os 3 grupos.
Antoine Fakhry AbdelMassih et al. (2019)	40 pacientes com Anemia Falciforme (HbSS), 40 pacientes com Betatalassemia Maior ( $\beta^0/\beta^0$ ) e 40 pacientes saudáveis	FEVE FE de VE Relação E/e' SGL SGL epicárdico SGL endocárdico T2* miocárdico	Sobrecarga miocárdica de ferro ↓SGL Disfunção subendocárdica Disfunção subepicárdica	T2* miocárdico foi maior nos pacientes com betatalassemia maior do que nos pacientes com anemia falciforme; SGL foi semelhante entre os pacientes com betatalassemia maior e aqueles com anemia falciforme, porém ambos os grupos de pacientes tiveram SGL reduzido em comparação com os indivíduos saudáveis; SGL epicárdico foi mais baixo nos pacientes com betatalassemia maior do que nos pacientes com anemia falciforme; SGL endocárdico foi mais baixo nos pacientes com anemia falciforme do que nos pacientes com betatalassemia maior; A função sistólica e a função diastólica de VE foram normais e similares entre os 3 grupos.

#### 5.4 Risco de Viés dos Estudos Seleccionados

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos são mostrados na **Tabela 3** e na **Tabela 4**. A qualidade metodológica geral dos estudos incluídos nesta revisão foi alta. Os escores da escala Newcastle-Ottawa para os estudos variaram de 2 a 5, com classificação inferior a 4 indicando evidência limitada ou baixa qualidade. Nenhum estudo foi excluído desta revisão, baseado no risco de viés avaliado.

Apesar disso, levando em consideração o tamanho amostral dos artigos seleccionados, destaca-se que os mesmos possuem pouco poder estatístico.

**TABELA 3 – ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA PARA ESTUDOS DE COORTE**

AUTOR/ANO	DESENHO	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	DESFECHO	TOTAL
Philippe M. Adjagba, 2016	Coorte retrospectiva	4	1	3	8
Jamie K. Harrington, 2017	Coorte retrospectiva	4	2	3	9
Paul Guedeney, 2018	Coorte retrospectiva	4	2	3	9

Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; Evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; Evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; Nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

**TABELA 4 – ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA PARA ESTUDOS DE CASO-CONTROLE**

AUTOR/ANO	DESENHO	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	EXPOSIÇÃO	TOTAL
Antoine Fakhry AbdelMassih, 2019	Caso-Controle	3	2	3	8

Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; Evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; Evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; Nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

## 6 DISCUSSÃO

As complicações cardiovasculares são consideradas atualmente a principal responsável pela morbimortalidade nos pacientes com anemia falciforme. Devido a sua importância e magnitude, sobretudo no que diz respeito ao prognóstico da doença, ressalta-se o papel de exames como o ecocardiograma para a identificação precoce das alterações cardíacas nesses pacientes. Nesse sentido, quatro estudos foram selecionados para esta Revisão Sistemática, a fim de determinar a prevalência das complicações cardiovasculares em indivíduos com o genótipo HbSS, em comparação a outras hemoglobinopatias.

As alterações cardiovasculares encontradas na anemia falciforme e nas demais hemoglobinopatias são marcadas por dilatação das câmaras cardíacas, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção ventricular diastólica e sistólica, hipertensão pulmonar, isquemia miocárdica e sobrecarga de ferro.

A dilatação das câmaras cardíacas, principalmente do ventrículo esquerdo, é presumivelmente devido ao remodelamento miocárdico compensatório que ocorre em resposta à anemia crônica. Com o passar do tempo, a dilatação progressiva leva ao aumento do estresse na parede miocárdica e ao aumento da massa do ventrículo esquerdo<sup>34,51,52,53,54,55</sup>. Trata-se de alterações cumulativas, isto é, que não somente começam em idades muito jovens, mas têm sua incidência aumentada com a idade, conforme observado no estudo longitudinal de Harrington et al.<sup>54</sup>. Nesse sentido, trabalhos que analisaram associações entre variáveis ecocardiográficas em indivíduos falcêmicos observaram que indivíduos com maior DDFVE/SC apresentaram maiores valores de VAE/SC e de VRT, bem como menor FEVE, o que indica uma disfunção sistólica esquerda com repercussão no lado direito do coração<sup>2,53</sup>. No que se refere às associações entre dilatação das câmaras cardíacas e variáveis hematológicas na população falcêmica, o grau da dilatação ventricular esquerda e direita foi relacionado ao grau da anemia (baixos níveis de hemoglobina) e a altos níveis de bilirrubina<sup>34,53,54</sup>, LDH e reticulócitos, o que revela a contribuição da hemólise crônica e consequente vasculopatia na gênese das manifestações cardiovasculares da doença falciforme. Ainda, a hipertrofia ventricular esquerda foi independentemente associada a alterações dos parâmetros ecocardiográficos de disfunção diastólica, como diminuição do tempo de desaceleração da velocidade de influxo mitral precoce, aumento da relação E/e' e aumento da velocidade de

regurgitação tricúspide, o que pode ser explicado pela redução da complacência ventricular esquerda verificada nesses pacientes.

A disfunção diastólica, por sua vez, está entre as principais alterações cardiovasculares relatadas na doença falciforme, sendo a frequência desse achado dependente dos parâmetros ecocardiográficos utilizados para avaliar a função diastólica, da idade do paciente e de comorbidades associadas<sup>52</sup>. Nesse sentido, Vasconcelos et al.<sup>52</sup> explicaram a ocorrência de função diastólica normal nos indivíduos com doença falciforme envolvidos em sua população de estudo como resultado de uma idade jovem (média da idade da população estudada de 26,5 anos), ausência de comorbidades e utilização do doppler tissular, cuja maior especificidade pode ser explicada pela sua capacidade de medir as velocidades miocárdicas – e não a velocidade do fluxo transvalvar –, de modo que sua medida não sofre alterações significativas com mudanças da pré-carga<sup>56</sup>.

No trabalho de Desai et al.<sup>51</sup>, os indivíduos com doença falciforme foram dicotomizados pela presença ou ausência de disfunção diastólica e, nesse cenário, verificou-se que os pacientes com doença falciforme em curso de disfunção diastólica tiveram maiores pressão de aumento e índice de aumento, marcadores de rigidez arterial que foram fortemente correlacionados com a pressão de enchimento estimada (relação  $E/e'$ ). Esse achado sugere, portanto, que o comprometimento da função diastólica nos pacientes com doença falciforme seja decorrente de uma pós-carga aumentada – devido à rigidez central aórtica –, o que vai de encontro ao que está amplamente difundido na literatura, isto é, a ocorrência de disfunção diastólica justificada pelo acometimento primário do miocárdio, representado pela fibrose miocárdica, doença microvascular e deposição miocárdica de ferro. Isso porque, os mesmos autores verificaram ainda que, a presença ou ausência de disfunção diastólica nesses pacientes não determinaram diferenças significativas nos parâmetros de volume ou de massa das câmaras cardíacas nem na presença de realce tardio de gadolínio ou nos valores do T2\* miocárdico.

A associação verificada por Whipple e colegas<sup>57</sup> entre  $e'M$  e  $e'T$  diminuídos e SLGVE e SLGVD também diminuídos, por sua vez, sugere que a prevalência aumentada de disfunção diastólica nas crianças com doença falciforme reduz a deformabilidade miocárdica, medida pelo strain longitudinal global. No que se refere à prevalência da disfunção diastólica nos pacientes com hemoglobinopatia SC,



enquanto Adjagba et al.<sup>34</sup> observaram uma relação E/e´ similar entre esses pacientes e os indivíduos com anemia falciforme, Guedeney e colaboradores<sup>13</sup> constataram maior frequência de disfunção diastólica ventricular esquerda nos pacientes, que, além da anemia falciforme, também apresentavam hipertensão arterial sistêmica, o que corrobora a hipótese sugerida por Desai et al.<sup>51</sup> de que o comprometimento da função diastólica nesse grupo de pacientes seja consequência de uma pós-carga aumentada. Embora os dados possam parecer contraditórios, fica claro que a disfunção diastólica é uma alteração frequente, precoce e de provável etiologia multifatorial em indivíduos com anemia falciforme.

Os parâmetros mais utilizados para analisar a função sistólica compreendem a fração de ejeção ventricular, a fração de encurtamento, o strain global longitudinal e o índice cardíaco.

Nos pacientes com doença falciforme, a função sistólica encontra-se normalmente preservada, o que foi de encontro, porém, à constatação de significativa prevalência de função sistólica ventricular esquerda baixa tanto nos pacientes com anemia falciforme (HbSS) quanto naqueles com hemoglobinopatia SC (HbSC) envolvidos no estudo de Adjagba e colaboradores<sup>34</sup>. Uma hipótese para tal achado é o comprometimento da função adaptativa à anemia crônica, a qual possivelmente está prejudicada pela doença de longa data em curso nesses pacientes. O tratamento com hidroxiureia não demonstrou efeito na função sistólica dos pacientes envolvidos nesse estudo.

A disfunção sistólica de VE avaliada pela FEVE < 55% no trabalho de Damy et al.<sup>53</sup> não foi associada a marcadores de anemia ou de hemólise: pacientes com FEVE < 55% tiveram contagem de plaquetas maior e mais baixos valores de volume corpuscular médio do que os demais pacientes<sup>53</sup>. Uma possível explicação para esse fato é o comprometimento da função adaptativa – lei de Frank-Starling – nesses pacientes: o aumento do débito cardíaco em resposta à anemia crônica que ocorre inicialmente leva à dilatação das câmeras cardíacas até determinado momento, a partir do qual o aumento excessivo do volume diastólico final passa a dificultar a performance ventricular, com desestruturação da mecânica das fibras de actina e miosina e à redução do débito sistólico (diminuição da fração de ejeção).

Marcador precoce da disfunção sistólica, o strain global longitudinal, por sua vez, mede a deformabilidade miocárdica e, nesse sentido, o aumento dos seus valores indica a existência de uma condição de base que leva à deformabilidade miocárdica como mecanismo compensatório. Nesse sentido, ao avaliar a associação do strain global longitudinal com medidas tradicionais de função sistólica ventricular – FEVE e ESPAT – nas crianças com doença falciforme, o estudo de Whipple et al.<sup>57</sup> demonstrou concordância entre tais variáveis: SGLVE e SGLVD diminuídos foram associados com FEVE e ESPAT também diminuídos. A diminuição da ESPAT reflete a função sistólica prejudicada de VD. Como a função sistólica de VE está geralmente preservada na doença falciforme, a ESPAT anormal pode ser indicativa da elevação crônica das pressões pulmonares. Outrossim, o SGLVD – uma medida independente da carga utilizada para avaliar a função sistólica do ventrículo direito – mostrou estar prejudicado pela elevada pressão pulmonar e pela disfunção diastólica do VD<sup>55</sup>. Indo além, como o débito cardíaco está aumentado na doença falciforme, o estudo de Whipple e colegas<sup>57</sup> avaliou a relação entre o strain miocárdico e o índice cardíaco, sendo que o SGLVD aumentado – mas não o SGLVE – foi associado a um índice cardíaco também aumentado. Por outro lado, ESPAT e índice cardíaco não foram associados, o que sugere que o SGLVD pode ser um marcador mais precoce de alteração na função sistólica de VD do que a ESPAT nos pacientes com doença falciforme<sup>57</sup>. O SGLVD foi independente da hemólise e da VRT aumentada, diminuiu com o avanço da idade, com a dilatação de AE e com a disfunção diastólica. A associação entre aumento do SGLVD e aumento de biomarcadores de inflamação, de hemólise e de função miocárdica – aumento da contagem de glóbulos brancos, de NT-ProBNP e de LDH –, corrobora o aprimoramento do SGLVD enquanto um mecanismo compensatório diante de um estado cardíaco hiperdinâmico. Já os fatores que permaneceram independentemente associados com o SGLVE foram FEVE, ESPAT e  $e'M$ <sup>57</sup>.

Na comparação entre anemia falciforme e betatalassemia maior, o estudo de caso-controle direcionado por AbdelMassih et al.<sup>58</sup> demonstrou predominância de disfunção subendocárdica na anemia falciforme e de disfunção subepicárdica na betatalassemia maior, essa última explicada pela alta vascularidade do epicárdio com consequente deposição de ferro. Nesse sentido, o T2\* miocárdico foi fortemente correlacionado com o SGL epicárdico – mas não com o SGL endocárdico –, ou seja,

menores valores de T2\* miocárdico – indicativos de maior deposição cardíaca de ferro – estiveram associados a menores valores do SGL epicárdico. Por sua vez, a diminuição do SGL subendocárdico verificado na anemia falciforme pode ser justificada por um fenótipo de doença microvascular nesses pacientes, caracterizada por uma possível isquemia microvascular subendocárdica – por meio da depleção intravascular de NO e sugerida pelos altos níveis de LDH – ao contrário da betatalassemia maior, cujo envolvimento subepicárdico pode ser explicado pelo fenótipo vascular da doença – mais vulnerável à sobrecarga de ferro.

No que diz respeito aos parâmetros utilizados para avaliar a função sistólica, vale ressaltar ainda que, no mesmo estudo, as medidas da FEVE diferiram de acordo com o método utilizado: quando avaliada pelo Doppler modo-M, a FEVE foi similar entre os 3 grupos, porém, quando analisada pela ecocardiografia 3D, a FEVE mostrou ser menor nos pacientes com anemia falciforme do que nos indivíduos saudáveis, embora tenha permanecido similar na comparação com os pacientes com betatalassemia maior. Tal discrepância pode ser justificada pela menor especificidade do Doppler modo-M combinada à melhor função anatômica propiciada pela ecocardiografia 3D.

A função ventricular direita, por sua vez, é comumente avaliada por meio da velocidade de regurgitação tricúspide e da excursão sistólica do plano do anel tricúspide. A VRT esteve incluída entre os preditores de eventos adversos no trabalho de Vasconcelos et al.<sup>52</sup>. Outrossim,  $VRT \geq 2,5$  m/s foi um preditor de mortalidade dentro de 3 anos por Damy e colaboradores<sup>53</sup>. O estado de alto débito cardíaco leva à dilatação ventricular esquerda e danifica a vasculatura pulmonar, o que contribui para a patogênese da hipertensão pulmonar. Neste último trabalho, VRT elevada foi associada com FEVE mais baixa e com VAE/SC mais alto, duas alterações comumente associadas a altas pressões de enchimento e, portanto, ao risco de hipertensão pulmonar pós-capilar.

Também foi observada a influência do tratamento – hidroxiureia ou transfusão sanguínea – na prevalência das alterações cardiovasculares. No estudo de Chiadika et al.<sup>55</sup>, a maior propensão dos pacientes com doença falciforme sob uso de hidroxiureia a anormalidades na MVE/SC pode se configurar como um fator de confusão, tendo em vista a maior gravidade da doença nos pacientes sob esse tratamento. Isso foi corroborado por Adjagba e colegas<sup>34</sup>, que demonstraram não

haver impacto da terapia com hidroxiureia sobre o tamanho dos ventrículos e sobre a massa ventricular esquerda, bem como sobre a função sistólica. Estes últimos autores, porém, demonstraram benefício da utilização da Hidroxicarbamida na função diastólica, com menor prevalência de relação E/e' aumentada nos pacientes tratados. Por sua vez, a ausência de tratamento com hidroxiureia foi associada a maior probabilidade de fração de encurtamento anormal, ao mesmo tempo em que a ausência de transfusão crônica aumentou as chances de ESPAT anormal<sup>55</sup>. O tratamento com hidroxiureia ou transfusão crônica não alterou o SGLVD nem o SGLVE, como proposto no estudo de Whipple et al.<sup>57</sup>, embora apenas os pacientes tratados com transfusão crônica tenham mantido a associação entre VRT e SGLVE e entre VRT e SGLVD. Também o trabalho de Vasconcelos e colegas<sup>52</sup> demonstrou similaridade nos achados ecocardiográficos entre os pacientes que estavam sob terapia com hidroxiureia/transfusão e os que estavam sem tratamento.

Todos os estudos selecionados foram, em geral, de boa qualidade metodológica e tiveram seus achados classificados como evidência forte. Apesar disso, importante ressaltar que a maioria dos estudos foi realizada com uma amostra relativamente pequena de pacientes e, dentre eles, houve ainda discrepância entre o número de indivíduos com anemia falciforme e aqueles com outras hemoglobinopatias. Além disso, as variáveis cardiovasculares analisadas não foram as mesmas em todos os estudos incluídos.

A despeito das limitações, a presente revisão continua sendo um instrumento de atualização acerca de uma patologia de comprometimento sistêmico, chamando a atenção para melhor compreensão das alterações cardiovasculares nos diferentes genótipos de hemoglobinopatias, de modo a assegurar um melhor prognóstico para esse perfil de pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

Os dados dos estudos demonstram que a prevalência de complicações cardiovasculares como dilatação das câmaras cardíacas, hipertrofia ventricular esquerda e direita, hipertensão pulmonar, disfunção diastólica, insuficiência mitral e insuficiência tricúspide é maior nos pacientes com anemia falciforme do que nos indivíduos com as demais hemoglobinopatias consideradas na presente revisão.

Globalmente, porém, não houve diferenças entre a função sistólica dos pacientes com anemia falciforme e a daqueles com as demais hemoglobinopatias.

Por outro lado, a sobrecarga miocárdica de ferro evidenciada pelas alterações no T2\* miocárdico, por ser decorrente das transfusões sanguíneas crônicas, é mais frequentemente verificada na talassemia maior.

Nesse sentido, os dados do presente trabalho reforçam a necessidade de acompanhamento cardiovascular regular em pacientes com anemia falciforme, inclusive com exames de imagem.

## REFERÊNCIAS

1. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet*. 2016 ; 387(10037): 2565–2574. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00647-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00647-4).
2. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G. Cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *Eur Heart J*. 2020; 41(13):1365–1373.
3. Rai P, Niss O, Malik P. A reappraisal of the mechanisms underlying the cardiac complications of sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64 (11) : 1–9.
4. Dimitroglou Y, Anagnostopoulos F, Aggeli C, Delicou S, Xydaki A, Patsourakos D, et al. Severity of heart failure and health-related quality of life in beta-thalassemia patients: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2020; 99 (9) : 2037–2046.
5. Paul A, Thomson VS, Refat M, Al-rawahi B, Taher A, Nadar SK. Cardiac involvement in beta-thalassaemia: current treatment straties. *Postgrad Med* 2019; 0 (0) :1. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1608071>.
6. Ministério da Saúde. Orientações para o Diagnóstico e Tratamento das Talassemias Beta. 1ª edição; Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2016.
7. Romano MMD. Haemoglobinopathies from the cardiac point of view. *Hematol Transfus Cell Ther [Internet]*. 2019; 41(3): 195–196. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.05.002>.
8. Ministério da Saúde. Doença falciforme - Atenção e cuidado: a experiência brasileira 2005-2010. 1ª edição; Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2014.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. 1ª edição; Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2002.
10. Ministério da Saúde. Manual de Educação em Saúde: autocuidado na doença falciforme. Volume 1; Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2008.
11. Ministério da Saúde. Hidroxiureia : Uso e Acesso. 1ª Edição; Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2014.
12. Ministério da Saúde. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: Uma política do SUS. 3ª edição; Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2017.
13. Guedeney P, Lionnet F, Ceccaldi A, Stankovic Stojanovic K, Cohen A, Mattioni S, et al. Cardiac manifestations in sickle cell disease varies with patient genotype. *Br J Haematol*. 2018; 181(5): 664–671.
14. Koohi F, Kazemi T, Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients—a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2019; 98(6):1323–1331.
15. Ministério da Saúde. Talassemias. *Secr Saúde [Internet]*. 2014; [acesso em 10 de fevereiro de 2021]; Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/folder/talasseмии\\_folder.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/folder/talasseмии_folder.pdf)
16. SJ N, AP J, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease (Review). 2017;(4).

17. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de Fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Brasil; 2018; p1- 26.
18. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3): p204–206.
19. Botelho EC, Mataratzis PSR, Lino DL, Oliveira Na de, Bezerra FF, Brito F dos SB, et al. Nutritional Status, Nutrient Intake, and Food Diversity Among Children With Sickle Cell Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41:e141–e145.
20. Ferreira Costa F, Conran N, Yotsumoto Fertrin. Anemia falciforme. In: Ferreira Costa F, Conran N, Yotsumoto Fertrin. *Tratado de Hematologia.* 7ª edição. 2008. p. 205–223.
21. Galiza G, Pitombeira M. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol e Med Lab.* 2003; 39(1): 51–56.
22. Khan SA, Damanhour G, Ali A, Khan SA, Khan A, Bakillah A, et al. Precipitating factors and targeted therapies in combating the perils of sickle cell disease - A special nutritional consideration. *Nutr Metab [Internet].* 2016; 13(1): 1–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0109-7>.
23. Ministério da Saúde. Doença Falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado. Vol. 1; Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2015. p1-84.
24. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet [Internet].* 2010; 376(9757): 2018–2031. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X).
25. Sachdev V, Rosing DR, Thein SL. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Trends Cardiovasc Med [Internet].* 2020; 1050-1738. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.02.002>.
26. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. *Br J Haematol.* 2012; 157(6): 664–673.
27. Lilje C, Harry J, Gajewski K, Gardner R. A modified noninvasive screening protocol for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease—Who should be sent for invasive evaluation? *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(11):1–8.
28. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016; 37(1) :67–119.
29. Niss O, Quinn C, Lane A, Daily J, Khoury P, Bakeer N, et al. Cardiomyopathy with Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(3): 243–252.
30. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, et al. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108(3): 156–162.
31. Hankins JS, McCarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, Ware RE, Song R, et


- al. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(3): 495–500.
32. Niss O, Fleck R, Makue F, Alsaied T, Desai P, Towbin JA, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood*. 2017; 130(2): 205–213.
  33. Poludasu S, Ramkissoon K, Salciccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: A meta-analysis. *J Card Fail* [Internet]. 2013;19(5):333–341. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.03.009>.
  34. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, Pastore Y, Raboisson M, Curnier D, et al. Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population. *Cardiol Young*. 2017; 27(5): 918–924.
  35. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(4): 479–489.
  36. Adegoke SA, Okeniyi JAO, Akintunde AA. Electrocardiographic abnormalities and dyslipidaemic syndrome in children with sickle cell anaemia. *Cardiovasc J Afr*. 2016; 27(1): 16–20.
  37. Adebisi AA, Oyebowale OM, Olaniy AJ, Falase AO. Heart Rate Variability Study in Adult Nigerian Subjects with Sickle Cell Disease during Vaso-occlusive Crisis. 2019; 8–12.
  38. Ministério da Saúde. Doença Falciforme: Condutas básicas para tratamento. 1ª edição; Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012. p1-63.
  39. Ministério da Saúde. Doença Falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado. Vol. 1; Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2015. p1-84.
  40. Naik R, Smith-Whitley K, Hassell K, Umeh N, De Montalembert M, Sahota P, et al. Clinical outcomes associated with sickle cell trait: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2018; 169(9): 619–627.
  41. Bello N, Hyacinth H, Roetker N, Seals S, Naik R, Derebail V, et al. Sickle cell trait is not associated with an increased risk of heart failure or abnormalities of cardiac structure and function. *Blood*. 2017; 129(6): 799–801.
  42. Bucknor M, Goo J, Coppolino M. The risk of potential thromboembolic, renal and cardiac complications of sickle cell trait. *Hemoglobin*. 2014; 38(1): 28–32.
  43. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. *Br J Haematol*. 2017; 176(4): 515–526.
  44. Aleluia MM, Fonseca TCC, Souza RQ, Neves FI, da Guarda CC, Santiago RP, et al. Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: Clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. *BMC Hematol*. 2017; 17(1): 1–10.
  45. Vichinsky E. Overview of variant sickle cell syndromes. UpToDate [Internet].



- 2019; c:1–18. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-variant-sickle-cell-syndromes?search=anemia de celulas falciformes diagnostico diferencial&topicRef=7113&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-variant-sickle-cell-syndromes?search=anemia%20de%20celulas%20falciformes%20diagnostico%20diferencial&topicRef=7113&source=see_link).
46. Rezende P V, Santos M V, Campos GF, Vieira LLM, Souza MB, Belisário AR, et al. Clinical and hematological profile in a newborn cohort with hemoglobin SC. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018; 94(6): 666–672. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.09.010>.
  47. Sociedade Brasileira de Talassemia. Manual Abrasta: Tudo sobre a Talassemia. [Internet]; [acesso em 08/07/2020]; Disponível em: [www.abrasta.org.br](http://www.abrasta.org.br)
  48. Benz EJ, Editor S, Schrier SL, Editor D, Landaw SA. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. Author. 2011;1–11.
  49. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Fail CH. Beta-Thalassemia Cardiomyopathy History, Present Considerations, and Future Perspectives. 2010; 3: 451-458.
  50. Taksande A, Prabhu S, Venkatesh S. Cardiovascular Aspect of Beta-Thalassaemia. 2012; 25–30.
  51. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, Groth JV, Thiruvoipati T, Turner K, et al. Mechanistic insights and characterization of sickle cell disease-associated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(3): 430–437.
  52. Vasconcelos MCM, Nunes MCP, Barbosa MM, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Left ventricular remodeling in patients with sickle cell disease: determinants factors and impact on outcome. *Ann Hematol*. 2015; 94(10): 1621–1629.
  53. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, et al. Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J*. 2016; 37(14): 1158–1167.
  54. Harrington JK, Krishnan U, Jin Z, Mardy C, Kobsa S, Lee MT. Longitudinal Analysis of Echocardiographic Abnormalities in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 39(7): 500–505.
  55. Chiadika S, Lim-Fung M, Llanos-Chea F, Serauto Canache A, Yang W, Paruthi C, et al. Echocardiographic parameters to identify sickle cell patients with cardiopathology. *Echocardiography*. 2018; 35(9):1271–1276.
  56. Pedone M, Castro I, Feier F, Pandolfo F. Doppler Tissular na Avaliação da Função Diastólica Ventricular Esquerda e Variações com a Idade. 2003; 19-27.
  57. Whipple NS, Naik RJ, Kang G, Moen J, Govindaswamy SD, Fowler JA, et al. Ventricular global longitudinal strain is altered in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2018; 183(5): 796–806.
  58. AbdelMassih AF, Salama KM, Ghobrial C, Haroun B, Rahman MA. Discrepancy in patterns of myocardial involvement in beta-thalassaemia vs. sickle cell anaemia. *Acta Cardiol* [Internet]. 2020; 75(5):442–449. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1610836>.

## ANEXOS

### ANEXO A – Registro no PROSPERO



**National Institute  
for Health Research**

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

---

[← Back](#)

Dear Ms Lopes,

We apologise for the delay in dealing with your registration, an ever-increasing number of applications has led to a backlog and substantial delays for PROSPERO is currently prioritising submissions related to COVID-19. To enable us to focus on these submissions, and to avoid additional delay, during this period PROSPERO is currently prioritising submissions related to COVID-19. This applies to your systematic review "Prevalence of cardiovascular complications in individuals with sickle cell anemia and other hemoglobinopathies". The records will be published exactly as submitted, without review by the PROSPERO team, so the public record will indicate:

"To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. Review owners have always been responsible for the quality and content of PROSPERO records, and high-quality well-written records will continue to be prioritised for publication. Your registration number is: CRD42021225542

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view.

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator  
Centre for Reviews and Dissemination  
University of York  
York YO10 5DD  
t: +44 (0) 1904 321049  
e: [CRD-register@york.ac.uk](mailto:CRD-register@york.ac.uk)  
[www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

Other non-commercial resources that may be of interest  
SRDR-Plus is a systematic review data management and archival tool that is available free of charge <http://srdplus.ahrq.gov>.

**PROSPERO**

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.