

Alexandre Rodrigues

**ESTUDO DOPPLER-ECOCARDIOGRÁFICO DE
PACIENTES COM TALASSEMIA MAJOR EM REGIME
DE HIPERTRANSFUSÃO SANGUÍNEA**

Orientador: Prof. Dr. Katashi Okoshi

Botucatu - SP

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Alexandre Rodrigues

**ESTUDO DOPPLER-ECOCARDIOGRÁFICO DE
PACIENTES COM TALASSEMIA MAJOR EM REGIME
DE HIPERTRANSFUSÃO SANGUÍNEA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
“Fisiopatologia em Clínica Médica”, Área de
Concentração em Cardiologia, Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção
de título de Doutor

Orientador: Prof. Dr. Katashi Okoshi

Botucatu – SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Rodrigues, Alexandre.

Estudo Doppler-ecocardiográfico de pacientes com talassemia major em regime de hipertransfusão sanguínea / Alexandre Rodrigues. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Katashi Okoshi

Assunto CAPES: 40105008

1. Ecocardiografia - Avaliação 2. Talassemia

CDD 616.152

CDD 616.12

Palavras chave: Anemia; Ecocardiografia, Função ventricular; Hemocromatose; Transfusão sanguínea, Remodelamento cardíaco; Talassemia major

Dedicatória

À minha esposa **Cássia**, pelo apoio e amor desde nosso primeiro encontro.

Aos meus filhos **Bruno e Caio**, motivos pelo qual minha vida se torna plena e sem barreiras.

Aos meus pais **Valdir Rodrigues**(in memorian) e **Evelina Maria Gozzo Rodrigues**, pelo carinho, educação e por proporcionarem os meios necessários para a minha formação.

A **Deus**, por estar sempre presente em minha vida e conceder saúde a mim e todos meus familiares.

Agradecimientos

Em especial, ao **Prof. Dr. Katashi Okoshi**, minha admiração pela seriedade e brilhantismo com que exerce a tarefa de orientar. Minha gratidão pelo empenho em tornar possível a conclusão deste trabalho.

À **Prof. Titular Beatriz Bojikian Matsubara**, primeira pessoa com quem tive contato em Botucatu, mostrou-me o caminho inicial para elaboração de um estudo e orientou-me a procurar como orientador o **Prof. Dr. Katashi Okoshi**.

À **Prof. Dra. Marina Politi Okoshi**, pelo apoio e colaboração durante a realização deste trabalho.

Aos amigos **Prof. Dr. João Carlos Ferreira Braga** e **Prof. Dr. Fábio Villaça Guimarães Filho**, importantes em toda minha formação desde o período acadêmico. Pessoas as quais me espelho a todo instante em seu caráter, determinação, competência e lealdade.

Aos colegas que trabalham no Hemocentro de Marília, **Prof. Dr. Antonio Fabron Junior**, **Dra. Doralice Marvule Tan**, **Enfermeira Ana Cristina França** e **todos os funcionários**, sempre presentes e prestativos durante a realização deste estudo.

Aos amigos médicos do Instituto do Coração de Marília: **Dr. Valdyr Dátulo**, **Dr. Roberto Daher**, **Dr. André Togni Barros** e **Dra. Fernanda Vilela**, profissionais com quem tenho o prazer de conviver e que me apoiaram durante estes anos.

Às funcionárias do Instituto do Coração de Marília: **Ana Maria, Luciana, Andréia, Juliana, Alessandra, Márcia, Vilma, Daiane, Priscila e Dona Terezinha**, pela dedicação e auxílio em minha vida profissional.

A toda equipe da Biblioteca da Faculdade Estadual de Medicina de Marília, bibliotecária **Regina Helena G. Menita** e seu auxiliar **Marcel Clei Munhós Stoco**, pelo eficiente trabalho de revisão bibliográfica.

Às funcionárias e enfermeiras das unidades básicas de saúde de Marília, pela importante ajuda no recrutamento dos grupos controle.

A todos os pacientes portadores de talassemia major e seus familiares, que compreenderam a importância e aceitaram participar deste trabalho.

A todos aqueles que participaram do estudo como integrantes dos grupos controle.

Ao **Prof. Dr. João Carlos Hueb e Prof. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla**, pelas valiosas orientações dadas durante avaliação no Exame Geral de Qualificação, facilitando a redação final desta tese.

Aos amigos de viagens para Botucatu: **Prof Dr. André dos Santos Moro e Lucienne**. Agradeço pela amizade e companheirismo.

Aos funcionários da UNESP em Botucatu: **Ana Mengue, Bruno, Renato, Regina Célia Spadim, Nathanael Pinheiro Salles e Selma Maria de Jesus**, que sempre me ajudaram e orientaram com muita paciência e educação.

Aos meus sogros, **Mário Caobianco Custódio** e **Zilê Spínola Custódio**, pela presença marcante, carinho e amor demonstrada a todo momento em nossa família.

E finalmente, a minha esposa **Cássia Spínola Custódio Rodrigues** e filhos **Bruno** e **Caio Spínola Custódio Rodrigues**, pessoas que me apoiaram e tiveram paciência durante todas as fases deste estudo e de minha vida. Expressões vivas da minha felicidade e do verdadeiro significado da palavra amor. Agradeço ainda, a confiança depositada em mim em todos os momentos de nossa vida. Amo vocês.

Sumário

Lista de Abreviaturas e siglas	12
Resumo	17
Abstract	21
1. INTRODUÇÃO	24
2. OBJETIVO	33
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
3.1 Critérios de inclusão	36
3.2 Critérios de exclusão	36
3.3 Grupos controle	37
3.4 Avaliação clínica	37
3.5 Avaliação hematológica e bioquímica.....	38
3.6 Eletrocardiograma.....	39
3.7 Doppler-ecocardiograma.....	39
3.8 Análise estatística	47
4. RESULTADOS	48
5. DISCUSSÃO	62
5.1 Aspectos Gerais.....	63
5.2 Dados do estudo	68
5.2.1 Características gerais dos indivíduos, normais, anêmicos, ferroprivos e talassêmicos	68
5.2.2 Variáveis morfométricas cardíacas e hemodiânicas	69
5.2.3 Índices de função sistólica do VE	71
5.2.4 Índices de função diastólica do VE	73
5.2.5 Índices de função sistólica e diastólica do VD.....	77
6. CONCLUSÃO	79
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
8. ANEXOS	100

Lista de Abreviaturas e Siglas

A: velocidade da onda A mitral

AE 2C: área do átrio esquerdo no corte apical duas câmaras

AE 4C: área do átrio esquerdo no corte apical quatro câmaras

AE: átrio esquerdo

AO: aorta

Am: velocidade diastólica tardia do anel mitral ao Doppler tissular

At: velocidade diastólica tardia do anel tricúspide ao Doppler tissular

Ard: duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar

Comp: comprimento

Comp VDD: comprimento do ventrículo direito na diástole no corte apical quatro câmaras

Comp VDs: comprimento do ventrículo direito na sístole no corte apical quatro câmaras

DC: débito cardíaco

DF: deferoxamine

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

EDPPVE: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular do ventrículo esquerdo

ESPPVE: espessura sistólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

ESSIV: espessura sistólica do septo interventricular do ventrículo esquerdo

E: velocidade da onda E mitral

Em: velocidade diastólica inicial do anel mitral ao Doppler tissular

Est sist VE: estresse sistólico final do VE

Et: velocidade diastólica inicial do anel tricuspídeo ao Doppler tissular

E/A: razão entre as ondas E/A mitral

E/Em: razão entre as ondas E e Em mitral

Em/Am: razão entre as ondas Em e Am

EMVEd: espessura média das paredes do VE na diástole

EMVEs: espessura média das paredes do VE na sístole

EST: excursão sistólica do anel valvar tricuspídeo

F: feminino

FC: frequência cardíaca

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito

gama GT: gama glutamil transferase

GPIT: gradiente máximo medido do fluxo da insuficiência tricuspídea

Hb: hemoglobina

Ht: hematócrito

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo

IC: índice cardíaco

L: comprimento do AE em AE 2C ou AE 4C, o que for menor

L1: deferiprone

M: masculino

MVE: massa do ventrículo esquerdo

Mi: mitral

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial sistólica

PCP: pressão de capilar pulmonar

Pres AD: pressão do átrio direito

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar

RM T2*: ressonância magnética com a técnica T2 estrela

RNI: razão normalizada internacional

SC: superfície corpórea

Sm: velocidade sistólica do anel mitral ao Doppler tissular

St: velocidade sistólica do anel tricúspideo ao Doppler tissular

TDE: tempo de desaceleração da onda E mitral

TAC: tempo de aceleração

TAP: tempo de protrombina

TEJ: tempo de ejeção

TGO: transaminase oxalacética

TGP: transaminase pirúvica

TM: talassemia major

Tric: tricúspide

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado

VCI: veia cava inferior

VE: ventrículo esquerdo

VE 4C: ventrículo esquerdo no corte apical quatro câmaras

VE 2C: ventrículo esquerdo no corte apical duas câmaras

VDF: volume diastólico final

VD: ventrículo direito

VDd: medida do ventrículo direito na diástole ao modo M no corte paraesternal longitudinal

V pico AO: velocidade de pico aórtico

VSF: volume sistólico final

VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo

VSVD: via de saída do ventrículo direito

V: velocidade

Vol: volume

Vol. AE: volume do átrio esquerdo

VTI: integral de velocidade e tempo do fluxo

% Δ D VE: porcentagem de encurtamento do ventrículo esquerdo

% esp sist VE: porcentagem de espessamento sistólico do VE

Resumo

Os portadores de talassemia major (TM) apresentam estado de hemólise crônica, aumento na absorção intestinal de ferro e necessidade de transfusões sanguíneas freqüentes, o que pode acarretar sobrecarga de ferro no coração. A hemocromatose faz parte do grupo de doenças de depósito que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de ferro nos tecidos, sendo o comprometimento do coração a principal causa de morte em pacientes com talassemia regularmente transfundidos. Vários exames podem ser realizados na tentativa de identificar a sobrecarga deste metal, mas a maioria apresenta baixa acurácia e só demonstram alterações em fase avançada da doença. Recentemente, a ressonância magnética com a técnica T2* passou a ser considerada o padrão ouro para este fim, porém, trata-se de um exame de custo elevado e pouco disponível. Alguns estudos, utilizando o Doppler-ecocardiograma tissular para avaliação da função ventricular, têm demonstrado ser possível identificar precocemente a disfunção ventricular sistólica e diastólica, antes do aparecimento de sintomas ou alterações cardíacas ao Doppler-ecocardiograma convencional. O objetivo do presente estudo foi avaliar a estrutura e função cardíaca pela ecocardiografia com Doppler convencional e tissular em portadores de TM sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

O presente estudo é observacional e prospectivo que incluiu 18 portadores de TM em esquema de transfusões sanguíneas freqüentes no Hemocentro de Marília, junto a Faculdade Estadual de Medicina de Marília (FAMEMA). Para avaliar separadamente os efeitos da anemia e das transfusões sanguíneas, foram incluídos dois grupos controle, um normal (n=18) e outro com anemia ferropriva (n=18), com idade, sexo e superfície corpórea semelhantes. A análise estatística foi realizada por ANOVA e teste de Tukey ou

Kruskal-Wallis e teste de Dunn, de acordo com a distribuição probabilística dos valores da amostra. As seguintes variáveis ecocardiográficas apresentaram valores maiores no grupo com TM em relação aos grupos anemia (ANE) e normal (NOR): volume do átrio esquerdo (NOR: $23,7 \pm 4,88$; ANE: $28,0 \pm 8,21$; TM: $33,9 \pm 7,46$ cm³); índice de volume do átrio esquerdo (NOR: $16,4 \pm 6,08$; ANE: $17,9 \pm 7,02$; TM: $24,1 \pm 8,30$ cm³/m²); razão E/Em mitral septal (NOR: $6,55 \pm 1,60$; ANE: $6,74 \pm 0,74$; TM: $8,10 \pm 1,31$); duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar [NOR: 74,0 (59,0-74,0); ANE: 70,5 (67,0-74,0); TM: 111 (87,0-120) ms]; e pressão de capilar pulmonar (NOR: $10,0 \pm 1,95$; ANE: $10,3 \pm 0,92$; TM: $11,9 \pm 1,63$ mmHg). A razão E/A mitral foi maior no grupo com TM versus ANE (NOR: $1,80 \pm 0,40$; ANE: $1,80 \pm 0,24$; TM: $2,03 \pm 0,34$), e a razão E/Em mitral média foi maior no grupo com TM versus NOR (NOR: $5,60 \pm 1,24$; ANE: $6,10 \pm 1,10$; TM: $6,70 \pm 1,02$). Não foram observadas diferenças nas estruturas e nos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo.

De acordo com a classificação atual de disfunção diastólica e com base em conhecimentos descritos na literatura mundial, encontramos alterações nos indivíduos do grupo talassemia, em relação aos grupos controle, compatíveis com fase inicial de disfunção diastólica. As principais diferenças encontradas foram: 1- aumento na velocidade da onda E mitral; 2- aumento na razão E/A; 3- aumento no volume e índice de volume do átrio esquerdo; 4- aumento na duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar (Ard) e 5- aumento na razão E/Em mitral septal.

Em conclusão, a ecocardiografia com Doppler convencional e tissular permite identificar alterações nos índices de função diastólica do ventrículo

esquerdo, em pacientes com talassemia major sem insuficiência cardíaca, submetidos a transfusões sanguíneas freqüentes.

Palavras-chave: Anemia, ecocardiografia, função ventricular, hemocromatose, transfusão sanguínea, remodelamento cardíaco, talassemia major.

Abstract

Patients with thalassemia major (TM) present a chronic hemolysis state and a necessity for regular blood transfusions, which may cause iron overload cardiomyopathy and chronic heart failure. Hemochromatosis is a deposition disease characterized by excessive iron accumulation in tissues, and the heart involvement is the main cause of death in patients with thalassemia regularly transfused. Although several exams have been used to identify iron overload, most of them present low accuracy and can only detect advanced disease. Recently, T2* magnetic resonance technique has been considered the gold standard for this aim; however, it is expensive and not available in most of medical centers. Few studies using tissue Doppler echocardiogram have shown that the early identification of ventricular diastolic and systolic dysfunction is possible, before signs and symptoms of heart failure or cardiac alterations by conventional Doppler echocardiogram. The aim of this study was to evaluate cardiac structure and function by conventional Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in patients with TM, without clinical evidence of heart failure.

This is an observational and prospective study including 18 patients with TM receiving regular blood transfusion at Marília Hemocentro - Faculdade Estadual de Medicina de Marília (FAMEMA). To separately evaluate anemia and blood transfusion effects, two sex-, age-, weight-, and height-matched control groups were included: one with normal individuals (n=18) and one with iron deficient anemic patients (n=18). Statistical analysis was performed using ANOVA complemented by Tukey's test or Kruskal-Wallis's and Dunn's test, according to the probabilistic distribution of the samples. The following echocardiographic variables presented higher values in the TM group compared

to the anemia (ANE) and the normal (NOR) groups: left atrium volume (NOR: 23.7 ± 4.88 ; ANE: 28.0 ± 8.21 ; TM: 33.9 ± 7.46 cm³); left atrium volume index (NOR: 16.4 ± 6.08 ; ANE: 17.9 ± 7.02 ; TM: 24.1 ± 8.30 cm³/m²); mitral septal E/Em ratio (NOR: 6.55 ± 1.60 ; ANE: 6.74 ± 0.74 ; TM: 8.10 ± 1.31); reverse pulmonary vein flow duration during atrial systole [NOR: 74.0 (59.0-74.0); ANE: 70.5 (67.0-74.0); TM: 111 (87.0-120) ms]; and capillary pulmonary wedge pressure (NOR: 10.0 ± 1.95 ; ANE: 10.3 ± 0.92 ; TM: 11.9 ± 1.63 mmHg). The mitral E/A ratio was higher in the TM group versus ANE (NOR: 1.80 ± 0.40 ; ANE: 1.80 ± 0.24 ; TM: 2.03 ± 0.34), and the mean mitral E/Em ratio was higher in the TM group versus NOR (NOR: 5.60 ± 1.24 ; ANE: 6.10 ± 1.10 ; TM: 6.70 ± 1.02). No differences were found in left ventricular structures and systolic functional indexes.

According to the current diastolic dysfunction classification, the alterations found in the thalassemia group are compatible with mild diastolic dysfunction. The following variables were increased in the TM group compared to control groups: 1- mitral E-wave velocity; 2- mitral E/A ratio; 3- left atrial volume and left atrial volume index; 4- reverse pulmonary vein flow duration during atrial systole; 5- mitral septal E/Em ratio.

In conclusion, the conventional Doppler echocardiography and tissue Doppler allow to identify changes in left ventricular diastolic function in patients with thalassemia major, with no signs or symptoms of heart failure, receiving regular blood transfusions.

Key-words: anemia, echocardiography, ventricular function, hemochromatosis, blood transfusion, cardiac remodeling, thalassemia major.

1. Introdução

A talassemia major (TM) é também conhecida como Anemia Mediterrânea pela freqüente ocorrência desse tipo de anemia na região do Mar Mediterrâneo. Em 1925, o pediatra americano Thomas Cooley, juntamente com Pearl Lee, descreveram pela primeira vez um tipo de anemia em crianças de origem italiana, associada com algumas características como esplenomegalia e deformidades ósseas. Observaram que esta anemia aparecia em crianças de origem mediterrânea, sendo chamada posteriormente como talassemia. A denominação é derivada da palavra grega *thalassa* que significa mar, ou seja, refere-se à anemia que ocorre em países banhados pelo mar. Devido à migração dos povos ao redor do mundo, a talassemia disseminou-se por regiões onde jamais era conhecida (*apud* Olivieri, 1999).

A talassemia é considerada o mais comum de todos os distúrbios de um único gene. Estima-se que 1,5% da população mundial são heterozigotas para beta talassemia, o que corresponde a cerca de 80 a 90 milhões de portadores do gene (Weatherall, 1996; Westwood *et al.*, 2005a). A condição de homozigose para o gene beta, que ocorre em freqüência bem menor com cerca de 60.000 portadores nascidos a cada ano, é que usualmente causa sinais e sintomas clínicos relevantes. Segundo publicação da Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta), estima-se que 485 portadores de beta talassemia requerem tratamento em todo Brasil, sendo 284 do tipo TM (www.abrasta.org.br). Devido à eritropoiese ineficaz que ocasiona alterações ósseas e anemia intensa, o paciente com TM passa a necessitar precocemente de transfusões regulares de glóbulos vermelhos (Westwood *et al.*, 2005a).

Para manutenção da oxigenação tecidual ideal é fundamental a integridade funcional do coração, pulmões e sangue. A deficiência de um

acarreta sobrecarga de trabalho em outro órgão ou sistema. Na presença de anemia, ocorre sobrecarga do coração, devida a circulação hiperdinâmica, na tentativa de compensar a redução da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Portanto, a condição de anemia pode causar alterações cardiovasculares estruturais e/ou funcionais, mesmo em regime regular de transfusão sanguínea. Estas alterações variam segundo a natureza, intensidade, tempo de evolução, estado morfofuncional prévio do sistema cardiovascular, idade do paciente e associação com outras afecções em órgãos e sistemas (Schunkert *et al.*, 2001; Wood *et al.*, 2005). Segundo estudo realizado por Bahl *et al.* (1992), que avaliou pacientes com anemia crônica com níveis de hemoglobina menor que 7,0 g/dl, as alterações morfológicas e hemodinâmicas mais freqüentemente encontradas foram aumento da freqüência cardíaca, diminuição das pressões arteriais média e diastólica, dilatação do ventrículo esquerdo, aumento da pré-carga e do volume de ejeção, diminuição da pós-carga e da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, aumento do débito cardíaco. Alguns autores demonstraram que as alterações ocorrem quando o nível de hemoglobina cai abaixo de 9,0 a 10,0 g/dl, outros somente quando abaixo de 7,0 a 8,0 g/dl (Varat *et al.*, 1972; Bahl *et al.*, 1992). Segundo Hayashi *et al.* (1999), indivíduos com nível de hemoglobina menor que 6,0 g/dl apresentam alterações que sugerem disfunção ventricular e congestão circulatória. O nível de anemia no qual os sintomas começam a se manifestar varia na dependência das condições clínicas e manutenção do volume plasmático de cada paciente, que geralmente permanecem assintomáticos com valores de hemoglobina acima de 8,0 g/dl.

Os sinais e sintomas cardiorrespiratórios da anemia incluem a dispnéia de esforço, taquicardia, palpitação, angina de peito, claudicação intermitente, câibras noturnas, pulsos amplos, sopros cardíacos, cardiomegalia e sinais de insuficiência cardíaca.

Nos portadores de beta talassemia, devido à hemólise crônica, ocorre aumento nos níveis de bilirrubina e aparecimento de icterícia, principalmente nas conjuntivas oculares. Na tentativa de compensar a anemia intensa que acomete indivíduos com TM, a medula óssea se expande para produzir mais hemáceas (*apud Olivieri, 1999*), o que leva ao aumento no tamanho dos ossos e causa deformidades do crânio, protrusão dos dentes superiores e distorções das costelas e vértebras. Os ossos se tornam mais frágeis devido à osteopenia, favorecendo a ocorrência de fraturas. O baço se torna hiperativo com conseqüente esplenomegalia. Se não forem controladas de forma efetiva, a anemia grave e a expansão da medula óssea podem causar alterações importantes e típicas da TM, como desenvolvimento pândero-estatural inadequado, deformidades ósseas, fraturas freqüentes, hepatomegalia e esplenomegalia.

No tratamento da anemia e suas complicações, o uso crônico de transfusão de sangue acarreta hemocromatose. Ela faz parte do grupo de doenças de depósito que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de ferro nos tecidos, culminando com lesão celular e posterior cicatrização fibrótica, além de alterações funcionais dos órgãos. Embora a maior concentração de ferro normalmente aconteça no fígado, a sobrecarga de ferro no coração constitui a principal causa de morte em pacientes com talassemia regularmente transfundidos (*Piga et al., 2003; Westwood et al., 2003; Pennell, 2005;*

Westwood *et al.*, 2005a; Westwood *et al.*, 2005b). Tipicamente silencioso por muitos anos, o depósito de ferro no coração pode causar dilatação de câmaras, hipertrofia miocárdica, arritmias, disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica e insuficiência cardíaca, principalmente na segunda ou terceira década de vida (Wood *et al.*, 2005). As lesões cardíacas se caracterizam por depósito de ferro no citoplasma das células, podendo se estender por toda a fibra muscular, com predomínio de depósito no miocárdio ventricular. No entanto, pode acometer as quatro câmaras e o sistema de condução e estimulação cardíaca (Aessopos *et al.*, 2008).

Os resultados obtidos no tratamento e acompanhamento de pacientes com TM foram revolucionantes nos últimos 60 anos. Na ausência de tratamento com transfusões sanguíneas, a morte ocorria ainda na infância. Na década de 1950, as transfusões utilizadas para alívio dos sintomas causados pela anemia melhoraram significativamente a sobrevida dos pacientes, que passaram a ter expectativa de vida de até 18 anos de idade. Felizmente, após o início do tratamento com quelantes, introduzidos na década de 1960, na tentativa de corrigir a sobrecarga de ferro, a expectativa de vida aumentou para cerca de 31 anos de idade (Giardina *et al.*, 1992; Vecchio *et al.*, 1995; Berdoukas *et al.*, 2008). Atualmente, cerca de 80% dos pacientes com boa aderência ao tratamento sobrevivem além dos 40 anos de idade (Aessopos *et al.*, 2004; Aessopos *et al.*, 2008).

Um dos grandes desafios na terapia de pacientes submetidos a transfusões regulares de glóbulos vermelhos é avaliar a sobrecarga de ferro, uma vez que o ferro não se distribui de forma homogênea em todos os tecidos do organismo. O objetivo de identificar a sobrecarga de ferro é a instituição de

tratamento com o uso de quelantes que eliminam ou diminuem o excesso de ferro advindo de transfusões crônicas, melhorando assim, a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes (Borgna-Pignatti *et al.*, 2006; Pennell *et al.*, 2006). Segundo Aessopos *et al.* (2004 e 2008), a aderência ao tratamento padrão com transfusões regulares e uso de quelantes reduz consideravelmente a ocorrência de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular e pericardite, mas não elimina completamente a doença cardíaca em pacientes com TM.

A dosagem de ferritina sérica é o exame mais utilizado para medir o estoque de ferro do organismo e reflete somente 1% de todo ferro armazenado. Trata-se de uma proteína que pode ser afetada por várias condições como febre, infecção aguda, deficiência de ascorbato, comprometimento hepático agudo ou crônico, hemólises e eritropoiese ineficaz, não sendo, portanto, considerada marcador confiável (Anderson *et al.*, 2001; Westwood *et al.*, 2003; Pennell, 2005; Jabbar *et al.*, 2007). Entretanto, níveis consistentemente elevados (>2500 ng/ml) de ferritina estão associados a menor sobrevida livre de doença cardíaca, assim como níveis menores (<1000 ng/ml) estão associados a menor probabilidade de doença cardíaca (Cogliandro *et al.*, 2008).

Recente estudo realizado por Kremastinos *et al.* (2006), avaliando portadores de TM sem insuficiência cardíaca, demonstrou que o NT-pro BNP pode ser utilizado como marcador precoce de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo quando comparado com índices obtidos pela Doppler-ecocardiografia convencional e tissular, principalmente após a terceira década de vida.

Marcadores específicos de lesão miocárdica como CK-MB e troponina I também foram avaliados em pacientes com TM em dois grupos, um com função sistólica normal e outro com disfunção sistólica, não apresentando diferenças

significativas nos níveis destas enzimas entre eles. Portanto, estes marcadores não ajudam no reconhecimento do envolvimento cardíaco em portadores de TM (Sakha *et al.*, 2008).

A biópsia hepática é considerada o método mais acurado para a medida de ferro corpóreo. No entanto, é um método invasivo e sua acurácia pode ser afetada por fibrose hepática e distribuição não uniforme do ferro no parênquima hepático (Pennell, 2005; Mavrogeni *et al.*, 2005). Além disso, pode não guardar relação com a quantidade de ferro depositada no coração.

A biópsia endomiocárdica não é aceita como método de rotina por ser invasiva e devido à baixa acurácia secundária a distribuição heterogênea de ferro neste órgão (Pennell, 2005). Estudos demonstraram que não existe correlação entre a presença de ferro nas miofibrilas e as concentrações de ferro sérico, transferrina ou ferritina sérica (Barosi *et al.*, 1989; Vogel *et al.*, 2003).

Recentemente, alguns estudos demonstraram que a ressonância magnética com a técnica T2 estrela (RM T2*) é altamente sensível para a mensuração, de modo concomitante, da carga de ferro do coração e fígado (Anderson *et al.*, 2001; Pennell, 2005; Westwood *et al.*, 2005a; Westwood *et al.*, 2005b; Mavrogeni *et al.*, 2008). Este exame é considerado atualmente como “padrão ouro”, sendo importante não só para o diagnóstico da sobrecarga de ferro miocárdico, como também para avaliação da eficácia dos regimes de quelação. Westwood *et al.* (2005a), utilizando a RM T2* para identificação de ferro no miocárdio, em pacientes com talassemia, em três centros de diferentes países, mostraram que esta técnica apresenta boa reprodutibilidade. Entretanto, trata-se de uma técnica não disponível na maioria dos centros médicos, mesmo nos países mais desenvolvidos, devido ao seu alto custo.

O eletrocardiograma e o Doppler-ecocardiograma convencional são os exames rotineiramente utilizados para a avaliação cardíaca em pacientes com TM em regime de hipertransfusão sanguínea. As alterações mais freqüentemente observadas no eletrocardiograma são, primeiramente, os sinais de sobrecarga e alteração da repolarização ventricular e, mais tardiamente, os sinais decorrentes de distúrbios no sistema de condução cardíaca e prolongamento do intervalo QT. O Doppler-ecocardiograma convencional pode mostrar dilatação das cavidades, alterações da função sistólica do ventrículo esquerdo como queda da fração de ejeção e da fração de encurtamento, alterações no padrão de enchimento ventricular indicando disfunção diastólica, e comprometimento do pericárdio. No entanto, essas alterações são detectadas geralmente na fase mais tardia da doença quando os pacientes já apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, condição na qual a evolução para óbito é muito rápida, ocorrendo em até 50% dos casos (Gharzuddine *et al.*, 2002; Wood *et al.*, 2005).

Poucos estudos, utilizando o Doppler-ecocardiograma tissular para avaliação da função ventricular, têm sugerido a possibilidade de identificar precocemente a disfunção ventricular sistólica e diastólica, antes do aparecimento de sintomas ou alterações detectadas pelo Doppler-ecocardiograma convencional (Vogel *et al.*, 2003; Hamdy, 2006; Jabbar *et al.*, 2007).

Pelo exposto acima, é fundamental que se possa suspeitar precocemente de sobrecarga de ferro no coração, utilizando-se métodos diagnósticos não invasivos e mais acessíveis aos centros médicos. Alguns relatos apontam o Doppler-ecocardiograma com Doppler tissular, como sendo uma técnica promissora para esse propósito. No entanto, as informações

obtidas por esse método ainda são escassas, principalmente em relação à função diastólica do ventrículo esquerdo e variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito.

2. Objetivo

Avaliar a estrutura e função do coração por meio do Doppler-ecocardiograma convencional com Doppler tissular, de pacientes portadores de talassemia major em regime de transfusões sanguíneas freqüentes, e sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

3. Casuística e Métodos

O presente estudo foi desenvolvido nas dependências do Hospital de Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de Marília (FAMEMA). Os pacientes foram encaminhados do ambulatório de hematologia da mesma instituição. Todos os procedimentos deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Marília (Anexo 1). Os pacientes foram informados sobre os procedimentos de pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

3.1. *Crítérios de inclusão*

Foram incluídos pacientes portadores de TM, de ambos os sexos, em regime de transfusões sanguíneas freqüentes há mais de dois anos, e sob terapia com quelantes de acordo com a carga de ferro.

3.2. *Crítérios de exclusão*

Foram excluídos da casuística pacientes que apresentavam uma ou mais das seguintes condições:

- a) sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca;
 - b) cardiopatia adquirida ou congênita;
 - c) anormalidades sistêmicas que podem afetar a estrutura e função cardíaca como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tireoidopatias, obesidade, insuficiência renal, insuficiência hepática, etc.;
 - d) arritmia cardíaca como extrassistolia freqüente, taquiarritmia ou bradiarritmia;
 - e) uso de drogas cardiotóxicas;
 - f) imagem ecocardiográfica inadequada.
-

3.3. Grupos controle

Para avaliar separadamente os efeitos da anemia e das transfusões sanguíneas, foram constituídos dois grupos controle com idade, sexo, peso e altura semelhantes. O primeiro grupo controle foi constituído de indivíduos saudáveis, e o segundo de pacientes anêmicos por deficiência de ferro, provenientes do ambulatório de hematologia da FAMEMA e dos ambulatórios da rede básica de saúde de Marília, que nunca receberam transfusão sanguínea, e com os mesmos critérios de exclusão de pacientes talassêmicos.

3.4. Avaliação clínica

Previamente ao estudo ecocardiográfico, foi realizada avaliação clínica dos pacientes e dos indivíduos controle por meio de anamnese e exame físico geral e específico (Anexo 4). Peso e estatura foram medidos por meio de balança da marca *Welmy* modelo *R-110* (aprovada pela Portaria INMETRO 1917313-8). Após repouso em decúbito dorsal por 10 minutos, aferiu-se a pressão arterial no membro superior esquerdo, com auxílio de esfigmomanômetro aneróide da marca *Tycos* (aprovado pela Portaria INMETRO ML 182-2003) devidamente calibrado e com manguito adequado para a circunferência do braço, considerando-se o primeiro e o quinto sons de Korotkoff como indicadores das pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD), respectivamente.

3.5. Avaliação hematológica e bioquímica

Foram realizadas dosagens de hemoglobina e hematócrito em todos os indivíduos; os demais exames hematológicos e bioquímicos (Anexo 5) foram realizados somente em portadores de talassemia, para avaliação de sobrecarga de ferro e funções hepática e renal. Os exames foram realizados de acordo com os métodos empregados rotineiramente no laboratório do Hospital de Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de Marília:

- Hemograma completo: método automatizado
 - Coagulograma: método coagulométrico
 - Transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP) e gama glutamil transferase (gama GT): método enzimático automatizado
 - Uréia: método urease e GLDH-UV automatizado
 - Creatinina: método cinético colorimétrico automatizado
 - Sódio e potássio: método multisensor integrado (IMT-automatizado)
 - Ferro sérico: colorimétrico, método de Ferene automatizado
 - Ferritina: método ELFA (*enzyme linked fluorescent assay*)
 - Transferrina: método nefelometria
 - Capacidade de fixação do ferro: colorimétrico, método Goodwin modificado manual
-

3.6. Eletrocardiograma

Precedendo o estudo ecocardiográfico, foi realizado eletrocardiograma de repouso de 12 derivações padrão, sendo todos examinados pelo mesmo cardiologista. O aparelho utilizado foi o eletrocardiógrafo digital marca *Dixtal* (aprovado pela Portaria INMETRO OCP-001).

O diagnóstico de alterações eletrocardiográficas foi baseado em critérios comumente utilizados na literatura (Mirvis & Goldberger, 2008).

3.7. Doppler-ecocardiograma

O equipamento ecocardiográfico utilizado foi o modelo *VIVID 3* da *General Electric*, dotado de transdutor multifrequencial de 1,7-4,5 MHz, com recursos para captação de imagens em segunda harmônica e estudo de Doppler convencional associado ao Doppler tecidual. Todos os exames foram realizados pelo mesmo cardiologista que procedeu a avaliação clínica, pelo menos 4 horas após o término da transfusão sanguínea. A Doppler-ecocardiografia foi realizada sob monitorização eletrocardiográfica simultânea, estando o paciente em decúbito lateral esquerdo com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. As imagens foram obtidas nos seguintes cortes ecocardiográficos: paraesternal esquerdo eixo longo e curto para medida dos ventrículos, aorta e átrio esquerdo; apicais cinco, quatro e duas câmaras para avaliação de volumes e funções sistólica e diastólica. Todas as imagens e medidas (Anexo 6) estruturais e funcionais do coração foram realizadas conforme as recomendações da *American Society of Echocardiography* (Lang *et al.*, 2005), e gravadas em sistema digital do próprio equipamento.

As variáveis ecocardiográficas analisadas foram:

A) *Estruturas do ventrículo esquerdo (VE), átrio esquerdo (AE) e raiz da aorta*

- Diâmetros diastólico e sistólico do VE (DDVE e DSVE, respectivamente)
 - Espessuras diastólica e sistólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (EDSIV, ESSIV, EDPPVE e ESPPVE, respectivamente)
 - Espessuras médias das paredes do VE na diástole (EMVE_d) e na sístole (EMVE_s)
 - Volumes diastólico e sistólico do VE (estimados pelo método de Simpson bi-plano, Figura 1)
 - Diâmetro da via de saída do VE
 - Diâmetro da raiz da aorta
 - Diâmetro do AE
 - Volume do AE (Vol. AE) segundo Lester *et al.*(2008):
$$[(0,85 \times AE\ 2C \times AE\ 4C) / L]$$
, onde AE 2C representa a área do átrio esquerdo no corte apical duas câmaras, AE 4C a área do átrio esquerdo no corte apical quatro câmaras e L o comprimento do AE em AE 2C ou AE 4C, o que for menor (Figura 2).
 - Índice de volume do AE: Vol. AE indexado pela superfície corpórea (SC)
 - Massa do VE (MVE) calculada pela fórmula de Devereux (Devereux *et al.*, 1986):
$$MVE = 0,8 \times \{1,04 \times [(DDVE + EDSIV + EDPPVE)^3 - DDVE^3]\} + 0,6$$
 - Índice de MVE (IMVE): MVE indexada pela SC
-

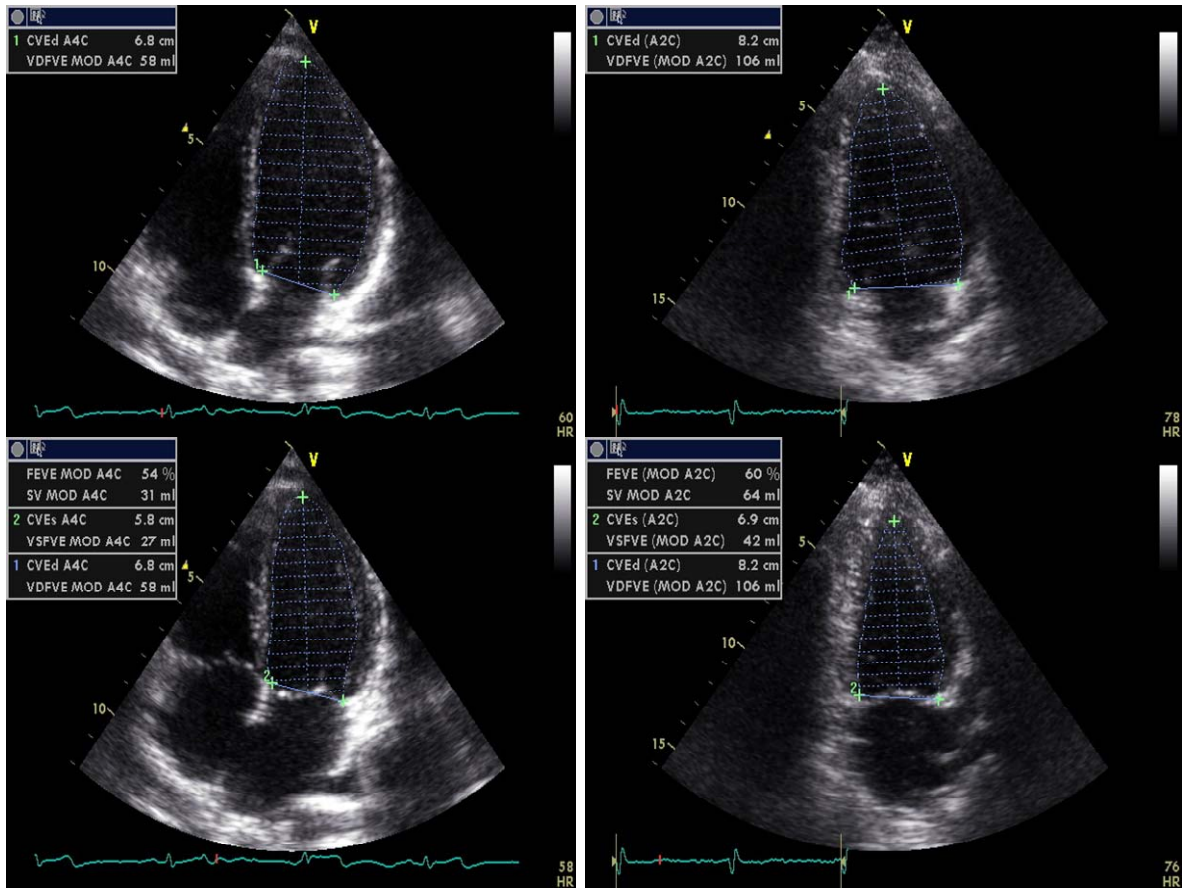


Figura 1. Planimetria do ventrículo esquerdo (VE) nos cortes apicais 4 câmaras à esquerda e 2 câmaras à direita para o cálculo da fração de ejeção do VE pelo método de Simpson (as imagens superiores foram obtidas no final da diástole e as inferiores no final da sístole).

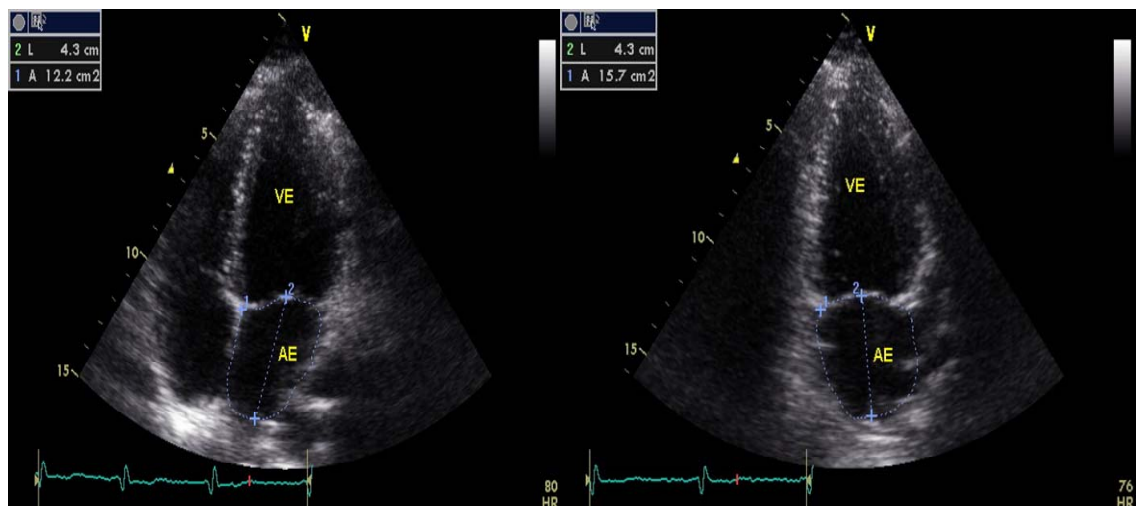


Figura 2. Volume do átrio esquerdo por meio do método área/comprimento biplanar nos cortes apicais quatro (à esquerda) e duas câmaras (à direita) no final da sístole ventricular.

B) *Função sistólica do VE*

- Fração de ejeção do VE pelo método de Teichholz (Teichholz *et al.*, 1976):

$$FEVE = (VDF-VSF)/VDF$$

$$VDF = (DDVE^3 \times 7) / (2,4 + DDVE) \text{ e } VSF = (DSVE^3 \times 7) / (2,4 + DSVE)$$

- Fração de ejeção do VE pelo método de Simpson bi-plano (Figura 1)
 - Fração de encurtamento endocárdico do VE:
$$\% \Delta D \text{ VE} = [(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100$$
 - Índice de Tei para avaliar o desempenho miocárdico sistólico e diastólico (Tei *et al.*, 1997), realizado em nosso estudo através do estudo Doppler pulsátil.
 - Débito cardíaco (DC, ml/min): $VSVE^2 \times 0,785 \times VTI$ VSVE x FC, onde VSVE representa a via de saída do VE, o VTI a integral de velocidade e tempo do fluxo pela VSVE e a FC a frequência cardíaca.
 - Índice cardíaco (IC): DC/SC
 - Pressão de capilar pulmonar, PCP (Nagueh *et al.*, 1997)
$$PCP \text{ (mmHg)} = 1,9 + (1,24 \times E/Em)$$
 - Velocidade sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (Sm): média aritmética das velocidades máximas de deslocamento sistólico do anel mitral nas regiões septal, lateral, anterior e inferior (Figura 3)
 - Estresse sistólico final do VE (Est sist VE) em g/cm², calculado pela seguinte fórmula (Grossman *et al.*, 1975): $\{(PAS \times DSVE) / [4 \times EMVEs \times (1 + EMVEs / DSVE)]\} \times 1,36$
 - Porcentagem de espessamento sistólico do VE (% esp sist VE) calculado através da fórmula: $[(ESPPVE - EDPPVE) / EDPPVE] \times 100$
-

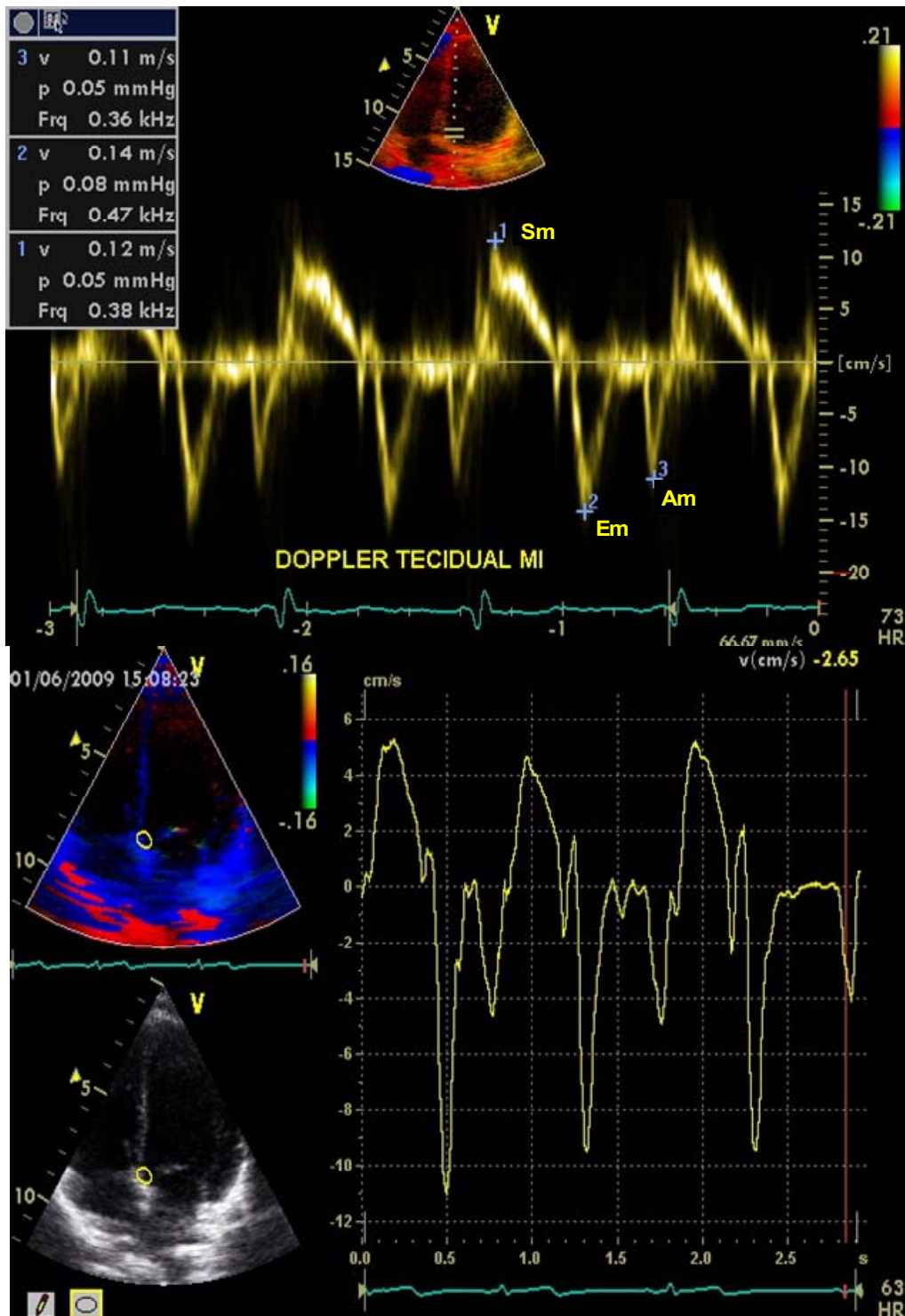


Figura 3. Curvas obtidas pelo Doppler tissular na região basal-septal do anel valvar mitral. Sm: velocidade máxima de deslocamento sistólico; Em: velocidade máxima de deslocamento diastólico precoce; Am: velocidade máxima de deslocamento diastólico tardio.

C) *Função diastólica do VE*

- Velocidade da onda E mitral (E): velocidade máxima do fluxo na fase de enchimento ventricular rápido (Figura 4)
 - Velocidade da onda A mitral (A): velocidade máxima do fluxo na fase de enchimento ventricular tardio seguindo-se a contração atrial (Figura 4)
 - Razão das ondas E/A mitral (Figura 4)
 - Tempo de desaceleração da onda E mitral (TDE): intervalo de tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha base (Figura 4)
 - Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV): intervalo de tempo entre o final do fluxo da VSVE e o início do fluxo da via de entrada do VE
 - Velocidade diastólica inicial do anel mitral ao Doppler tissular (Em): média aritmética das velocidades máximas de deslocamento do anel mitral no início da diástole nas regiões septal, lateral, anterior e inferior (Figura 3)
 - Velocidade diastólica tardia do anel mitral ao Doppler tissular (Am): média aritmética das velocidades máximas de deslocamento do anel mitral no final da diástole (decorrente da contração atrial) nas regiões septal, lateral, anterior e inferior (Figura 3)
 - Razão Em/Am
 - Razão E/Em
 - Vol. AE
 - Índice de Vol. AE
 - Duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar (Ard) obtida através do Doppler pulsátil
-

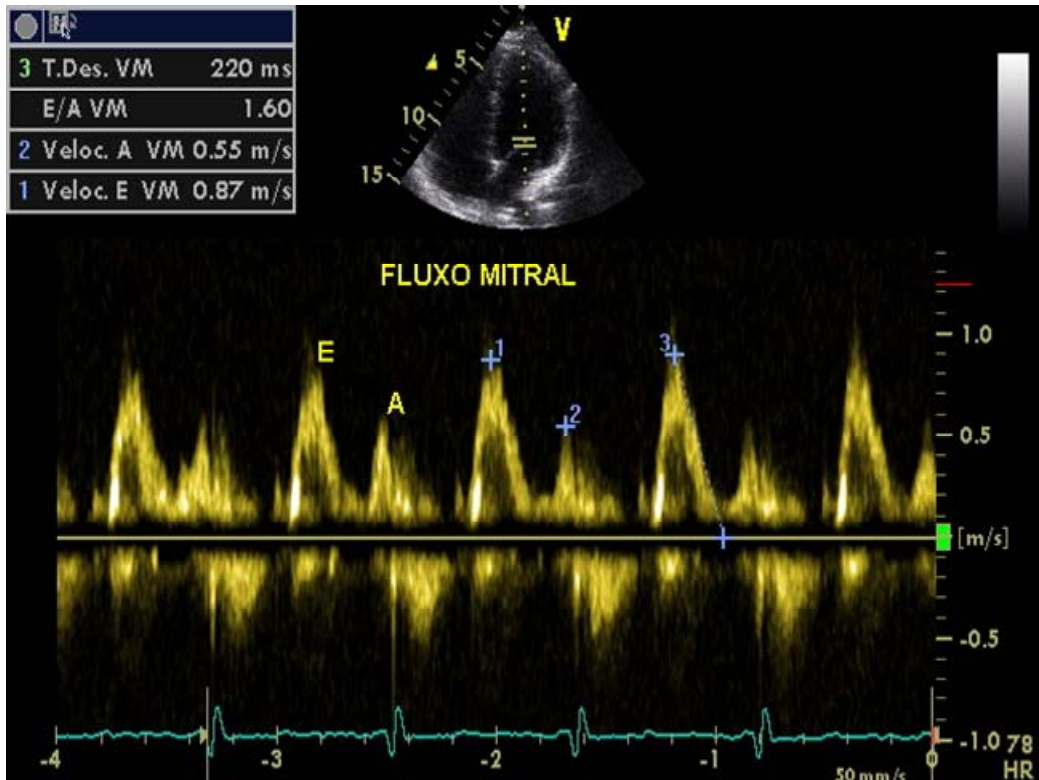


Figura 4. Fluxo diastólico transvalvar mitral pelo Doppler pulsátil. E: velocidade máxima do fluxo na fase de enchimento rápido; A: velocidade máxima do fluxo na fase de enchimento tardio; tempo de desaceleração da onda E (TDE): intervalo de tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha base.

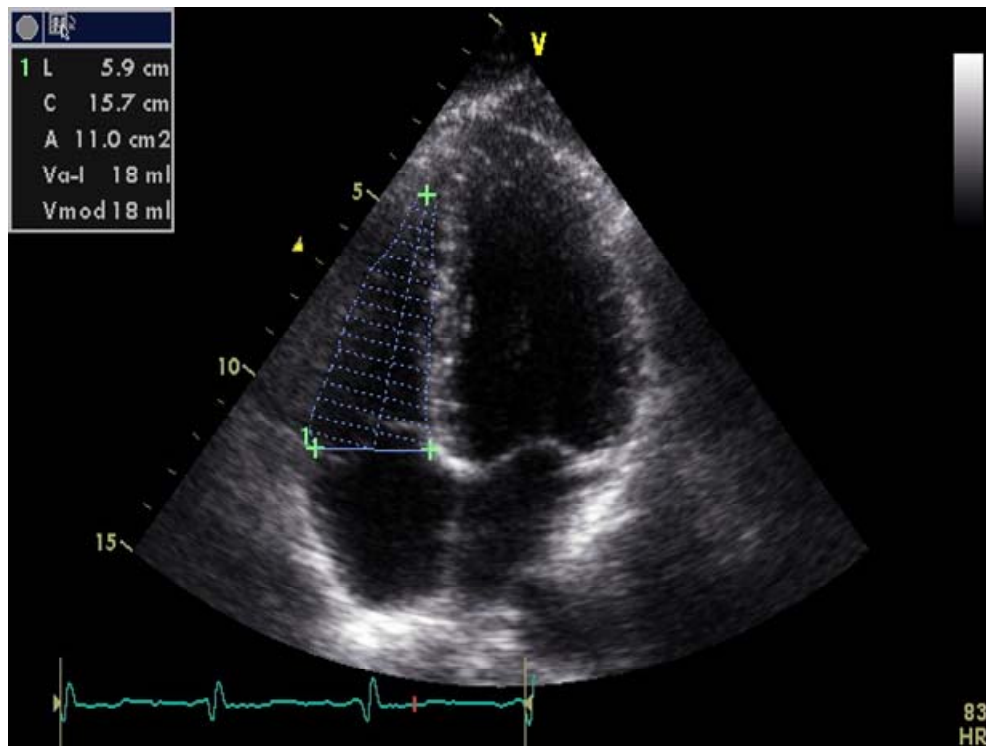


Figura 5. Medida do volume do ventrículo direito no corte apical quatro câmaras.

D) *Estruturas do ventrículo direito (VD)*

- Diâmetro diastólico do VD (VDd)
- Diâmetro da via de saída do VD
- Volumes diastólico e sistólico do VD (obtidos pelo método área-comprimento, Figura 5)

E) *Função sistólica do VD e estimativa da pressão na artéria pulmonar*

- Fração de ejeção do VD (FEVD), calculada por meio dos volumes diastólico e sistólico do VD
 - Índice de Tei para avaliar o desempenho miocárdico (Tei *et al.*, 1997)
 - Excursão sistólica do anel valvar tricuspídeo (EST), medida pelo modo M no corte apical quatro câmaras
 - Velocidade sistólica do anel tricuspídeo (St): velocidade sistólica máxima de deslocamento da região lateral do anel tricuspídeo obtida por meio do Doppler tissular
 - Pressão do átrio direito (Pres AD): estimada de acordo com as variações respiratórias no diâmetro da veia cava inferior (VCI). Quando a VCI apresenta diâmetro menor que 1,7 cm e colapso inspiratório $\geq 50\%$, a Pres AD estimada é normal (0 – 5 mmHg); VCI maior que 1,7 cm com colapso inspiratório $\geq 50\%$, estima-se um leve aumento da Pres AD (6 – 10 mmHg); VCI maior que 1,7 cm com colapso inspiratório $< 50\%$, aumento da Pres AD (10 – 15 mmHg); e finalmente, VCI dilatada sem nenhuma variação respiratória, aumento marcante da Pres AD (> 15 mmHg); segundo Lang *et al.*(2005).
-

- Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP):
GPIT + Pres AD, onde GPIT representa o gradiente máximo medido do fluxo da insuficiência tricuspídea (Tabela 7)

F) *Função diastólica do VD*

- Velocidade diastólica inicial do anel tricuspídeo ao Doppler tissular (Et):
velocidade máxima de deslocamento da região lateral do anel tricuspídeo obtida no início da diástole por meio do Doppler tissular
- Velocidade diastólica tardia do anel tricuspídeo ao Doppler tissular (At):
velocidade máxima de deslocamento da região lateral do anel tricuspídeo obtida no final da diástole por meio do Doppler tissular
- Razão Et/At

3.8. *Análise Estatística*

Os dados numéricos são expostos como média \pm desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75 de acordo com a distribuição normal ou não normal. A comparação entre os grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA) e complementada pelo teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn de acordo com a distribuição normal ou não normal, respectivamente. Todas as conclusões estatísticas são discutidas no nível de significância de 5%.

4. Resultados

A Tabela 1 mostra as características gerais dos grupos quanto à idade, sexo, peso, altura, superfície corpórea, hemoglobina, hematócrito, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, e frequência cardíaca. Os indivíduos do grupo com TM apresentaram níveis de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) menores em relação aos normais e maiores em relação aos anêmicos ferroprivos. Os níveis de Hb e Ht do grupo com TM apresentados na Tabela 1 referem-se às dosagens realizadas logo após a transfusão sanguínea. O nível de Hb nesse grupo, antes da transfusão, era de $10,13 \pm 1,36$ g/dl. Esse valor não apresentou diferença significativa em relação ao grupo com anemia ferropriva, e ambos foram significativamente menores quando comparados ao grupo de indivíduos normais. Não houve diferença significativa nas demais variáveis citadas.

Os valores dos demais exames hematológicos e bioquímicos realizados apenas no grupo talassemia são apresentados na Tabela 2. Os indivíduos deste grupo apresentaram aumento significativo nos níveis de ferritina e ferro sérico, compatíveis com sobrecarga de ferro. O nível médio de ferritina foi de 3.288 ng/ml, sendo que oito indivíduos apresentaram ferritina menor que 2.500 mg/ml, cinco com ferritina entre 2.500 ng/ml e 5.000 ng/ml, e os outros cinco maior que 5.000 ng/ml. Os demais exames apresentaram valores dentro dos limites normais.

O eletrocardiograma não se mostrou alterado em nenhum indivíduo dos três grupos.

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
Idade (anos)	18,1±7,27	18,6±10,6	18,3±7,50
Sexo M/F	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)
SC (m ²)	1,72 (1,50-1,81)	1,63 (1,39-1,73)	1,63 (1,33-1,77)
Hb (g/dl)	14,5±1,75	10,5±1,03 *	13,0±0,83 * #
Ht (%)	42,5±4,74	32,7±3,00 *	38,5±2,80 * #
PAS (mmHg)	107±10,2	107±12,6	102±8,80
PAD (mmHg)	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (60,0-80,0)	65,0 (60,0-70,0)
PAS-PAD (mmHg)	40,0 (30,0-40,0)	40,0 (30,0-40,0)	40,0 (30,0-40,0)
PAM (mmHg)	82,4±8,15	82,6±9,81	77,8±6,40
FC (bpm)	68,2±12,5	75,1±11,1	73,1±16,7

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. SC: superfície corpórea; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

Em relação ao Doppler-ecocardiograma, na Tabela 3 estão expostos os valores das variáveis estruturais do átrio esquerdo e da aorta. Os pacientes do grupo com TM apresentaram aumento significativo do átrio esquerdo em relação aos dois grupos controle (Gráficos 1 e 2). Esse aumento é melhor identificado pela variável Vol. AE e índice do Vol. AE, cujos valores são calculados a partir dos valores das variáveis Área AE 4C, Área AE 2C e Comp. AE.

Tabela 2. Exames hematológicos e bioquímicos dos indivíduos pertencentes ao grupo talassemia

Variáveis	Talassemia (n=18)
TAP (%)	75,0±7,81
RNI	1,20±0,08
TTPA (seg)	34,0±3,07
Fibrinogênio (mg/dl)	216 (190-240)
TGO (U/l)	35,0 (19,0-47,0)
TGP (U/l)	46,0 (34,0-94,0)
Gama GT (U/l)	29,0 (18,0-67,0)
Uréia (mg/dl)	32,1±7,82
Creatinina (mg/dl)	0,60±0,18
Sódio (mEq/l)	139±2,40
Potássio (mEq/l)	4,20±0,26
Ferro sérico (mcg/dl)	199 (138-206)
Ferritina (ng/ml)	3289±2331
Transferrina (mg/dl)	163±44,0
Capacidade de fixação do ferro (mcg/dl)	318±60,7

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. TAP: tempo de protrombina; RNI: razão normalizada internacional; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; Gama GT: gama glutamil transferase.

Na Tabela 4 são mostradas as variáveis estruturais do VE. Não houve diferença entre os grupos em relação aos diâmetros e volumes da cavidade, assim como as espessuras das paredes e massa do VE.

Tabela 3. Variáveis estruturais do átrio esquerdo e aorta dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
AO (cm)	2,70±0,43	2,61±0,51	2,62±0,43
AE (cm)	2,92±0,45	2,90±0,42	3,20±0,50
Área AE 4C (cm ²)	12,9±3,50	13,8±4,02	17,0±4,43 *
Área AE 2C (cm ²)	14,1±3,52	14,6±4,25	16,6±4,26
Comp. AE (cm)	4,20±0,70	4,11±0,72	4,70±0,52 #
Vol. AE (cm ³)	23,7±4,88	28,0±8,21	33,9±7,46 * #
Índice Vol.AE (cm ³ /m ²)	16,4±6,08	17,9±7,02	24,1±8,30 * #

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; AE 4C: átrio esquerdo quatro câmaras; AE 2C: átrio esquerdo duas câmaras; Comp.: comprimento; Vol. AE: volume do átrio esquerdo. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia. (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

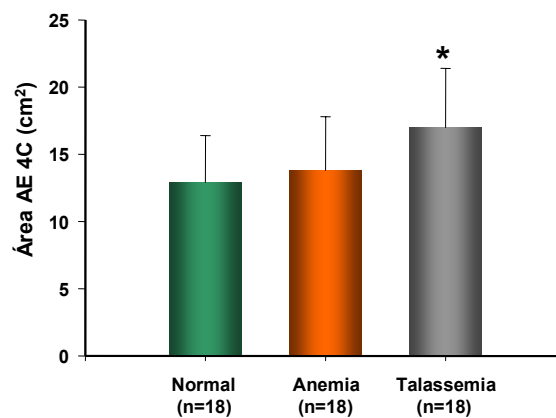


Gráfico 1. Área do átrio esquerdo obtida no corte apical quatro câmaras. *: p<0,05 vs. normal (ANOVA e Tukey).

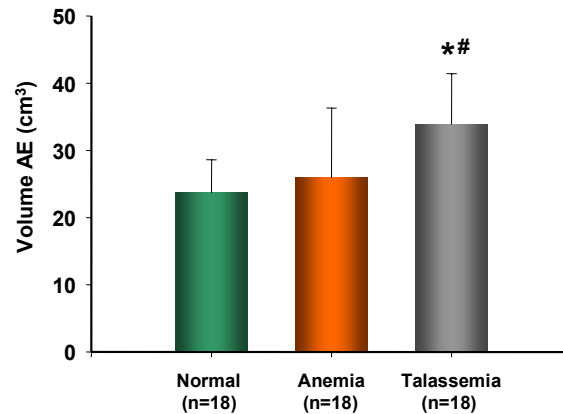


Gráfico 2. Volume do átrio esquerdo obtido pelo método área-comprimento nos cortes apicais quatro e duas câmaras. *: $p < 0,05$ vs. normal; #: $p < 0,05$ vs. anemia (ANOVA e Tukey)

A Tabela 5 mostra as variáveis estruturais do ventrículo direito e veia cava inferior. Observamos apenas aumento no diâmetro diastólico do VD obtido ao modo M no grupo com TM em relação aos dois grupos controles. Os volumes e demais variáveis foram semelhantes entre os grupos.

Na Tabela 6 são apresentadas as variáveis hemodinâmicas e índices de função sistólica do VE. A fração de ejeção obtida pelo método de Teichholz e a fração de encurtamento do VE foram menores no grupo com TM em relação ao controle de anêmicos ferroprivos. A porcentagem de espessamento sistólico da parede posterior do VE foi menor no grupo com TM em relação aos dois grupos controle (Gráfico 3). O índice de Tei do VE mostrou melhor desempenho (menor valor) nos talassêmicos em relação aos normais. O pico de velocidade do fluxo sistólico através da valva aórtica (V pico AO) não se mostrou diferente entre os

grupos com anemia ferropriva e com TM; no entanto, ambos foram maiores em relação aos indivíduos normais. As demais variáveis indicativas de função sistólica do VE foram normais e semelhantes entre os grupos. Finalmente, a pressão de capilar pulmonar foi maior no grupo com TM em relação aos demais (Gráfico 4).

Tabela 4. Variáveis estruturais do ventrículo esquerdo dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
DDVE (cm)	4,70±0,60	4,70±0,67	4,79±0,63
DSVE (cm)	2,93±0,41	2,90±0,43	3,02±0,41
EDSIV (cm)	0,80 (0,70-0,90)	0,80 (0,70-0,90)	0,85 (0,70-0,90)
ESSIV (cm)	1,20 (1,10-1,30)	1,10 (1,10-1,30)	1,10 (1,00-1,30)
EDPPVE (cm)	0,76±0,13	0,76±0,13	0,79±0,13
ESPPVE (cm)	1,32±0,20	1,32±0,26	1,20±0,20
VSVE (cm)	1,90±0,29	1,81±0,28	1,80±0,30
VDF VE 4C (cm ³)	91,3±34,4	85,9±32,2	103±35,1
VSF VE 4C (cm ³)	38,9±17,1	35,7±15,2	38,3±14,6
VDF VE 2C (cm ³)	98,2±37,7	96,4±35,0	99,3±34,6
VSF VE 2C (cm ³)	41,3±18,0	36,0±14,7	37,2±12,8
MVE (g)	122,5±42,3	123,4±50,1	131,9±48,3
IMVE (g/m ²)	77,4±14,9	80,4±20,2	86,0±15,6
EMVE _d (cm)	0,78±0,13	0,77±0,13	0,80±0,13
EMVE _s (cm)	1,24±0,20	1,23±0,21	1,20±0,20

Valores expressos em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico do VE; EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular; ESSIV: espessura sistólica do septo interventricular; EDPPVE: espessura diastólica da parede posterior do VE; ESPPVE: espessura sistólica da parede posterior do VE; VSVE: via de saída do VE; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VE 4C: VE quatro câmaras; VE 2C: VE duas câmaras; MVE: massa do VE; IMVE: índice de massa do VE; EMVE_d: espessura média das paredes do VE na diástole; EMVE_s: espessura média das paredes do VE na sístole. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

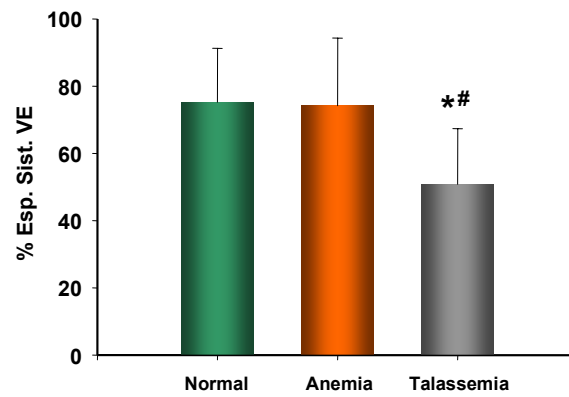


Gráfico 3. Porcentagem de espessamento sistólico do ventrículo esquerdo. *: $p < 0,05$ vs. normal; #: $p < 0,05$ vs. anemia (ANOVA)

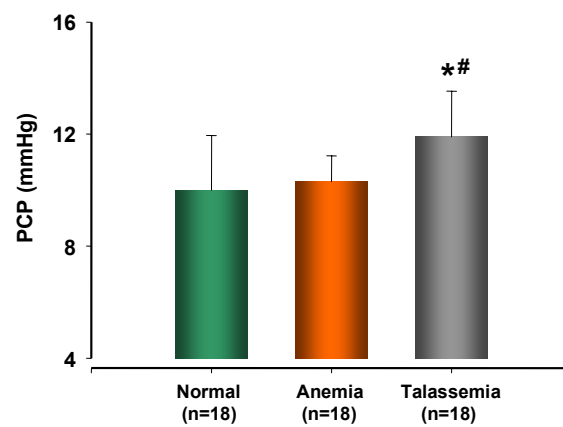


Gráfico 4. Pressão de capilar pulmonar obtida pelo estudo Doppler pulsátil e tissular. *: $p < 0,05$ vs. normal; #: $p < 0,05$ vs. anemia (ANOVA e Tukey).

Tabela 5. Variáveis estruturais do ventrículo direito e da medida da veia cava inferior dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
VDd (cm)	1,8±0,32	1,74±0,38	2,11±0,44 * #
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
Comp VDd (cm)	7,11±1,36	6,80±1,20	6,30±1,12
Comp VDs (cm)	5,61±1,16	5,00±0,80	4,90±0,90
VSVD (cm)	2,03±0,34	2,00±0,21	2,13±0,41
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; VDd: diâmetro do ventrículo direito na diástole; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; Comp VDd: comprimento do ventrículo direito na diástole no corte apical quatro câmaras; Comp VDs: comprimento do ventrículo direito na sístole no corte apical quatro câmaras; VSVD: via de saída do VD; VCI: veia cava inferior. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

A Tabela 7 e os Gráficos 5 a 8 mostram os índices de função diastólica do ventrículo esquerdo. Os indivíduos talassêmicos apresentaram alterações compatíveis com disfunção diastólica do VE. Em relação aos indivíduos normais, houve aumento nos valores das variáveis E mitral, duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar (Ard), Em lat, Am lat, E/Em sep e Média E/Em. Quando se comparou indivíduos talassêmicos com anêmicos ferroprivos, observou-se aumento nos valores das variáveis E/A mitral, Duração A mit, TRIV, Ard e E/Em sep. Nenhum índice de função diastólica do VE mostrou diferença significativa entre os dois grupos controle.

Tabela 6. Variáveis hemodinâmicas e índices de função sistólica do ventrículo esquerdo dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
% Δ D VE	0,37 \pm 0,03	0,38 \pm 0,02	0,36 \pm 0,01 #
FEVE Teichholz	0,67 \pm 0,04	0,69 \pm 0,02	0,66 \pm 0,03 #
FEVE Simpson	0,59 \pm 0,07	0,61 \pm 0,05	0,62 \pm 0,04
DC (l/min)	3,60 \pm 1,03	4,21 \pm 1,46	4,01 \pm 1,45
IC (l/min/m ²)	2,36 \pm 0,54	2,86 \pm 0,76	2,70 \pm 0,73
Índice de Tei do VE	0,41 \pm 0,10	0,33 \pm 0,11	0,32 \pm 0,11 *
V pico AO (cm/s)	93,4 \pm 11,5	105 \pm 13,1 *	104 \pm 16,2 *
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
Est sist fin VE (g/cm ²)	60,9 \pm 8,91	61,2 \pm 10,0	66,8 \pm 11,1
% esp sist 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. % Δ D VE: porcentagem de encurtamento do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; Índice de Tei do VE: índice de desempenho miocárdico do VE; V pico AO: velocidade de pico aórtico; Sm sep: velocidade sistólica do anel mitral na região septal ao Doppler tissular; Sm lat: velocidade sistólica do anel mitral na região lateral ao Doppler tissular; Est sist fin: estresse sistólico final; % esp sist VE: porcentagem de espessamento sistólico do VE; PCP: pressão de capilar pulmonar. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia (ANOVA e Tukey).

Tabela 7. Índices de função diastólica do ventrículo esquerdo dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
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
E/A mitral	1,80±0,40	1,80±0,24	2,03±0,34 #
TDE (ms)	226±51,4	223±39,1	231±33,6
Duração A mit (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 *
Média Em (cm/s)	15,3±2,00	15,6±2,20	15,3±2,00
E/Em sep	6,55±1,60	6,74±0,74	8,10±1,31 * #
Média E/Em	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%. E mitral: velocidade da onda E mitral; A mitral: velocidade da onda A mitral; E/A mitral: razão entre as ondas E e A mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E mitral; Duração A mit: duração da onda A mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Ard: duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar; Em sep: velocidade diastólica inicial do anel mitral na região septal ao Doppler tissular; Am sep: velocidade diastólica tardia do anel mitral na região septal ao Doppler tissular; Em lat: velocidade diastólica inicial do anel mitral na região lateral ao Doppler tissular; Am lat: velocidade diastólica tardia do anel mitral na região lateral ao Doppler tissular; E/Em septal: razão entre as ondas E e Em mitral na região septal. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia (ANOVA e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn).

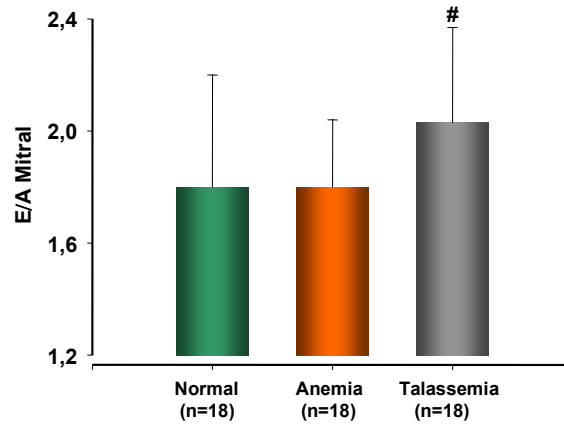


Gráfico 5. Razão entre as ondas E e A mitral obtidas através do estudo Doppler pulsátil. #: $p < 0,05$ vs. anemia (ANOVA e Tukey).

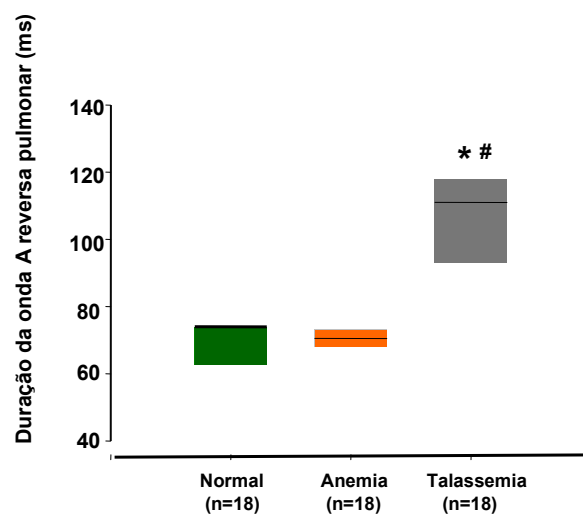


Gráfico 6. Duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar (Ard) obtida pelo Doppler pulsátil. *: $p < 0,05$ vs. normal; #: $p < 0,05$ vs. anemia (Kruskal-Wallis e Dunn).

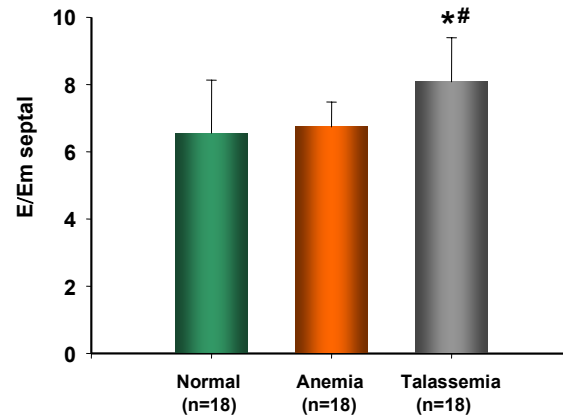


Gráfico 7. Razão E/Em mitral septal obtida com o estudo Doppler pulsátil para avaliação do fluxo de enchimento do VE (E) e pelo estudo Doppler tecidual na região basal septal do anel mitral (Em).
*: $p < 0,05$ vs. normal; #: $p < 0,05$ vs. anemia (ANOVA e Tukey).

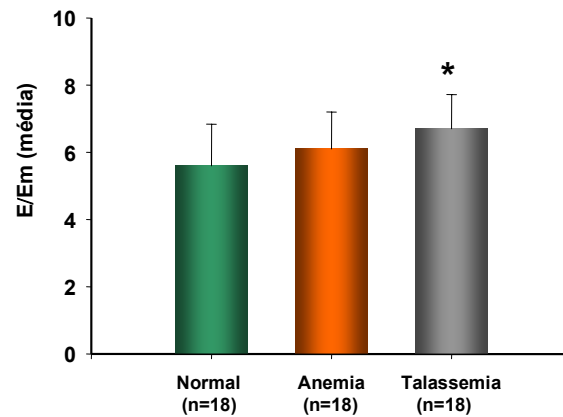


Gráfico 8. Razão E/Em mitral média obtida com o estudo Doppler pulsátil para avaliação do fluxo de enchimento do VE e pelo estudo Doppler tecidual com a média das velocidades obtidas nas regiões basais septal, lateral, anterior e inferior.
*: $p < 0,05$ vs. normal (ANOVA).

A Tabela 8 mostra as variáveis hemodinâmicas e índices de função sistólica e diastólica do ventrículo direito. Na avaliação da função sistólica do VD observamos onda S tricuspídea obtida pelo Doppler tecidual maior nos indivíduos talassêmicos em relação aos normais e FE diminuída quando comparada com o controle de anêmicos ferroprivos. Não houve alterações ou diferenças significativas quanto ao índice de Tei do VD, excursão sistólica do anel valvar tricuspídeo, índices de função diastólica obtidos pelo Doppler tissular ou sinais de hipertensão arterial pulmonar. Em quatro indivíduos normais e dois anêmicos não se conseguiu obter o fluxo completo da insuficiência tricuspídea e, portanto, não foi possível estimar a pressão da artéria pulmonar.

Tabela 8. Variáveis hemodinâmicas e índices de função sistólica e diastólica do ventrículo direito dos indivíduos pertencentes aos grupos normal, anemia e talassemia

Variáveis	Normal (n=18)	Anemia (n=18)	Talassemia (n=18)
FEVD	0,57±0,08	0,62±0,09	0,53±0,07 #
Índice de Tei do VD	0,18±0,08	0,19±0,09	0,24±0,09
EST	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
TAC (ms)	141±18,1	131±19,7	140±22,8
GPIT (mmHg)	16,2±5,30	17,6±4,80	18,1±3,62
PSAP (mmHg)	23,6±5,52	25,4±5,93	24,4±4,27

Valores expressos em média e desvio padrão. FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; Índice de Tei do VD: índice de desempenho miocárdico do ventrículo direito; EST: excursão sistólica do anel valvar tricuspídeo; St: velocidade sistólica do anel tricuspídeo ao Doppler tissular; Et: velocidade diastólica inicial do anel tricuspídeo ao Doppler tissular; At: velocidade diastólica tardia do anel tricuspídeo ao Doppler tissular; TAC: tempo de aceleração pulmonar; GPIT: gradiente máximo medido do fluxo da insuficiência tricuspídea; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. *: p<0,05 vs. normal; #: p<0,05 vs. anemia (ANOVA e Tukey).

5. Discussão

5.1. Aspectos Gerais

A avaliação cardíaca nos portadores de TM, durante o tratamento com transfusões sanguíneas regulares para correção da anemia, objetiva identificar de forma precoce alterações na estrutura e função cardíaca, as quais têm papel importante na orientação terapêutica quanto ao uso de quelantes, na tentativa de aliviar a sobrecarga de ferro nos órgãos e tecidos, melhorando assim, a qualidade de vida e sobrevida dessas pessoas.

A estrutura e função cardíaca nos pacientes com TM são afetadas principalmente por dois fatores: aumento do débito cardíaco e sobrecarga de ferro. A anemia, juntamente com a expansão da medula óssea, ocasiona alteração hemodinâmica caracterizada por sobrecarga de volume e aumento do débito cardíaco, com conseqüente desenvolvimento de hipertrofia ventricular do tipo excêntrica. A manutenção crônica desse estado pode evoluir para falência cardíaca. Além disso, o depósito de ferro no miocárdio resulta principalmente em diminuição da função ventricular esquerda.

O organismo humano utiliza cerca de 20 mg de ferro por dia na síntese de hemoglobina e na produção de aproximadamente 200 bilhões de eritrócitos, razão pela qual, a maior parte do ferro corpóreo está presente na hemoglobina. Cerca de 4 a 5 mg de ferro é utilizada diariamente para a produção de outras proteínas como as mitocondriais e mioglobina muscular. Significante quantidade de ferro também é armazenada nos hepatócitos e no sistema retículo-endotelial dos macrófagos. Mesmo com alta ingestão de alimentos ricos em ferro, a carga total desse elemento em indivíduos saudáveis permanece relativamente fixa, em torno de 50 mg/Kg para homens e 40 mg/Kg para mulheres (Oudit *et al.*, 2006).

Mecanismos de injúria do ferro no coração

Injúria por ação direta do ferro

O ferro é um metal essencial para muitos processos bioquímicos, metabólicos e biológicos no corpo humano. Faz parte da composição da hemoglobina, mioglobina e várias outras proteínas. Sua importância biológica, assim como sua toxicidade, resulta de rápidas oxidações e reduções cíclicas entre o estado férrico e ferroso. Conseqüentemente, os níveis de ferro são regulados de forma precisa sob condições fisiológicas por vários mecanismos de “feedback” envolvendo seu transporte, através de proteínas transportadoras de ferro e receptores (Aessopos *et al.*, 2008).

Em condições de sobrecarga de ferro, a passagem de ferro ferroso para o meio intracelular ocorre principalmente pelos canais de cálcio tipo L. O ferro ferroso é considerado o mais tóxico, por estimular a formação de radicais livres, com conseqüente injúria celular caracterizada por danos peroxidativos nas proteínas e membranas lipídicas. Inicialmente, no coração, ocorre deficiência funcional nas cadeias respiratórias mitocondriais, evoluindo com o tempo para fibrose miocárdica, que clinicamente se manifesta com desenvolvimento de insuficiência cardíaca devida à redução da contratilidade miocárdica. As principais doenças causadas por lesões celulares mediadas por ferro incluem a cardiomiopatia por sobrecarga de ferro, cardiomiopatia associada à ataxia de Friedreich, endocrinopatias, doenças ósseas, injúria de isquemia-reperfusão miocárdica, aterosclerose e doenças neurodegenerativas. (Jabbar *et al.*, 2007; Aessopos *et al.*, 2008).

Até o momento, foram identificados pelo menos 90 genes que controlam o metabolismo do ferro em nosso organismo. Devido a possíveis variações

genéticas, os indivíduos podem apresentar cursos clínicos e respostas ao tratamento com quelantes de forma diferente. Sabe-se que portadores de TM que expressam o alelo apo-lipoproteína E4 apresentam maior risco para desenvolver disfunção ventricular esquerda (Aessopos *et al.*, 2008).

Injúria por ação indireta do ferro

A competência do sistema imunológico em portadores de TM está afetada, o que os torna mais vulneráveis a infecções, principalmente quando apresentam sobrecarga de ferro (Farmakis *et al.*, 2003). Além do mais, algumas bactérias, como a *Yersinia* e *Klebsiella*, utilizam o ferro para sua multiplicação (Khimji *et al.*, 1978; Lesic *et al.*, 2002). Complicações cardíacas importantes, como pericardite e miocardite, podem ocorrer devido à sobrecarga de ferro que pode aumentar a susceptibilidade do organismo a infecções virais. Atualmente, em pacientes com boa aderência ao tratamento com quelantes, estas complicações são raras, ocorrendo em cerca de 5% dos pacientes tratados (Aessopos *et al.*, 2008).

O comprometimento do sistema arterial na TM inicia-se precocemente, e torna-se mais evidente com o avançar da idade, afetando a função cardíaca por aumento da pós-carga. Anormalidades no tecido elástico e camada adventícia dos vasos, seguidas por depósito de cálcio, são causadas pelo estado de hemólise crônica e pelo aumento do ferro plasmático lábil. A presença de fragmentos da membrana dos eritrócitos, hemoglobina livre e ferro livre promove intenso estresse oxidativo endotelial. Existem pelo menos três mecanismos responsáveis por tal efeito: 1) destruição de células vermelhas liberando arginase que reduz o nível de arginina e a suplementação endotelial; 2) transformação da oxihemoglobina em metahemoglobina após reação com o

óxido nítrico e este se converte em óxido nítrico inativo; e 3) inativação de enzimas celulares endoteliais pelo estresse oxidativo e redução da formação de óxido nítrico (Kato *et al.*, 2006).

O aumento do ferro pode causar também anormalidades endócrinas como o hipotireoidismo que, por sua vez, pode acarretar derrame pericárdico, disfunção ventricular, arritmias cardíacas e aumento da resistência vascular periférica. A sobrecarga de ferro no pâncreas pode ocasionar diabetes mellitus, e sabe-se que esta patologia tem forte impacto na função ventricular (Tsironi *et al.*, 2006).

Terapia da hemocromatose

A sobrecarga de ferro decorre principalmente das transfusões sanguíneas regulares, necessárias em pacientes com TM, e pela ausência de mecanismos efetivos para retirada do excesso de ferro corporal. Além disso, estes pacientes apresentam aumento na absorção intestinal de ferro.

As alterações cardíacas são as principais causas de morte nestes pacientes, constituindo cerca de 50 a 75% de todas as causas de óbito (Borgna-Pignatti *et al.*, 2006; Aessopos *et al.*, 2007). Os efeitos cardiovasculares do depósito de ferro no miocárdio são extensos e incluem disfunção endotelial, hipertrofia ventricular, aterosclerose, doença valvular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, arritmias, hipertensão arterial pulmonar e distúrbios do metabolismo lipídico (Manju *et al.*, 2008).

A terapia com quelantes para reduzir a sobrecarga de ferro nos talassêmicos regularmente transfundidos promove aumento da sobrevida e melhora na qualidade de vida. Os principais quelantes disponíveis são: deferoxamine (DF), deferiprone (L1) e deferasirox (Barton *et al.*, 2007). A

escolha apropriada da terapia com quelantes continua sendo um grande problema, principalmente em face de complicações cardíacas por excesso de ferro. Em metanálise realizada por Manju *et al.* (2008), na qual dados de 11 estudos foram incluídos, demonstrou-se que o DF continua sendo a droga de escolha para o tratamento da hemocromatose nesta população, e que o L1 deve ser utilizado quando o paciente não tolera o DF, ou na falta de aderência ao tratamento com DF. Um ensaio clínico, realizado por Tanner *et al.* (2007), demonstrou de forma consistente que na hemocromatose cardíaca, a terapia combinada de DF e L1 reduz significativamente a sobrecarga de ferro no coração, quando comparada com a monoterapia, apresentando ainda melhora adicional na função ventricular e endotelial. Além disso, Christoforidis *et al.* (2006) e Perifanis *et al.* (2007) concluíram que o DF é mais efetivo para corrigir a sobrecarga de ferro hepática, o L1 para a sobrecarga de ferro cardíaca e a terapia combinada apresenta os efeitos benéficos dos dois agentes, melhorando a aderência ao tratamento e diminuindo a toxicidade.

5.2. Dados do estudo

5.2.1. Características gerais dos indivíduos normais, anêmicos ferroprivos e talassêmicos

No presente estudo não observamos diferenças significativas entre os grupos quanto à idade, sexo, peso, altura, superfície corpórea, frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica, diastólica e média.

Nenhum dos indivíduos apresentava sinais ou sintomas clínicos de insuficiência cardíaca ou fazia uso de qualquer medicação, exceto quelantes para tratamento da sobrecarga de ferro.

Os estudos realizados até o momento, para avaliação da função cardíaca em portadores de TM, utilizaram apenas um grupo controle constituído por indivíduos normais, desconsiderando os efeitos da anemia sobre o coração. Sabe-se que a condição de anemia pode causar alterações cardiovasculares estruturais e/ou funcionais. As alterações morfológicas e hemodinâmicas mais freqüentemente encontradas são: aumento da frequência cardíaca, diminuição das pressões arteriais média e diastólica, dilatação do ventrículo esquerdo, aumento da pré-carga e do volume de ejeção, diminuição da pós-carga e da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, aumento do débito cardíaco (Bahl *et al.*, 1992; Hayashi *et al.*, 1999).

Em nosso estudo, os indivíduos do grupo talassemia apresentavam no momento do exame ecocardiográfico níveis de hemoglobina e hematócrito menores em relação aos do controle normal. Quando comparados com o grupo anemia, os portadores de TM apresentavam níveis maiores destas variáveis.

Observamos ainda que o nível de hemoglobina pré-transfusional no grupo talassemia, no dia da avaliação ecocardiográfica, não era significativamente diferente em relação ao grupo controle anemia.

Portanto, os dados do presente estudo sugerem que as alterações cardíacas encontradas no grupo talassemia, em relação aos grupos normal e anemia, são ocasionadas pela sobrecarga de ferro e não pela anemia.

5.2.2. Variáveis morfométricas cardíacas e hemodinâmicas

Em nosso estudo, o grupo talassemia apresentou, em relação ao controle normal, aumento na área do AE no corte apical 4 câmaras; o volume do AE e o índice de volume do AE foram significativamente maior no grupo com TM quando comparado aos dois grupos controle. Esses achados são sugestivos de aumento na pressão diastólica final do VE, refletindo, portanto, efeito cumulativo da alteração na pressão de enchimento do VE, muito provavelmente ocasionada pela sobrecarga de ferro no coração.

O aumento do AE ocorre em resposta a duas principais condições fisiopatológicas: sobrecarga de pressão e volume. A primeira ocorre em situações de estenose valvar mitral ou aumento da pressão de enchimento do VE secundário a disfunção sistólica e/ou diastólica. A sobrecarga de volume resulta de regurgitação valvar mitral, estados de alto débito cardíaco, *shunts* esquerda-direita ou fístula arteriovenosa. Existe significativa associação entre o remodelamento do AE e os índices de função diastólica obtidas pelo Doppler-ecocardiograma; portanto, o aumento do volume do AE reflete o efeito

cumulativo ao longo do tempo da alteração de pressão de enchimento do VE (Nagueh *et al.*, 2009).

Um importante estudo observacional com 6.657 indivíduos, sem história de fibrilação atrial ou doença valvar, mostrou que o índice de volume do AE ≥ 34 ml/m² é preditor independente de morte, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral isquêmico (Abhayaratna *et al.*, 2006). Li *et al.* (2008), estudando 62 pacientes com TM, demonstraram que a disfunção atrial esquerda, juntamente com o aumento do volume do AE, são 2,5 a 3,5 vezes mais sensíveis para identificar acúmulo de ferro cardíaco que a diminuição da fração de ejeção do VE.

Em relação às variáveis de dimensão, espessura, volume e índice de massa do VE, não foram observados diferenças significativas entre os grupos.

Verificamos, no ventrículo direito, aumento de sua dimensão no grupo talassemia ao ecocardiograma modo M, porém, o volume desta cavidade não se mostrou diferente entre os grupos. Sabemos que devido à forma geométrica desta cavidade, as medidas realizadas pelo ecocardiograma bidimensional para cálculo do volume são muito mais precisas que as medidas ao modo M.

Outro achado interessante é que a pressão de capilar pulmonar (PCP), estimada pela Doppler-ecocardiografia, foi maior no grupo com TM em relação aos dois grupos controle. Esse resultado reforça os achados já discutidos em relação ao átrio esquerdo. Portadores de disfunção ventricular esquerda apresentam aumento na pressão diastólica final do VE e na pressão atrial esquerda, com conseqüente aumento no volume do AE e da PCP. Várias técnicas não invasivas têm sido utilizadas na tentativa de estimar a PCP, porém, as que apresentam melhor correlação com estudo hemodinâmico invasivo são

aquelas que utilizam a avaliação pelo Doppler tecidual (Nagueh *et al.*, 1997; Marcelino *et al.*, 2006; Berni *et al.*, 2009; Nagueh *et al.*, 2009).

5.2.3. Índices de função sistólica do VE

Nas variáveis utilizadas em nosso estudo para avaliação da função sistólica do VE, observamos que a fração de ejeção do VE (FEVE), obtida pelo método Teichholz, e a fração de encurtamento do VE foram menores no grupo talassemia em relação ao controle anemia, porém, ainda dentro dos parâmetros normais segundo Lang *et al.* (2005). Sabe-se que o melhor método ecocardiográfico para o cálculo da FEVE é o de Simpson (Lang *et al.*, 2005), o qual não apresentou diferença entre os indivíduos da nossa amostra. Outro índice, a porcentagem de espessamento sistólico da parede posterior do VE, foi menor no grupo com TM em relação aos dois grupos controle, sugerindo a presença de algum grau de disfunção sistólica do VE.

Na função sistólica do VE, o encurtamento da fibra miocárdica é influenciado pela pré-carga, pós-carga e contratilidade. A contratilidade é uma propriedade intrínseca do músculo muito complexa, portanto, difícil de ser analisada pelos métodos não invasivos, daí a necessidade de vários índices indiretos para informações adicionais.

Davis *et al.* (2004) avaliaram o valor da monitorização seqüencial da FEVE no acompanhamento de pacientes com TM, mostrando que aqueles com FEVE reduzida e que aderiram à intensificação da terapia com quelantes apresentaram maior sobrevida em relação àqueles com FEVE reduzida e que não aderiram à terapia. O estudo realizado por Giakoumis *et al.* (2007),

avaliando a função sistólica do VE, através da comparação entre a fração de ejeção obtida pela Doppler-ecocardiografia e a ressonância magnética em 135 portadores de TM regularmente transfundidos, mostrou que os dois métodos são semelhantes na ausência de anormalidades regionais da contração do VE.

O Doppler tecidual é um método recentemente introduzido no estudo ecocardiográfico e permite identificar precocemente a disfunção sistólica, mesmo quando a FEVE ainda está preservada. A redução da velocidade sistólica de deslocamento do anel mitral (Sm) é considerada um sensível marcador de leve disfunção sistólica do VE, em indivíduos com FEVE ainda preservada (Yip *et al.*, 2002; Sanderson *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2007). Bruch *et al.* (2003) demonstraram que Sm <7,95 cm/s foi capaz de identificar indivíduos com insuficiência cardíaca e FEVE preservada, com sensibilidade e especificidade de 83%. Outros autores relatam que a velocidade de Sm ≥7,5 cm/s tem sensibilidade de 79% e especificidade de 88% em prever fração de ejeção global do VE preservada (Alam *et al.*, 2000; Sanderson *et al.*, 2004). Diversos autores demonstraram correlação entre o aumento do BNP (peptídeo natriurético) e diminuição da onda Sm em indivíduos com FEVE preservada, achados compatíveis com disfunção sistólica do VE (Yu *et al.*, 2007; Akpınar *et al.*, 2007; Baur 2008). Os indivíduos do nosso estudo não apresentaram alterações nesta variável.

Tei *et al.* (1997) propuseram um índice para avaliar o desempenho miocárdico durante a fase ativa do ciclo cardíaco, analisando a razão entre os intervalos isovolumétricos e o tempo de ejeção, como indicador de eficiência global do miocárdio. Estudos de literatura mostram que, por este índice, pacientes com TM apresentam comprometimento do desempenho miocárdico

ventricular direito e esquerdo, mesmo com a FEVE preservada e sem alterações nos índices de função diastólica avaliada pelo Dopplerecocardiograma convencional (Moysakis *et al.*, 2005; Uçar *et al.*, 2009). No entanto, no nosso estudo não observamos este comprometimento; os indivíduos do grupo com TM apresentaram índice de Tei do VE menor quando comparados com os do grupo normal, porém, com valores ainda dentro da normalidade.

5.2.4. Índices de função diastólica do VE

Em nosso estudo, as variáveis ecocardiográficas obtidas pelo Doppler convencional associado ao Doppler tissular, mostraram alterações compatíveis com disfunção diastólica no grupo talassemia em relação aos dois grupos controle. As principais variáveis alteradas foram: 1) aumento na velocidade da onda E mitral, Em lateral, Am lateral e média E/Em no grupo com TM em relação ao normal; 2) aumento na razão E/A no grupo talassemia com diferença significativa em relação ao grupo anemia e não significativa quando comparado com os indivíduos do grupo normal ($p=0,087$); 3) aumento na duração da onda A mitral e no tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), apenas em relação aos anêmicos ferroprivos; e 4) aumento na duração do fluxo reverso da sístole atrial para a veia pulmonar (Ard) e na razão E/Em mitral septal, com diferença significativa em relação aos dois grupos controle.

As propriedades intrínsecas do miocárdio, contratilidade e relaxamento, são processos que ocorrem com consumo de energia e, portanto, em situações

de disfunção miocárdica podem ser observados prolongamento nos intervalos de contração e relaxamento isovolumétricos.

No coração, o ferro pode acometer todas as estruturas, incluindo os músculos papilares, sistema de condução e pericárdio. A região epicárdica na parede livre do VE é a mais acometida. A avaliação histológica em indivíduos com sobrecarga de ferro tem demonstrado hipertrofia dos miócitos, com depósito de ferro no citoplasma e nos macrófagos. Além disso, foi demonstrada rotura de miócitos com diminuição de miofibras, presença de núcleos densos e grânulos citoplasmáticos contendo ferro (Aessopos *et al.*, 2008). Essas alterações são comumente encontradas em indivíduos com acentuada sobrecarga de ferro e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Sabe-se que, na maioria das vezes, o comprometimento diastólico aparece previamente ao sistólico na evolução natural da disfunção ventricular, portanto, a disfunção diastólica secundária a sobrecarga de ferro pode ser explicada pela fase inicial das alterações estruturais no coração descritas acima.

O período diastólico é dividido em quatro fases: relaxamento isovolumétrico, enchimento ventricular rápido, diástase e contração atrial (Nagueh *et al.*, 2009). A função diastólica do VE pode ser avaliada pela Doppler-ecocardiografia, em que se utiliza a medida do TRIV, a curva de velocidade do fluxo diastólico mitral, o fluxo nas veias pulmonares e mais recentemente o Doppler tecidual.

Em situações de comprometimento do relaxamento, o VE tem dificuldade de receber o sangue vindo do AE, prejudicando, assim, a fase inicial do enchimento ventricular. Nessa situação, existe menor gradiente AE-VE, com diminuição na velocidade de fluxo diastólico inicial, e ocorre redução na

amplitude da onda E. Em decorrência do menor volume deslocado na fase de enchimento rápido, ocorre manutenção do gradiente AE-VE por mais tempo, o que aumenta o tempo de desaceleração da onda E (TDE). Além disso, há aumento no volume a ser deslocado pela contração atrial, com aumento na amplitude da onda A, diminuindo assim, a razão entre as ondas E/A. Numa situação posterior, à medida que a alteração no relaxamento progride, ocorre aumento na pressão diastólica final do VE e na pressão do AE que, conseqüentemente, abre a valva mitral mais precocemente, encurtando o TRIV para um valor normal. Na seqüência, com maior progressão da doença cardíaca, chega-se à situação em que o gradiente de pressão AE-VE aumenta, ocorrendo um encurtamento adicional do TRIV, elevação na velocidade do fluxo na fase de enchimento rápido (onda E) com encurtamento do TDE. Nesse momento, ocorre rápido equilíbrio no gradiente pressórico e abrupta diminuição do fluxo. A diminuição do fluxo, na fase tardia da diástole, é atribuída às pressões elevadas do VE, à função atrial reduzida, ou a ambas, o que ocasiona diminuição na amplitude da onda A e aumento na razão E/A (Khoury *et al.*, 2004; Quinones 2005; Whalley *et al.*, 2005; Nagueh *et al.*, 2009).

Quando avaliamos o fluxo nas veias pulmonares, a principal variável para o estudo da função diastólica é a duração do fluxo reverso decorrente da sístole atrial para a veia pulmonar (Ard). Em situações em que ocorre aumento da pressão diastólica final do VE, observamos aumento na velocidade e/ou na duração desta onda.

Mais recentemente, o estudo ecocardiográfico com Doppler tecidual tem permitido a avaliação das velocidades de deslocamento sistólico e diastólico do anel valvar mitral e tricúspide. Incluem as velocidades sistólica mitral (Sm) e

tricúspide (St); diastólica precoce mitral (Em) e tricúspide (Et); e diastólica tardia mitral (Am) e tricúspide (At). A velocidade Em tem relação direta com a função diastólica do VE e, segundo Lester *et al.* (2008), valores de Em acima de 10 cm/s são considerados normais. Outra publicação recente classifica o padrão de normalidade desta velocidade de acordo com a idade, levando em consideração que ela diminui com o envelhecimento, sendo que em indivíduos com mais de 60 anos o valor considerado normal de Em é $10,4 \pm 2,1$ cm/s, e de $14,9 \pm 2,4$ cm/s na faixa etária de 16-20 anos (Nagueh *et al.*, 2009).

Uma vez adquirido o fluxo mitral e a velocidade de deslocamento anular mitral, é possível realizar o cálculo da razão E/Em (enchimento rápido do VE / velocidade diastólica precoce do anel mitral). Usualmente associam-se com pressão de enchimento normal do VE valores de E/Em menor que 8, e elevada quando E/Em for maior que 15 (Ommen *et al.*, 2000).

Alguns estudos foram realizados na tentativa de demonstrar se a Doppler-ecocardiografia seria capaz de identificar disfunção miocárdica secundária a sobrecarga de ferro, principalmente em portadores de TM assintomáticos com FEVE preservada. No entanto, ainda não se conseguiu definir os parâmetros ideais. Spirito *et al.* (1990) identificaram alterações precoces através do Doppler pulsátil como aumento da onda E, diminuição do TDE e aumento da razão E/A, compatíveis com disfunção diastólica do tipo restritivo. Por outro lado, Gharzuddine *et al.* (2002) encontraram apenas prolongamento do TRIV. Outro estudo, que acompanhou a evolução de portadores de TM durante dez anos, observou que aqueles que evoluíram com disfunção sistólica do VE apresentavam no exame ecocardiográfico inicial a razão E/A diminuída (Aessopos *et al.*, 2007).

A avaliação da função miocárdica pelas técnicas Doppler tecidual e *strain*, em pacientes assintomáticos com sobrecarga de ferro no miocárdio demonstrada pela ressonância magnética (T2*) e função sistólica preservada, foi capaz de identificar precocemente dano miocárdico, através da diminuição da velocidade e anormalidades regionais de mobilidade das paredes ventriculares (Vogel *et al.*, 2003; Hamdy, 2007). Um elegante estudo, comparando os níveis de ferritina com os achados do Doppler tecidual, evidenciou que aqueles com ferritina <2.500 ng/ml não apresentavam disfunção diastólica, mas, por outro lado, os com ferritina >5.000 ng/ml estavam todos com os índices de função diastólica alterados (Silvilairat *et al.*, 2008). Em nosso estudo, não conseguimos diferenciar os indivíduos com disfunção diastólica pela Doppler-ecocardiografia em relação ao nível de ferritina.

5.2.5. Índices de função sistólica e diastólica do VD

Os dados do nosso estudo não mostraram alterações significativas na avaliação das câmaras direitas nas seguintes variáveis: índice de Tei do VD, excursão sistólica do anel valvar tricuspídeo (EST), índices de função diastólica como Et e At, e pressão sistólica da artéria pulmonar. Apenas a FEVD obtida pelo método área-comprimento foi menor no grupo com TM em relação ao grupo controle de anêmicos ferroprivos, porém, ainda dentro dos parâmetros normais. A velocidade de deslocamento do anel valvar tricuspídeo (St), obtida pelo Doppler tecidual, foi maior no grupo com TM em relação ao controle normal, dado não concordante com os já existentes na literatura. Portanto, não conseguimos demonstrar o comprometimento desta cavidade secundária a

sobrecarga de ferro.

Vários estudos com Doppler-ecocardiografia têm mostrado resultados contraditórios na avaliação do padrão de enchimento do VE em portadores de TM. Assim, para melhor entendimento da repercussão cardíaca da TM, alguns autores procuraram então estudar as características de enchimento ventricular direita (VD). Uma pesquisa realizada por Halais *et al.* (2001) observou em 79 pacientes com TM, sem sinais de insuficiência cardíaca e com FEVE preservada, que a presença de desaceleração rápida tricuspídea é um importante marcador prognóstico quanto à evolução para futura disfunção ventricular. Outro grupo, nesta mesma linha de pesquisa, concluiu que portadores de TM apresentam disfunção diastólica do VD, principalmente quando relacionada a maiores níveis de ferritina sérica. Além disso, relataram também que é freqüente a presença de hipertensão arterial pulmonar nesta população (Hamyd *et al.*, 2007). Recente estudo realizado por Efthimiadis *et al.* (2008) demonstrou, em 15 anos de seguimento, que a sobrevida é de apenas 34% na presença de padrão restritivo de enchimento do VD; na ausência deste padrão a sobrevida aumenta para 82%. A presença de depósito de ferro no coração não acarreta alteração no relaxamento, mas pode causar diretamente aumento da rigidez miocárdica, enquanto a FE permanece preservada.

Nos portadores de insuficiência cardíaca sintomática, a velocidade sistólica anular do anel tricuspídeo (St) $<11,5$ cm/s prediz disfunção ventricular direita (FEVD $<45\%$) com sensibilidade de 90% e especificidade de 85%. Esta variável representa um preditor independente de sobrevida e sobrevida livre de eventos nos pacientes com ICC sintomática (Meluzin *et al.*, 2001; Meluzin *et al.*, 2003).

6. Conclusão

Em pacientes com talassemia major sem insuficiência cardíaca, submetidos a transfusões sanguíneas freqüentes, a ecocardiografia com Doppler convencional e tissular permite identificar alterações nos índices de função diastólica do ventrículo esquerdo.

7. Referências Bibliográficas

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;47:2357-63.

Abrasta.org.br [homepage on the Internet]. Associação Brasileira de Talassemia. Disponível em: <http://www.abrasta.org.br>. Acessado em 18/10/2009.

Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Joussef J, *et al.* Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol* 2004;73:359-66.

Aessopos A, Deftereos S, Tsironi M, Karabatsos F, Yousef J, Fragodimitri C, *et al.* Predictive echo-Doppler indices of left ventricular impairment in β -thalassemia patients. *Ann Hematol* 2007;86:429-34.

Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today – prediction, prevention and management. *Eur J Haematol* 2008;80:93-106.

Akpinar O, Acarturk E, Kanadasi M, Unsad C, Baslamisle F. Tissue Doppler imaging and NT-proBNP levels show the early impairment of ventricular function in patients with β -thalassaemia major. *Acta Cardiol* 2007;62:225-31.

Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343-52.

Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, *et al.* Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.

Anderson LJ, Westwood M, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol* 2006;115:106-8.

Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, Agaewal E, 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;124:1516-23.

Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:2306-12.

Barosi G, Arbustini E, Gavazzi A, Grasso M, Pucci A. Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients. *Eur J Haematol* 1989;42:382-8.

Barton JC. Chelation therapy for iron overload. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:74-82.

Baur LHB. Optimal screening of heart failure patients: tissue Doppler imaging or plasma NTpro BNP measurement? *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:409-10.

Berdoukas V, Modell B. Transfusion-dependent thalassaemia: a new era. *Med J Aust* 2008;188:68-9.

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;64:213-8.

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 thalassaemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.

Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Echocardiogr* 2003;16:1031-6.

Brili SV, Tzonou AI, Castelanos SS, Aggeli CJ, Tentolouris CA, Pitsavos CE, *et al.* The effect of iron overload in the heart of patients with beta-thalassemia. *Clin Cardiol* 1997;20:541-6.

Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I, Tsitourides I, Karyda S, Athanassiou M. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with β -thalassaemia major: comparison between different chelation regimes. *Eur J Haematol* 2006;78:52-7.

Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, *et al.* Guideline recommendation for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med* 2008;9:515-25.

Cohen-Solal A. Diastolic heart failure: myth or reality? *Eur J Heart Fail* 2002; 4:395-400.

Davis BA, O'Sullivan C, Jarrit PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004;104:263-9.

Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.

Duke M, Abelmann WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* 1969;39:503-15.

Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Hassapopoulou HP, Karvounis HI, Tsikaderis DD, Styliadis IH, *et al.* Prognostic significance of right ventricular diastolic function in thalassaemia major. *Swiss Med Wkly* 2008;138:52-4.

Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with beta-thalassemia. *Med Sci Monit* 2003;9:RA19-22.

Franceschi L, Shalev O, Piga A, Collell M, Olivieri O, Corrocher R, *et al.* Deferiprone therapy in homozygous human beta-thalassemia removes erythrocyte membrane free iron and reduces KCl cotransport activit. *J Lab Clin Med* 1999;133:64-9.

Garcia MJ. Left ventricular filling. *Heart Fail Clin* 2008;47-56.

Gharzddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, Bitar FF, Koussa SF, Moukarbel GV, *et al.* Doppler characterization of left ventricular diastolic function in beta thalassaemia major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:47-51.

Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD Jr, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:9-16.

Giakoumis A, Berdoukas V, Gotsis E, Aessopos A. Comparison of echocardiographic (US) volumetry with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in transfusion dependent thalassemia major (TM). *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:24.

Giardina PJ, Hilgartner MW. Update on thalassemia. *Pediatr Rev* 1992;13:55-62.

Gimenes VML. Cardiomiopatas restritivas e infiltrativas. In: Nobre F, Serrano CV Jr, editores. *Tratado de Cardiologia Socesp*. Barueri-SP: Editora Manole Ltda; 2009. p. 1208-21.

Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.

Guimarães FV Filho. Avaliação da função ventricular esquerda de crianças e adolescentes, tratados com derivados da antraciclina, por meio da ecocardiografia Doppler na situação basal e após esforço físico. [Tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, 2002.

Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, Alexopoulos D, Sitafidis G, Kourakli A, *et al.* Right ventricular diastolic function in β -thalassemia major: Echocardiography and clinical correlates. *Am Heart J* 2001;141:428-34.

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;8:102-9.

Hamdy AM, El-Abdin MYZ, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassemia: Relation to serum ferritin level. *Echocardiography* 2007;24:795-801.

Hauser SC. Hemochromatosis and the heart. *Heart Dis Stroke* 1993;2:487-91.

Hayashi R, Ogawa S, Watanabe Z, Yamamoto M. Cardiovascular function before and after iron therapy by echocardiography in patients with iron deficiency anemia. *Pediatr Int* 1999;41:13-7.

Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: A primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:776-92.

Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vasc Med* 1999;4:93-9.

Jabbar DA, Davison G, Muslin AJ. Getting the iron out: preventing and treating heart failure in transfusion-dependent thalassemia. *Cleve Clin J Med* 2007;74:807-16.

Kato GJ, McGowan V, Machado RF. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006;107:2279-85.

Khimji PL, Milles AA. Microbial iron-chelators and their action on klebsiella infections in the skin of guinea-pigs. *Br J Exp Pathol* 1978;59:137-47.

Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.

Kremastinos DT, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodraka ES, Chaidaroglou AS, Kapsali ED. NT-pro BNP levels and diastolic dysfunction in β -thalassaemia major patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:531-6.

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;18:1440-63.

Lau KC, Li AMC, Hui PW, Yeung CY. Left ventricular function in β thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1989;64:1046-51.

Lesic B, Foulon J, Carniel E. Comparison of the effects of deferiprone versus desferrioxamine on growth and virulence of yersinia enterocolitica. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1741-5.

Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:679-89.

Leung DY, Boyd A, Arnold A, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J* 2008;156:1056-64.

Li W, Coates T, Wood JC. Atrial dysfunction as a marker of iron cardiotoxicity in thalassemia major. *Haematologica* 2008;93:311-2.

Magri D, Sciomer S, Fedele F, Gualdi G, Casciani E, Pugliese P, *et al.* Early impairment of myocardial function in young patients with β -thalassemia major. *Eur J Haematol* 2008;80:515-22.

Mamtani M, Kulkarni H. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systemic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2008;141:882-90.

Marcelino P, Lopes MG. Determinação não invasiva da pressão de encravamento da artéria pulmonar por ecocardiografia. *Acta Med Port* 2006;19:413-20.

Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, *et al.* Diastolic heart failure. Evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115:888-95.

Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Pinheiro LAF, Romeo LJM Filho, Pareto RC Junior. Estudo ecodopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol* 1999;6:463-8.

Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L, Tsiapras D, Paraskevaïdis I, Karavolias G, *et al.* A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patient with β -thalassemia major. *Eur J Haematol* 2005;75:241-7.

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 intermédia and b-thalassemia major. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:849-54.

Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, *et al.* Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic finction. *Eur Heart J* 2001;22:340-8.

Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejci J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:262-71.

Mirvis DM, Goldberger AL. Eletrocardiography. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2008. p. 149-93.

Mônaco CG, Gil MA, Ferreira LDC, Silva CES, Peixoto LB, Ortiz J. O ventrículo esquecido. Como avaliar a função ventricular direita ao ecocardiograma. Rev Bras Ecocardiogr 2001;3:29-39.

Moysakis I, Tzanetea R, Tsaftaridis P, Rombos I, Papadopoulos DP, Kalotychou V. Systolic and diastolic function in middle aged patients with sickle β thalassaemia. An echocardiographic study. Postgrad Med J 2005;81:711-4.

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;30:1527-33.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth AO, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009;107-30.

Olivieri NF. The beta-thalasseмии. N Engl J Med 1999;341:99-109.

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, *et al.* Clinical utility of Doppler ecocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788-94.

Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Liu PP, Backx PH. Role of L-type Ca²⁺ channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *J Mol Med* 2006;84:349-64.

Palombini DV, Manfroi W. Avaliação hemodinâmica ecocardiográfica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. *Rev Bras Ecocardiogr* 2002;1:67-73.

Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003;89 suppl III:iii9-17.

Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:373-8.

Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;9:3738-44.

Perifanis V, Christoforidis A, Vlachaki E, Tsatra I, Spanos G, Athanassiou M. Comparison of effects of different long-term iron-chelation regimens on myocardial and hepatic iron concentrations assessed with T2* magnetic resonance imaging in patients with β -thalassemia major. *Int J Hematol* 2007;86:385-9.

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;88:489-96.

Quinones MA. Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:340-55.

Sakha K, Samadi M, Rezamand A. Cardiac involvement of major thalassaemia and evaluation of total serum creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme and cardiac troponin I in these patients. *Pak J Biol Sci* 2008;11:1059-62.

Sanderson EJ. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007;93:155-8.

Sanderson JE, Wang M, Yu CM. Tissue doppler imaging for predicting outcome in patients with cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:458-63.

Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:445-8.

Shalev O, Repka T, Goldfard A, Grinberg L, Abrahamov A, Olivieri NF, *et al.* Deferiprone (L1) chelates pathologic iron deposits from membranes of intact thalassemic and sickle red blood cells both in vitro and in vivo. *Blood* 1995;86:2008-13.

Shulman LN, Braunwald E, Rosenthal DS. Hematological-oncological disorders and heart disease. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company; 1997. p. 1790-2.

Silvilairat S, Sittwangkul R, Pongprot Y, Charoenkwan P, Phornphutkul C. Tissue doppler echocardiography reliably reflects severity of iron overload in pediatric patients. *Eur J Ecocardiogr* 2008;9:368-72.

Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990;82:88-94.

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-84.

Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-78.

Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.

Thohan V. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:238-49.

Tsironi M, Korovesis K, Farmakis D, Deftereos S, Asseopos A. Hypocalcemic heart failure in thalassemic patients. *Int J Hematol* 2006;83:314-7.

Tsutsui JM, Dourado PMM, Elhendy A, Falcão SNRS, Goes RM, Chagas ACP, *et al.* Prognostic value of left atrial volume in patients who underwent dobutamine stress echocardiography for known or suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;156:1110-6.

Uçar T, Ileri T, Atalay S, Uysal Z, Tutar E, Ertem M. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:379-86.

Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972;83:415-26.

Vecchio C, Derchi G. Management of cardiac complications in patients with thalassemia major. *Semin Hematol* 1995;32:288-96.

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;24:113-9.

Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia a global public health problem. *Nat Med* 1996;2:847-9.

Westwood M, Anderson LJ, Pennell DJ. Treatment of cardiac iron overload in thalassemia major. *Haematologica* 2003;88:481-2.

Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, Markissia K, *et al.* Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21:531-8.

Westwood MA, Wonke B, Maceira AM, Maceira AM, Prescott E, Wonke B, *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;22:229-33.

Whalley GA, Walsh HJ, Gamble GD, Doughty RN. Comparison of different methods for detection of diastolic filling abnormalities. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:710-7.

Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Duessel MO, Aguilar M, Nelson MD. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:386-95.

Wu KH, Chang JS, Su BH, Peng CT. Tricuspid regurgitation in patients with β -thalassemia major. *Ann Hematol* 2004;83:779-83.

Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JWH, 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;87:121-5.

Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903-14.

Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.

Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, *et al.* Heart failure with normal ejection fraction. Is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001;104:779-82.

8. Anexos

Anexo1



Famema

FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA
Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres
Humanos

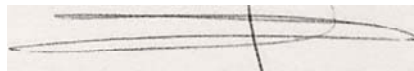
Marília, 26 de Setembro de 2006

Ilmo^(a) Sr.^(a)
Dr. Alexandre Rodrigues
Marília/SP

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Marília, recebeu o protocolo de estudo nº 357/06, intitulado: "Avaliação da Acurácia da Ecodopplercardiografia na Identificação Precoce da Sobrecarga de Ferro Cardíaco em Pacientes com Talassemia Major em Regime de Hipertransfusão", foi considerado **APROVADO** em Reunião Ordinária - 25/09/2006, de acordo com a Resolução 196/96 e suas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, podendo ser iniciado.

Sendo só para o momento, reiteramos protestos de consideração e apreço.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Rubens Augusto Brazil Silvado
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Envolvendo Seres Humanos

Av. Monte Carmelo, 800 - Marília - SP - CEP: 17519-030

Fone: (014) 421 1827 - Email: dirpos@famema.br

Anexo 2**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA ECODOPPLERCARDIOGRAFIA NA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA SOBRECARGA DE FERRO CARDÍACO EM PACIENTES COM TALASSEMIA MAJOR EM REGIME DE HIPERTRANSFUSÃO****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

O objetivo deste estudo é de avaliar pacientes com beta talassemia em regime de hipertransfusão, na tentativa de identificar precocemente sinais de acúmulo de ferro no coração através do ecodopplercardiograma, ajudando assim, a um programa adequado de tratamento e acompanhamento, melhorando em muito na qualidade de vida e sobrevida destas pessoas.

Concordo em participar do projeto de pesquisa acima entitulado.

Conheço as razões pelas quais o estudo está sendo realizado e o que devo fazer, tendo recebido as respostas para as perguntas que fiz ao médico que conduz o estudo. Fui informado de que os exames a serem realizados são isentos de riscos, e os meus registros médicos serão tratados de forma confidencial. Nada sobre minha pessoa e doença será de conhecimento público.

Os resultados serão comunicados ao meu médico, com eles concordo e dou permissão para que o médico do estudo possa publica-los.

Tenho a liberdade de participar ou não do estudo e de retirar-se a qualquer momento e sem que isso implique no atendimento atual e futuro na Instituição.

Receberei uma cópia assinada deste Consentimento de Causa.

Este estudo foi revisado e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e está de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque que regulamenta a pesquisa médica em seres humanos.

Nome do paciente

Assinatura do paciente ou responsável

Nome do médico responsável

Assinatura do médico responsável

Local e data

Médico Pesquisador: Dr Alexandre Rodrigues. CRM: 82770.
Av.Vicente Ferreira, 780, Marília,SP. Tel:(14)34025252 ou celular (14)97616454 ou
email: alexcass@icm.com.br

Anexo 3



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
 CÂMPUS DE BOTUCATU
 FACULDADE DE MEDICINA
 Seção de Pós-Graduação

Fis.
 Proc.
 Rub.

BOTUCATU, SP - RUBIÃO JÚNIOR - CEP 18618-970 - PABX (0xx14) 3811-6022

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa **“Avaliação da Acurácia da Ecodopplercardiografia na Identificação Precoce da Sobrecarga de Ferro Cardíaco em Pacientes com Talassemia Major em Regime de Hipertransusão”,** aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Marília, em 25/09/2006, teve seu título alterado para **“Estudo Dopplerecocardiógráfico de Pacientes com Talassemia Major em Regime de Hipertransusão Sanguínea”,** sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do Comitê de Ética.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Botucatu, 27/10/2009

Nome/Assinatura da aluno: Alexandre Rodrigues..... 

Nome/Assinatura do orientador: Prof. Dr. Katashi Okoshi..... 

Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica


 Prof. Dr. Valdeir Fagundes de Queiróz
 Vice-Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
 Envolvendo Seres Humanos
 Faculdade de Medicina de Marília / FAMEMA
 29/10/09

Anexo 4

AVALIAÇÃO CLÍNICA:

NOME:

Data Nascimento:

Data consulta:

Queixas, Sintomas:

Diagnósticos:

Diagnóstico da Talassemia:

Histórico de transfusões:

Histórico de quelação:

PA:

FC:

Peso:

Altura:

Sup.Corpórea:

Ausculta Cardíaca:

Ausculta Pulmonar:

Abdome:

Sinais de ICC:

Anexo 5

EXAMES LABORATORIAIS. Data:

Eritrograma:	Hb:	Ht:	Leuc:
Ferritina Sérica:		Transferrina:	
Saturação de Transferrina:			
Uréia:	Creatinina:	Na:	K:
TGO:	TGP:	Gama GT:	
TAP:	INR:	TTPA:	

ELETROCARDIOGRAMA. Data:

Anexo 6**DOPPLER ECOCARDIOGRAFIA**

NOME:		DATA:	
-------	--	-------	--

IDADE:	PESO:	ALTURA:
--------	-------	---------

SUP.CORP:	PA:	FC:
-----------	-----	-----

Bidimensional	VSVE:	Vol. VEd 4C	Vol. VÊS 4C	Vol VEd 2C Vol VEs 2C
	Área AE 4C	Diâmetro AE 4C	Área AE 2C	Diâmetro AE 2C
	VSVD:	Diâmetro VCI	Vol VDd Comp VDd	Vol VDs Comp VDs

Modo M	VEd	Septo (d)	Parede (d)	AE diast:
	VEs	Septo (s)	Parede (s)	AE sistol:
	AO:	VD diast:	S-ATd	S-ATs

Doppler	E mitral	A mitral	Duração A mitral	DE:
	TRIV:	TEJ. VE	Mitral- Mitral	Integral VSVE
	Velocid. pico AO	TEJ. VD:	Tricusp.- Tricusp.	Integral VSVD
	Pico IT:	Pico IP:	Final IP:	TAC pulmonar
	TEJ pulmonar	A veia pulm (Ar)		

Doppler Tecdual	Mitral septal	onda Sm:	Pico Em	Pico Am
	Mitral lateral	onda Sm:	Pico Em	Pico Am
	Mitral anterior	onda Sm:	Pico Em	Pico Am
	Mitral posterior	onda Sm:	Pico Em	Pico Am
	Tricuspide	onda St:	Pico Et	Pico At

Variáveis Calculadas	FE VE:	Delta D VE	FE VE Simpson	Indice Massa VE
	% espes. sist. VE	Volume sist. VE	VcFc:	Indice Cardíaco
	Débito Cardíaco	Indice sist. VE	IRVS:	Dp/Dt:
	Indice Perf. VE	Indice Perf. VD	FE VE pelo IP:	FE VD dop.tecid.
	Volume AE	PAE:	PCP:	PAD:
	PSAP:	PMAP:	E/A mitral	E/Em mitral
	Excursão VT	FE VD Simpson		

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)