

## Reserva de Fluxo Coronariano na Anemia Falciforme

Coronary Flow Reserve in Sickle Cell Anemia

José Leão de Souza Júnior, Ana Clara Tude Rodrigues, Paula Cássia Buck, Sandra Fátima Menosi Guallandro\*, Charles Mady

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP, \*Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do HC – FMUSP - São Paulo, SP

### Resumo

**Fundamento:** Pacientes com anemia falciforme (FAL) apresentam frequentemente episódios de dor precordial, possuem alterações eletrocardiográficas em repouso e exibem alterações da estrutura e das funções cardíacas.

**Objetivo:** Avaliar o efeito dos episódios repetitivos de vaso-oclusão sobre a microcirculação coronariana.

**Métodos:** Pacientes estáveis com FAL (n = 10, cinco mulheres, 24,4 + 5,4 anos) foram submetidos a medida das velocidades de fluxo coronariano e da reserva de fluxo coronariano (RFC) na artéria coronária descendente anterior por meio de ecocardiografia transesofágica em estado basal e após hiperemia máxima, obtida com adenosina intravenosa. Esses pacientes foram comparados a pacientes com traço falciforme (TRA, n = 10, cinco mulheres, 27,7 + 3,2 anos), anemia ferropriva (FER, n = 8, oito mulheres, 26,6 + 5,2 anos) e grupo controle (NOR, n = 10, cinco mulheres, 26,3 + 6,3 anos).

**Resultados:** O grupo FAL apresentou aumento das velocidades de fluxo coronariano diastólico ( $p < 0,01$ ) em estado basal e durante hiperemia máxima (67,3 + 14,0 cm/s e 198,2 + 37,9 cm/s, respectivamente), quando comparado aos três outros grupos (TRA, 34,4 + 11,9 cm/s e 114,7 + 36,4 cm/s; FER, 42,4 + 10,4 cm/s e 141,0 + 18,7 cm/s e NOR, 38,1 + 10,0 cm/s e 126,8 + 24,6 cm/s). Entretanto, a RFC foi normal no grupo FAL (3,0 + 0,7) e comparável ( $p = 0,70$ ) aos demais grupos (TRA, 3,4 + 0,8; FER, 3,5 + 1,2 e NOR, 3,4 + 0,8).

**Conclusão:** Apesar de maiores velocidades de fluxo coronariano já em estado basal e também durante hiperemia máxima, a RFC é normal na FAL, o que sugere integridade da microcirculação coronariana. Os episódios de vaso-oclusão não são responsáveis pelos achados cardiológicos da doença.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme, microcirculação, ecocardiografia.

### Summary

**Background:** Patients with sickle cell anemia (SCA) frequently present with episodes of chest pain, alterations in the resting electrocardiogram, and changes in cardiac structure and functions.

**Objective:** To evaluate the effect of recurrent episodes of vaso-occlusion on the coronary microcirculation.

**Methods:** Coronary flow velocity and coronary flow reserve (CFR) of stable patients with SCA (n=10, 5 females, 24.4±5.4 years) were measured in the anterior descending coronary artery with transesophageal echocardiogram at baseline and after intravenous adenosine-induced maximum hyperemia, and compared to those of patients with sickle cell trait (TRA, n=10, 5 females, 27.7±3.2 years), iron deficiency anemia (IRO, n=8, 8 females, 26.6±5.2 years) and control group (NOR, n=10, 5 females, 26.3±6.3 years).

**Results:** The SCA group presented increased diastolic coronary flow velocities ( $p < 0.01$ ) at baseline and during maximum hyperemia (67.3±14.0 and 198.2±37.9 cm/s, respectively) when compared with the other three groups - TRA (34.4±11.9 and 114.7±36.4 cm/s), IRO (42.4±10.4 and 141.0±18.7 cm/s) and NOR (38.1±10.0 and 126.8±24.6 cm/s). However, CFR was normal in the SCA group (3.0±0.7) and comparable ( $p = 0.70$ ) to the other groups - TRA (3.4±0.8), IRO (3.5±1.2), and NOR (3.4±0.8).

**Conclusion:** Despite the higher coronary flow velocities already observed at baseline and also during maximum hyperemia, CFR is normal in SCA, which suggests preserved coronary microcirculation. The episodes of vaso-occlusion are not responsible for the cardiologic findings in this disease.

**Key words:** Anemia; sickle cell; microcirculation; echocardiography.

**Correspondência:** José Leão de Souza Júnior •

Rua Manoel da Nóbrega, 405/11 – 04001-082 – São Paulo, SP

E-mail: jleaojunior@cardiol.br

Artigo recebido em 16/10/06; revisado recebido em 16/10/06; aceito em 24/11/06.

## Introdução

A doença falciforme é a alteração hematológica hereditária de maior prevalência no mundo. Seu genótipo anemia falciforme (FAL) representa a forma clínica de maior gravidade, com incidência estimada de 1:300 a 1:600 nascimentos de crianças da raça negra<sup>1</sup>. Entretanto, em decorrência da constante miscigenação entre os povos, essa doença atualmente não está restrita apenas a essa raça. Desde o primeiro ano de vida, pacientes com FAL manifestam anemia hemolítica e fenômenos repetitivos de oclusão microvascular, o que resulta em isquemia tecidual e conseqüente lesão orgânica crônica. Desse modo, a FAL reduz progressivamente a qualidade e a expectativa de vida<sup>2</sup>.

A doença cardiovascular é uma manifestação clínica freqüente da FAL e contribui para o aumento da morbidade e da mortalidade desses pacientes. As alterações cardiovasculares presentes na FAL são mais intensas e persistentes que as produzidas por outras formas de anemia<sup>3</sup>. Já na infância, todos os pacientes com FAL apresentam hipertrofia cardíaca e iniciam progressiva dilatação das câmaras cardíacas, em especial do ventrículo esquerdo<sup>4,5</sup>. Além disso, estudos histológicos têm demonstrado presença de lesões degenerativas nas miofibrilas cardíacas e displasia fibromuscular das arteríolas coronárias<sup>6,7</sup>.

As alterações cardíacas encontradas na FAL têm sido atribuídas à presença crônica de anemia, sendo secundárias a sobrecarga de volume e a síndrome de alto débito cardíaco. Por outro lado, as repetidas oclusões da microcirculação coronariana pelos episódios de falcização também podem caracterizar um evento decisivo nos achados cardíacos da doença. Como vários estudos têm apontado presença de isquemia miocárdica na FAL, tanto em crianças como em adultos sem fatores de risco para aterosclerose<sup>8-10</sup>, já foi proposta a existência de uma cardiomiopatia falcêmica<sup>11</sup>. Entretanto, até o presente momento, não existem estudos que tenham avaliado a integridade funcional da microcirculação coronariana na FAL.

A reserva de fluxo coronariano (RFC) avaliada pela ecocardiografia Doppler transesofágica (ETE) tem sido vastamente usada para estudo da integridade da microcirculação coronariana em várias doenças<sup>12-14</sup>. Trata-se de um exame seguro, extensivamente validado, com alta resolução espacial e que pode ser utilizado de maneira seriada. O objetivo deste estudo, por meio do uso dessa técnica, foi avaliar o papel da microcirculação coronariana no desenvolvimento das anormalidades cardíacas encontradas na FAL.

## Métodos

Foram estudados, de forma prospectiva, 38 indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos (variação de 19 a 39 anos). Do total de pacientes, 10 com FAL e 10 com traço falciforme (TRA) foram randomicamente selecionados do ambulatório da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes encontravam-se clinicamente estáveis, sem crises algicas, internações hospitalares ou transfusões sanguíneas nos últimos três meses que antecederam a realização do estudo. Nenhum paciente recebia medicação citotóxica, como hidroxiuréia.

Pacientes com TRA encontravam-se assintomáticos e não apresentavam anormalidades laboratoriais, como anemia ou alterações morfológicas das hemácias. O diagnóstico de ambas as doenças foi confirmado por meio de eletroforese de hemoglobina (Hb).

Oito pacientes do sexo feminino com anemia ferropriva crônica (FER) e 10 indivíduos saudáveis (NOR) foram consecutivamente selecionados do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A FER foi confirmada pela presença de Hb < 12 g/dL, volume corpuscular médio das hemácias (VCM) < 82  $\mu^3$ , ferritina sérica < 9 ng/mL e saturação da transferrina < 16%. As pacientes com FER exibiam sintomas atribuíveis à anemia há mais de um ano, estando cronicamente adaptadas à mesma. A anemia foi ocasionada por hipermenorréia secundária a mioma uterino em cinco pacientes e deficiência alimentar nas demais mulheres. O grupo NOR foi constituído por voluntários doadores de sangue assintomáticos, que realizaram a última doação em um intervalo superior a três meses de sua inclusão no estudo.

Pacientes com hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, diabetes, dislipidemia, doença da artéria coronária ou história de dor precordial, asma ou doença pulmonar obstrutiva, doença esofágica, insuficiência renal, acidente vascular cerebral, gravidez, presença de anticorpos contra vírus da imunodeficiência humana, alcoolismo e tabagismo não foram incluídos no estudo.

O estudo foi realizado de acordo com os termos da Declaração de Helsinque e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração. Termo de consentimento por escrito foi obtido de todos os participantes do estudo.

*Avaliação clínica* - Os participantes do estudo foram submetidos a anamnese e exame físico completos, eletrocardiografia de 12 derivações, oximetria de pulso, análise de urina, radiografia de tórax, eletroforese de Hb e testes sanguíneos para análise do perfil tanto hematológico como bioquímico.

*Estudo ecocardiográfico* - Os participantes foram submetidos a dieta para alimentos contendo xantinas 24 horas antes do estudo e estavam em jejum de 12 horas. Um investigador que não estava ciente dos dados clínicos dos participantes realizou todos os exames. O aparelho Acuson, modelo Sequóia 512 (Acuson Corporation, Mountain View, Califórnia, EUA), foi utilizado para a realização dos exames, com as medidas ecocardiográficas representando a média aritmética de valores obtidos durante pelo menos três ciclos cardíacos consecutivos, de boa qualidade técnica. Ecocardiografia transtorácica foi realizada com o uso de transdutor multifreqüência de 3,5 MHz, enquanto a ETE foi realizada com transdutor de alta freqüência V5M de 7 MHz. Monitorização eletrocardiográfica, oximetria de pulso e medida não-invasiva da pressão arterial foram continuamente realizadas durante os exames, utilizando equipamento automático não-invasivo de monitorização. Ecocardiografia transtorácica modo M, guiada pelo modo bidimensional, foi usada para a determinação da estrutura e das funções cardíacas e os parâmetros foram gravados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>15</sup>. Em decorrência da reduzida área de

superfície corpórea (ASC) dos grupos FAL e FER, as medidas ecocardiográficas foram indexadas. As medidas da função diastólica foram realizadas usando-se o Doppler pulsátil sobre o fluxo transvalvar mitral e em veias pulmonares, de acordo com as recomendações do consenso canadense de ecocardiografia<sup>16</sup>.

Para a avaliação da função ventricular esquerda de forma a minimizar a influência das condições de cargas impostas ao coração que estão alteradas na FAL, foi utilizado o método validado por Denenberg e cols.<sup>17</sup>, que consiste na razão entre o estresse sistólico parietal final do ventrículo esquerdo (ESFVE) e o índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo (iVSF). O ESFVE foi estimado por método não-invasivo, segundo fórmula de Reichel e cols.<sup>18</sup>.

Após término do exame transtorácico, foi realizada ETE para a determinação das velocidades de fluxo coronariano (VFC). A introdução da sonda no esôfago foi precedida de anestesia tópica da orofaringe com xilocaína *spray* e administração intravenosa de midazolam, na dose máxima de 15 mg, para leve sedação. A sonda foi posicionada no corte axial basal curto da valva aórtica, identificando-se a artéria coronária descendente anterior (ADA). O sinal do Doppler pulsátil foi então orientado sobre a porção proximal da ADA, mantendo-se angulação do feixe de ultra-som não superior a 30 graus, e as VFC sistólico e diastólico foram identificadas e continuamente gravadas em condições basais (VFCbas) e após hiperemia máxima (VFCmáx), obtida com infusão intravenosa de adenosina na dose de 140 µg/kg/min, durante seis minutos. Após a administração de adenosina, foram selecionados para análise os registros de maiores velocidades de fluxo observadas. A RFC foi calculada como a razão entre a velocidade de pico do fluxo diastólico máximo coronariano

e a velocidade de pico do fluxo diastólico basal coronariano<sup>19</sup>. Valores ≤ 2,0 foram considerados representativos de redução da RFC.

*Análise estatística* - Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para avaliação da distribuição normal em todas as variáveis quantitativas. Para a determinação da diferença entre os quatro grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Quando se encontrou diferença entre eles, foi realizada a comparação dois a dois, utilizando-se o teste de Tukey-HSD (*honest significant differences*). O coeficiente de correlação de Pearson foi empregado para verificação da correlação entre a RFC e as variáveis clínicas, hematológicas e ecocardiográficas. Foi considerado como nível de significância estatística  $p < 0,05$ .

## Resultados

*Características clínicas* - As características clínicas e demográficas dos participantes arrolados no estudo estão apresentadas na tabela 1. A média da ASC dos grupos FAL e FER foi menor que a observada nos grupos TRA e NOR ( $p = 0,03$ ). Não houve diferenças significativas no nível médio de Hb observado entre os grupos FAL e FER ( $p = 0,17$ ) e entre os grupos TRA e NOR ( $p = 0,39$ ). Entretanto, os grupos FAL e FER apresentaram menores níveis de Hb que os grupos TRA e NOR ( $p < 0,01$ ). O grupo FER foi constituído apenas por mulheres. A média de idade e a distribuição racial foram similares entre os grupos.

*Estrutura e funções cardíacas* - Como pode ser observado na tabela 2, pacientes com FAL apresentaram maiores índices de diâmetro tanto diastólico como sistólico do ventrículo esquerdo, espessura da parede do ventrículo esquerdo e do

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos quatro grupos de estudo

Característica	NOR (n = 10)	FER (n = 8)	TRA (n = 10)	FAL (n = 10)	p
Idade (anos)	26,3 ± 6,3	26,6 ± 5,2	27,7 ± 3,2	24,4 ± 5,4	0,20
Sexo feminino (%)	5 (50)	8 (100)	5 (50)	5 (50)	
Negros/brancos	7/3	5/3	8/2	9/1	
ASC (m <sup>2</sup> )	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	0,03*
Hb (g/dl)	13,7 ± 1,2	9,3 ± 0,9	14,6 ± 1,6	8,0 ± 1,2	< 0,001†
VCM (µ <sup>3</sup> )	86,2 ± 4,5	66,8 ± 7,7	85,7 ± 4,6	91,4 ± 9,8	< 0,01‡
Ferritina (ng/ml)	41,2 ± 38,3	3,0 ± 1,3	46,9 ± 32,6	417,6 ± 382,1	< 0,01§
Sat transferrina (%)	23,3 ± 9,9	4,9 ± 2,4	22,9 ± 9,3	35,2 ± 17,2	< 0,01//
<b>Eletroforese Hb</b>					
A1 (%)	96,9 ± 0,7	97,1 ± 0,8	59,1 ± 4,7	0	
A2 (%)	2,3 ± 0,4	2,0 ± 0,8	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,3	
F (%)	0,8 ± 0,5	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,2	4,7 ± 2,3	
S (%)	0	0	37,2 ± 5,1	92,3 ± 2,4	

Valores são expressos em média ± desvio padrão. ASC - área de superfície corpórea; Hb - hemoglobina; VCM - volume corpuscular médio das hemácias; Sat transferrina - saturação da transferrina. \* FAL x NOR,  $p = 0,03$ ; FER x NOR,  $p = 0,05$ . † FAL x FER,  $p = 0,17$ ; NOR x TRA,  $p = 0,39$ . ‡ FER x NOR, TRA e FAL,  $p < 0,01$ . § FAL x NOR, FER e TRA,  $p < 0,01$ ; FER x NOR,  $p = 0,98$ ; FER x TRA,  $p = 0,97$ . // FER x FAL,  $p < 0,01$ ; FER x NOR e TRA,  $p = 0,01$ .

septo interventricular, diâmetro de ventrículo direito, diâmetro de átrio esquerdo, diâmetro de aorta, massa ventricular esquerda, com significância estatística, quando comparados aos grupos TRA, FER e NOR ( $p < 0,05$ ). Os parâmetros de função sistólica e de função diastólica do ventrículo esquerdo foram similares entre os grupos estudados, à exceção da menor relação ESFVE/iVSF no grupo FAL, estatisticamente significativa em comparação aos grupos TRA, FER e NOR ( $p < 0,01$ ). Esses resultados estão de acordo com os dados prévios da literatura<sup>4,5,20,21</sup>.

**Velocidades de fluxo coronariano e reserva de fluxo coronariano** - Em condições basais, o grupo FAL apresentou maiores VFCbas diastólico e sistólico em comparação com os grupos TRA e NOR ( $p < 0,01$ ). Quando comparado ao grupo FER, o grupo FAL apresentou maiores VFCbas diastólico e sistólico, mas a diferença da VFCbas sistólico não alcançou significância estatística ( $p = 0,12$ ). Como pode ser observado na tabela 3, durante infusão de adenosina, o grupo FAL novamente apresentou maiores valores das VFCmáx diastólico e sistólico quando comparados aos dos grupos TRA, FER e NOR, de forma estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Entretanto, houve aumento proporcional da VFCmáx em todos os grupos, em média, de três vezes os valores basais. Assim, a RFC que corresponde à razão entre VFCmáx diastólico e VFCbas diastólico

foi normal nos quatro grupos estudados, não havendo diferença estatística entre eles ( $p = 0,70$ ), apesar de, em termos percentuais, ser 14% menor no grupo FAL (fig. 1). Não houve correlação estatisticamente significativa entre a RFC e as variáveis clínicas, hematológicas, da estrutura cardíaca e das VFC.

## Discussão

Neste estudo foi observado que a RFC não está alterada na FAL, comprovando a integridade funcional da microcirculação coronariana nessa doença. Apesar da maior VFCbas na FAL, a capacidade vasodilatadora dos vasos de resistência coronariana está preservada e permite adequado aumento na VFCmáx.

Vários fatores descritos na literatura poderiam sugerir, em uma primeira análise, resultados diferentes dos encontrados neste estudo.

Em primeiro lugar, a simples presença de anemia tem sido apontada como responsável pela redução da RFC<sup>19,22,23</sup>. A hipoxia tecidual presente nessas síndromes determina queda da resistência arteriolar coronariana, levando ao conseqüente aumento do fluxo coronariano em estado basal. Assim, já em estado basal, parte da capacidade vasodilatadora microvascular seria utilizada, limitando a capacidade de aumento do fluxo coronariano durante hiperemia máxima.

Tabela 2 - Valores da estrutura e das funções cardíacas entre os quatro grupos de estudo

Variável	NOR (n=10)	FER (n=8)	TRA (n=10)	FAL (n=10)	P
iDDVE (mm/m <sup>2</sup> )	28,9 ± 2,6	32,4 ± 3,2	29,6 ± 1,7	37,6 ± 4,3	< 0,001
iDSVE (mm/m <sup>2</sup> )	18,2 ± 1,6	20,4 ± 2,9	19,0 ± 1,5	24,6 ± 3,3	< 0,001
iEPPVE (mm/m <sup>2</sup> )	5,1 ± 0,7	5,3 ± 0,9	5,0 ± 0,8	6,4 ± 0,7	0,01
iESIV (mm/m <sup>2</sup> )	5,3 ± 0,9	5,2 ± 0,4	5,5 ± 0,5	6,4 ± 0,8	0,01
iAE (mm/m <sup>2</sup> )	18,5 ± 2,0	20,6 ± 2,6	18,7 ± 2,5	24,4 ± 4,8	0,01*
iAO (mm/m <sup>2</sup> )	18,0 ± 1,4	18,9 ± 2,0	18,1 ± 2,2	23,2 ± 4,5	0,001
iDDVD (mm/m <sup>2</sup> )	11,0 ± 2,2	11,5 ± 2,5	11,0 ± 2,7	16,2 ± 4,8	0,01
iMVE (g/m <sup>2</sup> )	100,9 ± 26,7	95,0 ± 24,5	101,4 ± 29,1	167,9 ± 46,4	0,001
FEnc (%)	37,0 ± 4,3	37,2 ± 4,1	35,7 ± 5,4	34,8 ± 3,5	0,79
FEVE (%)	66,2 ± 5,8	66,8 ± 5,4	64,9 ± 7,1	63,3 ± 4,4	0,73
ESFVE/iVSF	3,0 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,7 ± 0,6	1,6 ± 0,2	< 0,01
E/A	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,8	0,61
TD (ms)	164,4 ± 24,2	172,6 ± 31,2	170,9 ± 25,3	150,3 ± 26,2	0,36
TRIV (ms)	82,9 ± 15,0	79,1 ± 7,7	90,2 ± 11,7	88,2 ± 17,9	0,30
Sist pulm (cm/s)	41,6 ± 9,9	44,6 ± 6,8	42,4 ± 13,5	50,6 ± 4,0	0,15
Diast pulm (cm/s)	52,0 ± 12,0	55,0 ± 8,1	47,3 ± 7,5	59,5 ± 12,7	0,11

Valores são expressos em média ± desvio padrão. iDDVE - índice de diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; iDSVE - índice de diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; iEPPVE - índice da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; iESIV - índice da espessura do septo interventricular; iAE - índice de átrio esquerdo; iAO - índice de raiz de aorta; iDDVD - índice de diâmetro diastólico final do ventrículo direito; iMVE - índice de massa ventricular esquerda; FEnc - fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ESFVE/iVSF - razão estresse sistólico final do ventrículo esquerdo/índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo; E/A - razão onda E/onda A fluxo mitral; TD - tempo de desaceleração; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico; Sist pulm - onda sistólica pulmonar; Diast pulm - onda diastólica pulmonar. \* FAL x FER -  $p = 0,06$ .

Tabela 3 - Valores das velocidades de fluxo coronariano e da reserva de fluxo coronariano nos grupos estudados

Variável	NOR (n=10)	FER (n=8)	TRA (n=10)	FAL (n=10)	p
<b>Basal</b>					
VFC diast (cm/s)	38,1 ± 10,0	42,4 ± 10,4	34,4 ± 11,9	67,3 ± 14,0	< 0,001
VFC sist (cm/s)	16,7 ± 6,0	21,8 ± 6,6	18,5 ± 7,3	29,0 ± 6,8	0,005*
<b>Hiperemia</b>					
VFC diast (cm/s)	126,8 ± 24,6	141,0 ± 18,7	114,7 ± 36,4	198,2 ± 37,9	< 0,001
VFC sist (cm/s)	51,2 ± 10,5	63,2 ± 14,9	49,7 ± 20,2	95,1 ± 24,5	< 0,001
RFC	3,4 ± 0,8	3,5 ± 1,2	3,4 ± 0,8	3,0 ± 0,7	0,70

Valores são expressos em média ± desvio padrão. VFC diast - velocidade de pico do fluxo coronariano diastólico; VFC sist - velocidade de pico do fluxo coronariano sistólico; RFC - reserva de fluxo coronariano. \* FAL x FER, p = 0,12.

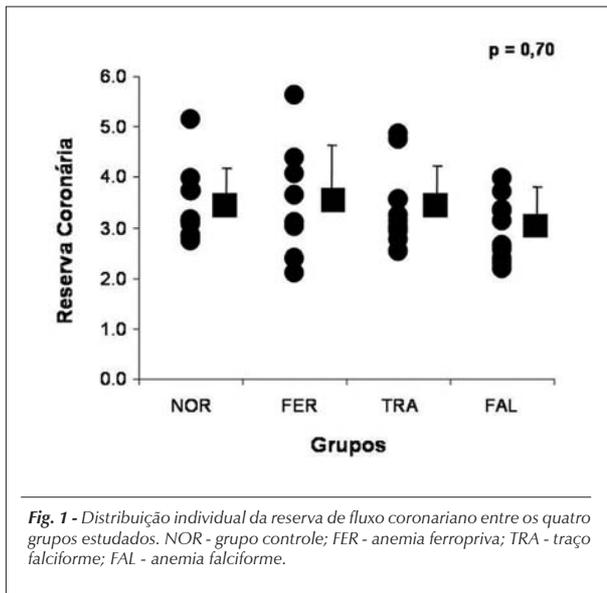


Fig. 1 - Distribuição individual da reserva de fluxo coronariano entre os quatro grupos estudados. NOR - grupo controle; FER - anemia ferropriva; TRA - traço falciforme; FAL - anemia falciforme.

Os resultados deste estudo demonstraram que, mesmo com a VFCbas aumentada, a anemia presente nos grupos FAL e FER não ocasionou essa redução da VFCmáx, havendo aumento proporcional em comparação aos grupos sem anemia, TRA e NOR. Apesar de as maiores VFCbas nos grupos FAL e FER estarem de acordo com resultados de estudos hemodinâmicos nas anemias<sup>24,25</sup>, chama a atenção a diferença nas velocidades encontradas entre os dois grupos, já que ambos apresentavam concentração de Hb equiparável ( $8,0 \pm 1,2$  g/dL e  $9,3 \pm 0,9$  g/dL, respectivamente; p = 0,17). O grupo FAL demonstrou média de VFCbas cerca de 1,6 vez maior que o grupo FER, com diferença estatisticamente significativa (p < 0,01). Como mencionado anteriormente, o maior determinante do aumento das VFC nas anemias é a queda da resistência vascular coronariana, ocasionada pela redução do conteúdo arterial de oxigênio. Dados prévios sugerem que a FAL, com mesmo nível de Hb comparativamente à FER e outras formas de anemia, proporciona maior grau de hipoxemia tecidual<sup>25</sup>.

Em segundo lugar, a hipertrofia cardíaca leva a alterações nos padrões de fluxo coronariano, com redução da VFCmáx<sup>26</sup>. Diante da hipertrofia excêntrica encontrada na FAL, também poderia ser esperada menor RFC. Tanto a hipertrofia como a dilatação ventricular esquerda se desenvolvem como medida compensadora diante da sobrecarga de volume, de forma a diminuir o estresse parietal ventricular e a normalizar o desempenho do coração<sup>27</sup>. Entretanto, o crescimento da microcirculação coronariana não é proporcional ao aumento da massa cardíaca, havendo incremento da resistência vascular coronariana mínima e queda da perfusão sanguínea para o endocárdio. Além disso, a fibrose intersticial e a hipertrofia da camada média vascular também contribuem para a redução da capacidade vasodilatadora<sup>28,29</sup>. De maneira comparativa, em doenças como miocardiopatia dilatada idiopática<sup>30</sup> ou insuficiência aórtica crônica<sup>31</sup>, ambas com hipertrofia excêntrica, existe diminuição da RFC e sua presença caracteriza um subgrupo de pacientes com aumento da mortalidade, de forma independente do grau de disfunção ventricular esquerda<sup>30</sup>. Entretanto, os resultados deste estudo não são concordantes com esses relatos. Além da RFC normal, também não houve correlação entre a RFC e o índice de massa do ventrículo esquerdo no grupo FAL.

Alguns estudos experimentais têm demonstrado evidências de aumento da densidade capilar em hipertrofias secundárias a sobrecarga de volume<sup>32,33</sup>, estimulação por tiroxina<sup>34</sup> e também após treinamento físico<sup>35</sup>. Nessas situações, ocorreria crescimento proporcional entre microvasculatura coronariana e hipertrofia do miócito. Além disso, em seres humanos, resultado semelhante ao deste estudo foi observado em atletas com hipertrofia do ventrículo esquerdo<sup>36</sup>. Esses dados sugerem que, para a formação da hipertrofia cardíaca, a especificidade do estímulo indutor é importante, sendo alguns deles capazes de induzir também uma adaptação fisiológica da microvasculatura coronariana. Fortalecendo essa hipótese, sabe-se que alguns dos estímulos capazes de produzir crescimento microvascular estão presentes nas anemias, como hipoxia tecidual, aumento da velocidade de fluxo sanguíneo e vasodilatação microvascular<sup>37</sup>. Além disso, tem sido relatada presença de marcadores séricos de angiogênese em pacientes com FAL, tanto em estado basal

como durante crises de hipoxemia<sup>38</sup>.

Em terceiro lugar, apesar de o músculo cardíaco possuir alta taxa de extração de oxigênio do sangue arterial, o coração não apresenta microcirculação sinuosa ou pH reduzido, fatores que favorecem o afoçamento da hemácia falciforme e sua aderência ao endotélio vascular. O processo de polimerização da hemoglobina S (Hb S) não ocorre de forma instantânea. Existe um período, denominado período de retardo, durante o qual é ativada a cascata de eventos formadores da agregação da Hb S. Esse período é atribuído ao processo de nucleação da hemácia, em que a Hb S forma pequenos agregados, porém sem modificar ainda a viscosidade interna da hemácia. Quando esses agregados alcançam massa substancial, ocorre rápida adição de novas unidades de Hb S, formando, então, os polímeros, que distorcem a hemácia e levam a sua conformação característica em foice<sup>39</sup>. O tempo de retardo é estimado em 10 a 15 segundos, sendo inversamente proporcional à concentração intracelular de

Hb S nas hemácias<sup>40</sup>. Caso a Hb S seja reoxigenada dentro desse tempo, a hemácia não apresentará alterações estruturais importantes, não aderindo ao endotélio. Assim, o aumento da velocidade de fluxo sanguíneo coronariano pode atuar como fator protetor, favorecendo rápido tempo de trânsito e oxigenação da hemácia em tempo adequado. Essa ação pode evitar que a hemácia falcizada se ligue ao endotélio vascular coronariano.

## Conclusão

Dessa forma, conclui-se que, apesar de maiores velocidades de fluxo coronariano já em estado basal e também durante hiperemia máxima, a RFC é normal na FAL, o que sugere integridade da microcirculação coronariana. Este estudo não encontrou evidências de que lesões produzidas pelos vasos de resistência coronarianos sejam responsáveis pelas alterações cardíacas encontradas na doença, sendo estas decorrentes da presença crônica de anemia.

## Referências

1. Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet*. 1997;350:725-30.
2. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. *Lancet*. 2004;364:1343-60.
3. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S. The heart in sickle cell anemia: the cooperative study of sickle cell disease. *Chest*. 1995;108:1214-9.
4. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Pinheiro LAF, Romeo Filho LJM, Pareto Jr RC. Estudo ecoDopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73:463-8.
5. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, et al. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end systolic wall stress velocity of circumferential fiber shortening relationship. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2283-8.
6. Tap SM, Mete UO, Kaya M. Ultrastructural alterations in the myocardium of patients with sickle cell anemia. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2001;33:151-6.
7. 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.
8. Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:359-62.
9. Berezowski K, Mautner GC, Roberts WC. Scarring of the left ventricular papillary muscles in sickle cell disease. *Am J Cardiol*. 1992;70:1368-70.
10. Tanner MA, Westwood MA, Pennell DJ. Myocardial infarction following sickle cell chest syndrome. *Br J Haematol*. 2006;134:2.
11. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest*. 1990;98:1169-74.
12. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982;307:1362-7.
13. Zehetgruber M, Mundigler G, Christ G, Mortl D, Probst P, Baumgartner H, et al. Estimation of coronary flow reserve by transesophageal coronary sinus Doppler measurements in patients with syndrome X and patients with significant left coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1039-45.
14. Memmola C, Iliceto S, Napoli VF, Cavallari D, Santoro G, Rizzon P. Coronary flow dynamics and reserve assessed by transesophageal echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1994;74:1147-51.
15. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-83.
16. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:736-60.
17. Denenberg BS, Criner G, Jones R, Spann JF. Cardiac function in sickle cell anemia. *Am J Cardiol*. 1983;51:1674-8.
18. Reichek N, Wilson J, Sutton MSJ, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfeld JW. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation*. 1982;65:99-108.
19. Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation*. 1984;70:153-9.
20. Gerry JL Jr, Bulkley BH, Hutchins GM. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol*. 1978;42:211-6.
21. Falk RH, Hood WB Jr. The heart in sickle cell anemia. *Arch Intern Med*. 1982;142:1680-4.
22. Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J*. 1995;16 (Suppl 1): 7-21.
23. Roy SB, Bathia ML, Mathur VS, Virmani S. Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation*. 1963;28:346-56.
24. Bhatia ML, Manchanda SC, Roy SB. Coronary haemodynamic studies in chronic severe anaemia. *Br Heart J*. 1969;31:365-74.
25. Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation*. 1954;10:653-62.
26. Pichard AD, Smith H, Holt J, Meller J, Gorlin R. Coronary vascular reserve in left ventricular hypertrophy secondary to chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol*. 1983;51:315-20.
27. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975;56:56-64.
28. Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J, Turina M. Physiologic or pathologic hypertrophy. *Eur Heart J*. 1983;4 (Suppl A): 29-34.

## Artigo Original

29. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006;367:356-67.
30. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1319-23.
31. Nitenberg A, Foulst JM, Antony I, Blanchet F, Rahali M. Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:478-86.
32. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:528-33.
33. Chen Y, Torry RJ, Baumbach CL, Tomanek RJ. Proportional arteriolar growth accompanies cardiac hypertrophy induced by volume overload. *Am J Physiol*. 1994;267:H2132-7.
34. Chilian WM, Wangler RD, Peters KG, Tomanek RJ, Marcus ML. Thyroxine-induced left ventricular hypertrophy in the rat: anatomical and physiological evidence for angiogenesis. *Circ Res*. 1985;57:591-8.
35. Cohen MV. Coronary vascular reserve in the greyhound with left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1986;20:182-94.
36. Hildick-Smith DJR, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM, Shapiro LM. Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study. *Heart*. 2000;84:383-9.
37. Rakusan K, Cicutti N, Kolar F. Effect of anemia on cardiac function, microvascular structure, and capillary hematocrit in rat hearts. *Am J Physiol*. 2001;280:H1407-14.
38. Duits AJ, Rodriguez T, Schnog JJ. Serum levels of angiogenic factors indicate a pro-angiogenic state in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2006;134:116-9.
39. Francis RB Jr, Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *Blood*. 1991;77:1405-14.
40. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997;337:762-9.