

Ecocardiografia de Pacientes Talassêmicos sem Insuficiência Cardíaca em Tratamento com Transfusões Sanguíneas e Quelação

Echocardiography in Thalassaemic Patients on Blood Transfusions and Chelation without Heart Failure

Alexandre Rodrigues¹, Fábio Villaça Guimarães-Filho¹, João Carlos Ferreira Braga¹, Cássia Spínola Custódio Rodrigues¹, Paulo Waib¹, Antonio Fabron-Junior¹, Doralice Marvulle Tan¹, Ana Cristina C. V. França¹, Marina Politi Okoshi², Katashi Okoshi²

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Marília, FAMEMA; Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes com talassemia major (TM) apresentam hemólise crônica e necessitam de transfusões sanguíneas regularmente que podem causar cardiomiopatia por sobrecarga de ferro e insuficiência cardíaca crônica. A hemocromatose é caracterizada por acúmulo excessivo de ferro nos tecidos; acometimento do coração é a principal causa de óbito em pacientes com talassemia.

Objetivo: Avaliar as estruturas e a função cardíaca por meio de ecocardiografia com Doppler convencional e Doppler tecidual em pacientes com TM, sem evidência clínica de insuficiência cardíaca.

Métodos: Trata-se de estudo observacional prospectivo de 18 pacientes com TM que recebem transfusão sanguínea regularmente. Para avaliar, separadamente, os efeitos da anemia e da transfusão sanguínea, dois grupos controles pareados por gênero, idade, peso e altura foram incluídos: um com indivíduos saudáveis (Saudável, n = 18) e outro com pacientes com anemia por deficiência de ferro (Anemia, n = 18). Análise estatística foi realizada utilizando ANOVA seguida pelo teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn.

Resultados: As seguintes variáveis ecocardiográficas apresentaram valores significativamente mais elevados no grupo TM do que nos grupos Anemia e Saudável: índice de volume do átrio esquerdo (Saudável: $16,4 \pm 6,08$; Anemia: $17,9 \pm 7,02$; TM: $24,1 \pm 8,30$ cm³/m²); razão E/Em septal mitral (Saudável: $6,55 \pm 1,60$; Anemia: $6,74 \pm 0,74$; TM: $8,10 \pm 1,31$) e duração do fluxo reverso em veias pulmonares [Saudável: $74,0$ (59,0-74,0); Anemia: $70,5$ (67,0-74,0); TM: 111 (87,0-120) ms]. A razão E/A mitral foi maior no grupo TM do que no grupo Anemia (Saudável: $1,80 \pm 0,40$; Anemia: $1,80 \pm 0,24$; TM: $2,03 \pm 0,34$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em variáveis estruturais do ventrículo esquerdo e em índices de função sistólica.

Conclusão: A ecocardiografia com Doppler convencional e o Doppler tecidual permite que alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo sejam identificadas em pacientes assintomáticos com talassemia major. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(1):75-81)

Palavras-chave: Doppler-Ecocardiografia; Talassemia Beta/complicações; Transfusão de Sangue; Quelantes de Ferro; Função Ventricular.

Abstract

Background: Patients with thalassemia major present chronic hemolysis and require regular blood transfusions which may cause iron overload cardiomyopathy and chronic heart failure. Hemochromatosis is characterized by excessive iron accumulation in tissues, and heart involvement is the main cause of death in patients with thalassemia.

Objective: The aim of this study was to evaluate cardiac structure and function by conventional Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in patients with TM and no clinical evidence of heart failure.

Methods: This is a prospective observational study including 18 patients with thalassemia major (TM) receiving regular blood transfusion. To separately evaluate anemia and blood transfusion effects, two gender, age, weight, and height-matched control groups were included: one with healthy individuals (Healthy, n=18) and one with iron deficient anemia patients (Anemia, n=18). Statistical analysis was performed using ANOVA followed by Tukey's test or Kruskal-Wallis's and Dunn's test.

Results: The following echocardiographic variables presented significantly higher values in TM than the Anemia and Healthy groups: left atrium volume index (Healthy: 16.4 ± 6.08 ; Anemia: 17.9 ± 7.02 ; TM: 24.1 ± 8.30 cm³/m²); mitral septal E/Em ratio (Healthy: 6.55 ± 1.60 ; Anemia: 6.74 ± 0.74 ; TM: 8.10 ± 1.31); and duration of reverse pulmonary vein flow [Healthy: 74.0 (59.0-74.0); Anemia: 70.5 (67.0-74.0); TM: 111 (87.0-120) ms]. The mitral E/A ratio was higher in TM than Anemia (Healthy: 1.80 ± 0.40 ; Anemia: 1.80 ± 0.24 ; TM: 2.03 ± 0.34). No differences were found in left ventricular structures and systolic function indexes.

Conclusions: Conventional Doppler echocardiography and tissue Doppler allow changes in left ventricular diastolic function to be identified in asymptomatic patients with thalassemia major. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(1):75-81)

Keywords: Echocardiography, Doppler; beta-Thalassemia / complications; Blood Transfusion; Iron Chelating Agents; Ventricular Function.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Katashi Okoshi •

Departamento de Clínica Médica. Rubião Júnior, S/N - Rubião Junior - CEP 18618-000 - Botucatu, SP, Brasil

E-mail: katashi@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 11/01/12; revisado em 11/06/12; aceito em 12/09/12.

Introdução

A talassemia major, também conhecida como anemia do Mediterrâneo, é considerada o mais comum distúrbio de um único gene. A homozigose do gene geralmente provoca sinais e sintomas clínicos significativos¹. Pacientes com talassemia major apresentam estado de hemólise crônica e elevada absorção de ferro pelo intestino. Geralmente, necessitam de transfusões sanguíneas frequentes, levando a sobrecarga de ferro em órgãos e tecidos, incluindo coração, fígado, glândulas e pele^{2,3}. A hemocromatose faz parte de um grupo de doenças de depósito, sendo caracterizada por acúmulo excessivo de ferro nos tecidos. O acometimento cardíaco na doença é a principal causa de óbito em pacientes portadores de talassemia major regularmente submetidos a transfusão sanguínea³⁻⁷.

Pacientes com talassemia major permanecem assintomáticos, com função ventricular esquerda normal por longos períodos. A identificação precoce de disfunção ventricular, antes do aparecimento dos sintomas, pode alterar o prognóstico dos pacientes porque reforça a necessidade de otimizar o tratamento com quelantes, que aliviam a sobrecarga de ferro no organismo⁸⁻¹¹. Alguns estudos têm sugerido que a Doppler-ecocardiografia com Doppler tecidual é técnica promissora para avaliações cardíacas nessa situação¹²⁻¹⁹. Contudo, os dados obtidos por esse método ainda são escassos, principalmente em relação à função diastólica do ventrículo esquerdo e à estrutura e função ventricular direita.

O objetivo deste estudo foi avaliar a estrutura e a função cardíaca por meio da ecocardiografia com Doppler convencional e Doppler tecidual em pacientes com talassemia major sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca em regime de transfusões sanguíneas regulares.

Métodos

Trata-se de estudo observacional e transversal que incluiu 18 pacientes com talassemia major sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, que recebiam transfusões sanguíneas regularmente. O estudo foi conduzido na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), SP, Brasil, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Todos os participantes ou seus responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Para avaliar separadamente os efeitos da anemia e da transfusão de sangue, dois grupos controles pareados por gênero, idade, peso e altura foram incluídos: um com indivíduos saudáveis (Saudável, n = 18) e outro com pacientes com anemia por deficiência de ferro (Anemia, n = 18).

O estudo incluiu pacientes com talassemia major de ambos os sexos submetidos a transfusões sanguíneas frequentes por mais de dois anos. O diagnóstico de talassemia major baseou-se em avaliação clínica, hemograma, esfregaço de sangue periférico e eletroforese de hemoglobina. Os pacientes vinham recebendo transfusões de hemácias (aproximadamente 250 mL) a cada 3-4 semanas. Os níveis-alvo pré-transfusionais de hemoglobina variaram entre 9,0 a 10,0 g/dL. Todos os pacientes estavam sob terapia de quelação crônica com

deferoxamina subcutânea (40-60 mg/kg/dia, 5-7 dias por semana) e/ou deferiprona oral (50-70 mg/kg/dia em três doses divididas), de acordo com a concentração sérica de ferritina sérica e a tolerância à medicação.

No grupo Anemia, a investigação de comorbidades não revelou quaisquer outras doenças; a anemia foi decorrente de deficiência de ferro crônica causada por dieta inadequada. Nenhum paciente apresentou evidência de anemia aguda.

Os pacientes que apresentaram uma ou mais das seguintes condições foram excluídos: sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca; doença cardíaca congênita ou adquirida; anomalias sistêmicas que podem afetar a estrutura e a função cardíaca como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, tireoideopatias, obesidade e disfunção renal ou hepática; arritmia cardíaca; uso de fármacos cardiotoxicos; imagens ecocardiográficas inadequadas. Todos os indivíduos foram submetidos a avaliação clínica pelo mesmo cardiologista e a exames laboratoriais para determinar a concentração de hemoglobina. Nos pacientes com talassemia major, também foram mensuradas as concentrações séricas de ferritina, ferro, transferrina e capacidade de fixação de ferro.

O estudo ecocardiográfico foi realizado no aparelho VIVID 3, General Electric, equipado com transdutor multifrequencial (1,7-4,5 MHz), com segunda harmônica, Doppler convencional associado a Doppler tecidual (General Electric Medical Systems Ultrasound, Milwaukee, WI, EUA), e registro eletrocardiográfico simultâneo. Todos os exames foram realizados pelo mesmo cardiologista que fez a avaliação clínica, no mínimo, 4 horas após a transfusão sanguínea. Todos os pacientes e controles apresentavam ritmo sinusal durante o exame. A avaliação ecocardiográfica incluiu os diâmetros diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (VE), espessuras do septo e da parede posterior do VE, em diástole e sístole, os volumes diastólico e sistólico final do VE, e fração de ejeção do VE pelo método de Simpson. O volume atrial esquerdo (AE) foi calculado pelo método de área-comprimento biplano em duas e quatro câmaras. Os padrões de fluxo transmitral foram obtidos por ecocardiografia com Doppler pulsátil no corte apical quatro câmaras. Foram medidas as velocidades diastólicas precoce (E) e tardia (A) do fluxo mitral, a razão E/A, o tempo de desaceleração da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico. Para o Doppler tecidual (DT), o filtro foi ajustado para evitar sinais de alta frequência, e o limite de Nyquist foi ajustado a 15-20 cm/s. Os ganhos foram minimizados para permitir sinal claro tecidual com mínimo ruído de fundo. O DT foi avaliado ao nível dos segmentos basais das paredes anterior, septal, lateral e inferior do VE, e as velocidades sistólicas máximas do miocárdio e as velocidades diastólicas precoces e tardias foram medidas a partir do corte apical de duas e quatro câmaras. Todos os parâmetros do Doppler pulsátil e DT foram medidos no final da expiração e em velocidade de varredura de 100 mm/s em três batimentos consecutivos, tomando-se a média de cada medição. A pressão capilar pulmonar (PCP) foi avaliada a partir da razão entre a velocidade E mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral (Em), segundo a fórmula $PCP = 1,9 + 1,24 (E/Em)^{20}$. Todas as imagens e medidas estruturais e funcionais foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²¹.

Os dados são expressos como média \pm desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75, dependendo da distribuição normal ou não normal. A comparação entre os grupos foi feita por análise de variância (ANOVA) complementada pelo teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn para distribuições normais e não normais, respectivamente. Foi utilizado o pacote estatístico SigmaStat para Windows 2.0 Jandel Co., San Rafael, CA, EUA). A significância estatística foi estabelecida no nível $p < 0,05$.

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos indivíduos pertencentes aos grupos Saudável, Anemia e Talassemia. Os níveis de hemoglobina no grupo Talassemia foram menores que no grupo Saudável e maiores do que no grupo Anemia. Não houve diferença entre os grupos para as seguintes variáveis: sexo, idade, peso, altura, índice de massa corporal, pressão arterial e frequência cardíaca. Os seguintes exames de sangue foram realizados apenas em pacientes

Tabela 1 - Características gerais de indivíduos dos grupos Saudável, Anemia e Talassemia

Variáveis	Saudável (n = 18)	Anemia (n = 18)	Talassemia (n = 18)
Idade (anos)	18,1 \pm 7,27	18,6 \pm 10,6	18,3 \pm 7,50
Sexo (masculino/feminino)	15/3	15/3	15/3
Peso (kg)	63,0 (49,0-70,0)	58,0 (44,0-63,0)	59,0 (40,0-66,0)
Altura (m)	1,67 (1,56-1,71)	1,62 (1,51-1,72)	1,60 (1,47-1,68)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	21,2 \pm 3,39	22,0 \pm 4,17	21,0 \pm 3,01
Hemoglobina (g/dL)	14,5 \pm 1,75	10,5 \pm 1,03*	13,0 \pm 0,83**
Pressão arterial sistólica (mmHg)	107 \pm 10,2	107 \pm 12,6	102 \pm 8,80
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (60,0-80,0)	65,0 (60,0-70,0)
Frequência cardíaca (bpm)	68,2 \pm 12,5	75,1 \pm 11,1	73,1 \pm 16,7

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75. kg: quilogramas; m: metros; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimentos por minuto. * $p < 0,05$ versus Saudável. ** $p < 0,05$ versus Anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

Tabela 2 - Estruturas do ventrículo esquerdo, função sistólica e variáveis hemodinâmicas de indivíduos dos grupos Saudável, Anemia e Talassemia

Variáveis	Saudável (n = 18)	Anemia (n = 18)	Talassemia (n = 18)
VDF VE 4C (cm ³)	91,3 \pm 34,4	85,9 \pm 32,2	103 \pm 35,1
VSF VE 4C (cm ³)	38,9 \pm 17,1	35,7 \pm 15,2	38,3 \pm 14,6
VDF VE 2C (cm ³)	98,2 \pm 37,7	96,4 \pm 35,0	99,3 \pm 34,6
VSF VE 2C (cm ³)	41,3 \pm 18,0	36,0 \pm 14,7	37,2 \pm 12,8
Índice de massa do VE (g/m ²)	77,4 \pm 14,9	80,4 \pm 20,2	86,0 \pm 15,6
Fração de ejeção VE Simpson	0,59 \pm 0,07	0,61 \pm 0,05	0,62 \pm 0,04
Débito cardíaco (L/min)	3,60 \pm 1,03	4,21 \pm 1,46	4,01 \pm 1,45
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,36 \pm 0,54	2,86 \pm 0,76	2,70 \pm 0,73
Índice Tei VE	0,41 \pm 0,10	0,33 \pm 0,11	0,32 \pm 0,11 *
Sm sep (cm/s)	7,90 \pm 1,23	8,83 \pm 1,15	8,70 \pm 1,75
Sm lat (cm/s)	9,61 \pm 1,80	10,1 \pm 2,20	10,3 \pm 2,30
ESF VE (g/cm ²)	60,9 \pm 8,91	61,2 \pm 10,0	66,8 \pm 11,1
Espessamento sistólica do VE (%)	75,2 \pm 16,1	74,2 \pm 20,1	50,8 \pm 16,6 **
PCP (mmHg)	10,0 \pm 1,95	10,3 \pm 0,92	11,9 \pm 1,63 **

Valores expressos em média e desvio padrão. VE: ventrículo esquerdo; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; 4C: quatro câmaras; 2C: duas câmaras; Sm sep: velocidades sistólicas miocárdicas no anel mitral basal da parede septal por Doppler tecidual; Sm lat: velocidades sistólicas miocárdicas no anel mitral basal da parede septal lateral por Doppler tecidual; ESF: estresse sistólico final; PCP: pressão capilar pulmonar * $p < 0,05$ versus Saudável. ** $p < 0,05$ versus Anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

talassêmicos: ferro sérico 199 (138-206) pg/dL, ferritina 3289 ± 2331 ng/mL, transferrina 163 ± 44 mg/dL e capacidade de fixação de ferro 318 ± 61 pg/dL.

Os dados ecocardiográficos relacionados à avaliação estrutural e da função sistólica do ventrículo esquerdo são apresentados na Tabela 2. Os diâmetros e volumes diastólico e sistólico do VE e a espessura diastólica da parede não foram diferentes entre os grupos. Não foram observadas diferenças significativas na função sistólica do VE entre os grupos. A porcentagem de espessamento sistólico da parede do VE foi menor no grupo Talassemia. Os índices de função diastólica do VE estão apresentados na Tabela 3. As principais variáveis que foram estatisticamente diferentes no grupo Talassemia em relação aos grupos Saudável e/ou Anemia são ilustradas na Figura 1. A pressão capilar pulmonar foi maior no grupo Talassemia do que nos outros dois grupos. À avaliação estrutural e funcional do ventrículo direito, não observamos diferenças significativas entre os grupos (Tabela 4).

Discussão

Na talassemia maior, as estruturas e a função cardíaca podem ser afetadas, principalmente, por dois fatores: aumento do débito cardíaco e sobrecarga de ferro. A anemia e a expansão da medula óssea causam alterações hemodinâmicas caracterizadas por sobrecarga de volume e aumento do débito cardíaco, com o consequente desenvolvimento de hipertrofia ventricular

excêntrica. Se mantidas cronicamente, essas alterações podem resultar no desenvolvimento de insuficiência cardíaca²²⁻²⁵. Além disso, a deposição de ferro no miocárdio leva a anormalidades cardíacas e diminuição da função ventricular esquerda.

Estudos prévios avaliaram a função cardíaca em pacientes com talassemia maior, comparando-os a grupo controle saudável, sem considerar os efeitos isolados da anemia no coração. Não identificamos na literatura estudos que tenham comparado pacientes portadores de talassemia maior com indivíduos controles saudáveis e pacientes anêmicos. Já está bem esclarecido que a anemia, isoladamente, causa alterações estruturais e/ou funcionais cardiovasculares. Em nosso estudo, os pacientes com talassemia maior apresentaram níveis inferiores de hemoglobina no momento do exame ecocardiográfico (realizado, pelo menos, 4 horas após transfusão sanguínea) em relação aos controles saudáveis. Quando comparados ao grupo Anemia, os portadores de talassemia maior apresentaram níveis mais elevados de hemoglobina. Entretanto, a concentração de hemoglobina dos pacientes com talassemia maior, antes da transfusão sanguínea, no dia da avaliação ecocardiográfica, não foi significativamente diferente dos valores do grupo Anemia (dados não mostrados). Portanto, podemos supor que as alterações cardíacas encontradas no grupo Talassemia, em comparação com o grupo Anemia, são causadas por sobrecarga de ferro e não por anemia.

Em nosso estudo, o volume do átrio esquerdo, normalizado pela superfície corporal, foi significativamente maior no grupo

Tabela 3 - Função diastólica do ventrículo esquerdo de indivíduos dos grupos Saudável, Anemia e Talassemia

Variáveis	Saudável (n = 18)	Anemia (n = 18)	Talassemia (n = 18)
Volume do AE (cm ³)	23,7 ± 4,88	28,0 ± 8,21	33,9 ± 7,46 [#]
Volume do AE/SC (cm ³ /m ²)	16,4 ± 6,08	17,9 ± 7,02	24,1 ± 8,30 [#]
E mitral (cm/s)	84,2 ± 16,4	93,6 ± 14,0	101 ± 15,4 [*]
A mitral (cm/s)	47,4 ± 7,60	53,7 ± 8,23	50,9 ± 8,80
Razão E/A	1,80 ± 0,40	1,80 ± 0,24	2,03 ± 0,34 [#]
TD (ms)	226 ± 51,4	223 ± 39,1	231 ± 33,6
Duração A mitral (ms)	126 (104-130)	104 (96-111)	128 (120-144) [#]
TRIV (ms)	72,4 ± 10,8	63,2 ± 15,1	74,1 ± 9,55 [#]
Ard (ms)	74,0 (59,0-74,0)	70,5 (67,0-74,0)	111 (87,0-120) [#]
Em sep (cm/s)	13,2 ± 2,41	14,0 ± 2,30	12,7 ± 2,10
Am sep (cm/s)	6,60 ± 1,72	7,11 ± 1,60	7,30 ± 1,41
Em lat (cm/s)	15,8 ± 1,82	16,9 ± 2,84	18,2 ± 2,41 [*]
Am lat (cm/s)	5,72 ± 1,41	6,30 ± 1,70	7,70 ± 2,50 [*]
Em média (cm/s)	15,3 ± 2,00	15,6 ± 2,20	15,3 ± 2,00
Razão E/Em septal	6,55 ± 1,60	6,74 ± 0,74	8,10 ± 1,31 [#]
E/Em média	5,60 ± 1,24	6,10 ± 1,10	6,70 ± 1,02 [*]

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75. AE: átrio esquerdo; SC: superfície corporal; E mitral e A mitral: velocidades máximas precoces e tardias de enchimento diastólico, respectivamente; razão E/A: razão entre as ondas mitrais E e A; TD: tempo de desaceleração da onda mitral E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Ard: duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar; Em sep e Am sep: velocidades diastólicas miocárdicas precoces e tardias no anel mitral basal da parede septal por Doppler tecidual, respectivamente; Em lat e Am lat: velocidades diastólicas miocárdicas precoces e tardias no anel mitral basal da parede lateral por Doppler tecidual, respectivamente; razão E/Em septal: razão entre as ondas mitral E e Em. ^{*}p < 0,05 versus Saudável. [#]p < 0,05 versus Anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

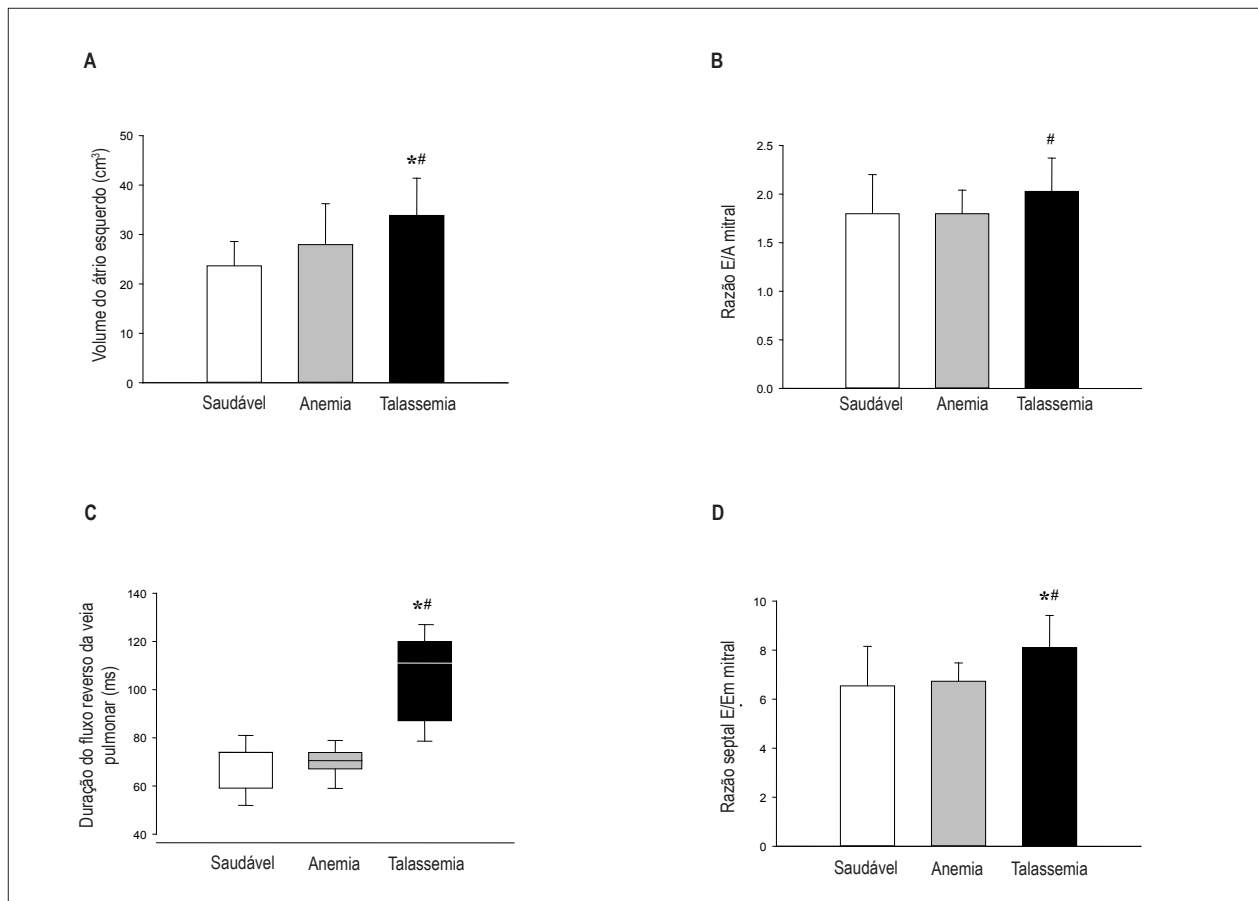


Figura 1 - Volume do átrio esquerdo (A), razão das velocidades diastólicas precoces e tardias do fluxo mitral (B), duração do fluxo reverso em veias pulmonares (C) e razão entre a velocidade de fluxo diastólico mitral inicial e a velocidade diastólica precoce do miocárdio no anel mitral basal da parede septal pelo Doppler tecidual (D) para os indivíduos dos grupos Saudável, Anemia e Talassemia. * $p < 0,05$ versus Saudável. # $p < 0,05$ versus Anemia. ANOVA e Tukey (A, B, e D). Kruskal-Wallis e Dunn (C).

Tabela 4 - Estruturas do ventrículo direito, função sistólica e variáveis hemodinâmicas de indivíduos dos grupos Saudável, Anemia e Talassemia

Variáveis	Saudável (n = 18)	Anemia (n = 18)	Talassemia (n = 18)
VDF VD (cm ³)	38,6 ± 16,7	34,8 ± 16,1	35,8 ± 14,8
VSF VD (cm ³)	16,4 ± 7,91	13,2 ± 6,44	16,8 ± 8,30
Fração de ejeção VD	0,57 ± 0,08	0,62 ± 0,09	0,53 ± 0,07 #
Índice Tei VD	0,18 ± 0,08	0,19 ± 0,09	0,24 ± 0,09
TAPSE (mm)	2,24 ± 0,36	2,45 ± 0,39	2,41 ± 0,42
St (cm/s)	12,6 ± 1,30	14,2 ± 2,53	14,8 ± 2,63 *
Et (cm/s)	13,8 ± 3,00	15,8 ± 3,20	15,9 ± 2,24
At (cm/s)	8,83 ± 2,74	9,50 ± 3,40	10,4 ± 2,54
PSAP (mmHg)	23,6 ± 5,52	25,4 ± 5,93	24,4 ± 4,27
VCI (cm)	1,30 (0,90-1,40)	1,40 (0,80-1,60)	1,40 (1,20-1,60)

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75. VD: ventrículo direito; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; TAPSE: excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide; St: velocidade sistólica miocárdica ao nível do anel da valva tricúspide por Doppler tecidual; Et e At: velocidade diastólica miocárdica precoce e tardia ao nível do anel da valva tricúspide por Doppler tecidual, respectivamente; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VCI: diâmetro da veia cava inferior. * $p < 0,05$ versus Saudável. # $p < 0,05$ versus Anemia (ANOVA e Tukey).

Talassemia do que nos dois grupos controles. Esse achado sugere a ocorrência de aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, o que reflete alteração nas propriedades diastólicas, provavelmente causada por sobrecarga de ferro no coração. Importante estudo observacional com 6.657 indivíduos sem histórico de fibrilação atrial ou doença valvar mostrou que razão volume do átrio esquerdo/superfície corporal ≥ 34 ml/m² constitui preditor independente de óbito, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral isquêmico²⁶. Há associação significativa entre a remodelação do átrio esquerdo e os índices da função diastólica obtidos pela ecocardiografia com Doppler. Além disso, o aumento do volume do átrio esquerdo reflete o efeito cumulativo da alteração na pressão de enchimento ventricular esquerdo²⁷⁻²⁹. Outro dado interessante é a pressão capilar pulmonar, estimada pela ecocardiografia com Doppler, maior no grupo Talassemia do que nos dois grupos controles. Esse resultado reforça os achados já discutidos em relação ao átrio esquerdo. Pacientes com disfunção ventricular esquerda apresentam pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e pressão do átrio esquerdo elevadas, com consequente aumento no volume do átrio esquerdo e na pressão capilar pulmonar^{27,30,31}.

Na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, o percentual de espessamento sistólico da parede posterior foi menor no grupo Talassemia que nos grupos Saudável e Anemia. Esse foi o único índice que sugeriu algum grau de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. O Doppler tecidual, método introduzido recentemente no estudo ecocardiográfico, é conhecido por permitir identificação precoce de disfunção sistólica mesmo quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ainda está preservada. Redução da velocidade sistólica do deslocamento do anel mitral (Sm) é considerada sensível marcador de disfunção sistólica leve do ventrículo esquerdo em indivíduos com fração de ejeção preservada³²⁻³⁵; entretanto, não identificamos alterações nessa variável em nossa amostra.

Em nosso estudo, a avaliação ecocardiográfica realizada pelo Doppler convencional associado ao Doppler tecidual mostrou diferenças nos parâmetros da função ventricular diastólica entre o grupo Talassemia e os outros dois grupos, Saudável e Anemia. Depósito excessivo de ferro pode afetar todas as estruturas cardíacas, incluindo músculos papilares, sistema de condução e pericárdio¹¹. A região epicárdica da parede livre do ventrículo esquerdo é a mais afetada. A avaliação histológica de indivíduos com sobrecarga de ferro demonstrou hipertrofia de miócitos com deposição de ferro no citoplasma e macrófagos. Além disso, foram demonstrados ruptura de miócitos, número reduzido de células musculares, núcleos densos e grânulos citoplasmáticos contendo ferro. Essas alterações são comumente encontradas em

indivíduos com sobrecarga acentuada de ferro e quadro clínico de insuficiência cardíaca. A disfunção diastólica geralmente precede a disfunção sistólica na história natural da disfunção ventricular e, portanto, a disfunção diastólica secundária à sobrecarga de ferro pode ser explicada pela fase inicial das alterações cardíacas estruturais descritas anteriormente.

Recentes avanços na ecocardiografia permitiram que a técnica fosse utilizada para a identificação precoce de disfunção ventricular secundária à hemocromatose em pacientes com talassemia maior. Embora a ressonância magnética com a técnica T2* continue sendo o padrão-ouro para o diagnóstico precoce da hemocromatose cardíaca^{3,6,7,36}, a ecocardiografia pode ser utilizada como método de triagem. Devido ao seu baixo custo e grande disponibilidade, a ecocardiografia também constitui instrumento valioso para monitorar a evolução do paciente, permitindo comparações de parâmetros cardíacos estruturais e funcionais em diferentes momentos.

Nosso estudo apresenta limitações, como o reduzido número de indivíduos, e a ausência de dados de *strain* e *speckle tracking*. No entanto, a inclusão de grupo controle com pacientes anêmicos para diferenciar os efeitos da anemia e da sobrecarga de ferro no coração, fortalece a probabilidade de que as alterações observadas no grupo Talassemia sejam devidas à hemocromatose cardíaca.

Em resumo, a ecocardiografia com Doppler convencional e tecidual permite identificar alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes assintomáticos com talassemia maior.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Colin Edward Knaggs pela edição do texto em inglês. Apoio financeiro: CNPq (K.O. proc. n. 304998/2009-5 e M.P.O. proc. n. 305013/2009-0).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Alexandre Rodrigues pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Referências

1. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 1999;341(2):99-109.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia a global public health problem. *Nat Med*. 1996;2(8):847-9.
3. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, Markkissia K, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(5):531-8.
4. Piga A, Caglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88(5):489-96.
5. Westwood M, Anderson LJ, Pennell DJ. Treatment of cardiac iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2003;88(5):481-2.
6. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:373-8.

7. Westwood MA, Wonke B, Maceira AM, Prescott E, Walker JM, Porter JB, et al. Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(2):229-33.
8. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-7.
9. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107(9):3738-44.
10. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliani A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Joussef J, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol*. 2004;73(5):359-66.
11. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today – prediction, prevention and management. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):93-106.
12. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2003;24(1):113-9.
13. Hamdy AM. Use of strain and tissue velocity imaging for early detection of regional myocardial dysfunction in patients with beta thalassemia. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(2):102-9.
14. Jabbar DA, Davison G, Muslin AJ. Getting the iron out: preventing and treating heart failure in transfusion-dependent thalassemia. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(11):807-16.
15. Kremastinos DT, Hamodraka E, Parisis J, Tsiapras D, Dima K, Maisel A. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassemia major. *Am Heart J*. 2010;159(1):68-74.
16. Aypar E, Alehan D, Hazirolan T, Gumruk F. The efficacy of tissue Doppler imaging in predicting myocardial iron load in patients with beta-thalassemia major: correlation with T2* cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(4):413-21.
17. Cheung YF, Liang XC, Chi-Fung Chan G, Wong SJ, Ha SY. Myocardial deformation in patients with beta-thalassemia major: a speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography*. 2010;27(3):253-9.
18. Isma'eel H, Chafic AH, Rassi FE, Inati A, Koussa S, Daher R, et al. Relation between iron-overload indices, cardiac echo-Doppler, and biochemical markers in thalassemia intermedia. *Am J Cardiol*. 2008;102(3):363-7.
19. Goto T, Ohte N, Wakami K, Asada K, Fukuta H, Mukai S, et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide measurement and tissue Doppler imaging in identifying isolated left ventricular diastolic dysfunction without heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(1):87-91.
20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
22. Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, Agarwal R, Goswami KC, Bajaj R, et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study. *Am Heart J*. 1992;124(6):1516-23.
23. Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(3):445-8.
24. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nelson MD, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:386-95.
25. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhy B, Wesley-Farrington D, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1055-7.
26. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2357-63.
27. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
28. Roscani MG, Matsubara LS, Matsubara BB. Heart failure with normal ejection fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):652-60.
29. Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira A. Heart failure with preserved ejection fraction: fighting misconceptions for a new approach. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):504-14.
30. Marcelino P, Lopes MG. Non invasive assessment of pulmonary capillary wedge pressure using echocardiography. *Acta Med Port*. 2006;19(5):413-20.
31. Berni A, Cappelli F, Bitossi L, Cecioni I, Cappelli B, Toncelli L, et al. Non-invasive tissue Doppler imaging pulmonary capillary wedge pressure measurement improves NT-proBNP prognostic value in heart failure. *Acta Cardiol*. 2009;64(2):213-8.
32. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*. 2002;87(2):121-5.
33. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007;93(2):155-8.
34. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1903-14.
35. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Assessment of left ventricular systolic function using echocardiography in patients with preserved ejection fraction and elevated diastolic pressures. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1766-71.
36. Mavrogeni S, Gotsis E, Ladis V, Berdousis E, Verganelakis D, Toulas P, et al. Magnetic resonance evaluation of liver and myocardial iron deposition in thalassemia intermedia and b-thalassemia major. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(8):849-54.