

Artigo de Revisão

Avaliação da Função Diastólica em Portadores de Talassemia Major*Diastolic Function in Patients with Thalassemia Major*Alexandre Rodrigues¹, Fábio V. Guimarães Filho¹, João Carlos.F. Braga¹, Cássia Spínola C. Rodrigues², Marina Politi Okoshi³, Katashi Okoshi³**RESUMO**

Portadores de talassemia major (TM) permanecem assintomáticos e com funções ventriculares preservadas por longo tempo, porém, duas condições básicas podem ser responsáveis pelo comprometimento da função cardíaca nesses indivíduos, a anemia e a hemocromatose. Recentes avanços na ecocardiografia possibilitaram a utilização dessa técnica para a identificação precoce de disfunção ventricular secundária à hemocromatose. Além disso, esse exame constitui instrumento valioso para o acompanhamento evolutivo de pacientes, permitindo comparações de variáveis estruturais e funcionais cardíacas em diferentes momentos.

Descritores: Ecocardiografia Doppler, Hemocromatose, Talassemia, Remodelação Ventricular.

SUMMARY

Patients with thalassemia major remain asymptomatic and with preserved ventricular function for a long period of time. However, two basic conditions can be responsible for the commitment of cardiac function in these patients, anemia and hemochromatosis. Recent advances in echocardiography have allowed early identification of ventricular dysfunction caused by hemochromatosis. Moreover, this is an important tool for serial evaluation of these patients, allowing comparisons of structural and cardiac function in different moments.

Descriptors: Echocardiography, Doppler; Hemochromatosis; Thalassemia; Ventricular Remodeling.

Talassemia major (TM), também conhecida como anemia mediterrânea, é considerada a mais comum de todas as desordens de um único gene. A condição de homozigose para o gene beta é que, usualmente, causa sinais e sintomas clínicos relevantes. Portadores de TM apresentam estado de hemólise crônica, aumento de ferro pela absorção intestinal e necessidade de transfusões sanguíneas frequentes, acarretando sobrecarga de ferro em órgãos e tecidos como o coração, fígado, glândulas e pele. A hemocromatose faz parte do grupo de doenças de depósito e caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de ferro nos tecidos, sendo o comprometimento do

coração a principal causa de morte em portadores de TM regularmente transfundidos. Portanto, duas condições básicas podem ser responsáveis pelo comprometimento da função cardíaca em portadores de TM: a anemia e a hemocromatose.

Para manutenção da oxigenação tecidual adequada 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 devido à circulação hiperdinâmica, na tentativa de compensar a redução da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Portanto, mes-

Instituição

Faculdade de Medicina de Marília - SP

Correspondência

Alexandre Rodrigues
Avenida Vicente Ferreira, 780.
17515-000 Marília-SP
Telefone: 14-3402-5252
alex@icm.com.br

Recebido em: 28/04/2010 - Aceito em: 28/04/2010

1- Professor Assistente Doutor da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Marília-SP

2. Médica Cardiologista da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Marília- SP

3. Professor Assistente Doutor da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Botucatu-SP

mo em regime regular de transfusão sanguínea, a persistência de graus variados de anemia pode levar a alterações cardiovasculares estruturais e/ou funcionais. Essas alterações variam segundo a natureza, intensidade e tempo de evolução da anemia, estado morfofuncional prévio do sistema cardiovascular, idade do paciente e associação com outras afecções em diferentes órgãos e sistemas^{1,2}.

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 a 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 transporte³.

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. As principais doenças causadas por lesões celulares, mediadas por ferro, são a cardiomiopatia por sobrecarga de ferro, cardiomiopatia associada à ataxia de Friedreich, endocrinopatias, doenças ósseas, injúria de isquemia-reperfusão miocárdica, aterosclerose e doenças neurodegenerativas^{3,4}. No coração, inicialmente ocorre deficiência funcional nas cadeias respiratórias mitocondriais; posteriormente, observa-se fibrose miocárdica. Lentamente, ocorre o desenvolvimento de insuficiência cardíaca devido à redução da contratilidade miocárdica e comprometimento das propriedades diastólicas.

Pacientes com TM permanecem assintomáticos e com função global ventricular esquerda preservada por longo período de tempo. A identificação precoce de disfunção ventricular, antes do aparecimento de sintomas, pode mudar o prognóstico desses pacientes porque reforça a necessidade de otimização da terapia com quelantes, drogas que aliviam a sobrecarga de ferro do organismo.

A ressonância magnética (RM) com a técnica

T2* é considerada método padrão ouro para identificação de hemocromatose, de forma concomitante, em diferentes órgãos; porém, trata-se de exame caro e pouco disponível na maioria dos centros médicos, mesmo em países desenvolvidos^{5,6}. Portanto, vários estudos têm sido realizados para avaliar se a Doppler ecocardiografia pode ser útil nessa população.

Por muitos anos, a presença de dilatação do coração ou de diminuição da contratilidade miocárdica, para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC), foi considerada mandatária. Nas últimas duas décadas, vários estudos demonstraram que nem sempre isso é verdadeiro; mais da metade dos portadores de IC apresentam fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada. Portanto, nessa situação, alterações na função diastólica ventricular são responsáveis pelo surgimento de sinais e sintomas de IC.

Sabe-se que várias propriedades passivas e ativas das fibras miocárdicas, juntamente com propriedades físicas e geométricas da cavidade ventricular, participam do processo de enchimento ventricular por meio de três funções primárias: relaxamento miocárdico, complacência ventricular e função atrial esquerda. A disfunção diastólica ocorre na presença de alterações em uma ou mais dessas funções.

O estudo Dopplerecardiográfico vem exercendo papel fundamental na avaliação da função ventricular diastólica, principalmente, após o advento do Doppler tecidual. Segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷, devem-se utilizar vários parâmetros para identificar e classificar a disfunção ventricular diastólica; entre eles merecem destaque: padrão de enchimento ventricular e fluxo pelas veias pulmonares, obtidos pelo Doppler pulsátil; volume do átrio esquerdo; análise do fluxo em cores pelo modo M e velocidade de deslocamento anular por Doppler tecidual.

Alguns estudos foram realizados para avaliar se a Dopplerecardiografia, ainda sem a técnica tecidual, seria capaz de identificar disfunção miocárdica secundária à sobrecarga de ferro, principalmente em portadores de TM assintomáticos com FEVE preservada. Spirito et al⁸ identificaram alterações precoces do VE por Doppler pulsátil como aumento da onda E, diminuição do tempo de desaceleração da onda E (TDE) e aumento da razão E/A, compa-

tíveis com a disfunção diastólica do tipo restritiva. Por outro lado, Gharzuddine et al⁹ encontraram apenas prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

Outro estudo, que acompanhou a evolução de portadores de TM, durante dez anos, observou que os pacientes, que evoluíram com disfunção sistólica do VE, apresentavam no exame ecocardiográfico inicial razão E/A mitral diminuída¹⁰.

Após advento do Doppler tecidual, outros estudos foram realizados na tentativa de identificar, precocemente, disfunção ventricular nesses indivíduos. Em 2003, Vogel et al¹¹ avaliaram 52 pacientes com TM e FEVE preservada e observaram diminuição das velocidades sistólica e diastólica, em ambos os ventrículos, indicando a presença de disfunção ventricular, em relação ao grupo controle. Outro estudo demonstrou que portadores de TM e FEVE preservada, com níveis de ferritina sérica superiores a 5000ng/ml, apresentavam alterações compatíveis com disfunção diastólica, como aumento na duração do fluxo reverso em veias pulmonares, diminuição no TDE e aumento na razão E/E' mitral¹².

Em pacientes assintomáticos, com sobrecarga de ferro no miocárdio demonstrada pela RM (T2*) e função sistólica ventricular preservada, as técnicas Doppler tecidual e *strain* permitiram identificar, precocemente, disfunção miocárdica pelo achado de diminuição da velocidade e anormalidades regionais de mobilidade das paredes ventriculares¹³.

Em nossa instituição, avaliamos as funções sistólica e diastólica por Dopplerecocardiografia convencional e tecidual em portadores de TM. Foram incluídos 18 indivíduos regularmente transfundidos e sem sinais de insuficiência cardíaca. Para avaliar, separadamente, os efeitos da anemia e das transfusões sanguíneas no coração, foram constituídos dois grupos controles; um composto por 18 indivíduos saudáveis e outro, por 18 pacientes com anemia ferropriva. Os grupos foram semelhantes em relação à idade, sexo e superfície corpórea. Os resultados mostraram que portadores de TM apresentam alterações significativas em variáveis que avaliam a função diastólica do VE, quando comparados com os dois grupos controle. Provavelmente, as anormalidades da função diastólica foram secundárias

à sobrecarga de ferro no coração. As principais alterações observadas foram aumento no índice de volume do átrio esquerdo, na razão E/A mitral, na razão E/E' mitral, no tempo de duração do fluxo reverso em veia pulmonar e na pressão de capilar pulmonar¹⁴.

Em estudo realizado por Kremastinos et al¹⁵, foram incluídos 70 indivíduos com TM e FEVE preservada e 50 controles normais. Para avaliação da função diastólica, os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a razão E/E' mitral: indivíduos sem disfunção diastólica (E/E' <8); com suspeita de disfunção diastólica (E/E' entre 8 e 15); e pacientes com disfunção diastólica (E/E' >15). No último grupo, foi observado aumento na concentração sérica de peptídeo natriurético, em relação aos demais grupos, confirmando a presença de disfunção ventricular nos indivíduos com E/E' >15.

Aypar et al¹⁶ realizaram estudo com o objetivo de verificar a eficácia do Doppler tecidual, em prever sobrecarga cardíaca de ferro, utilizando RM com técnica T2* como padrão ouro. Os autores avaliaram 33 pacientes talassêmicos assintomáticos com FEVE preservada, 25 deles com sobrecarga de ferro no miocárdio, segundo a RM. Foi observada diminuição na velocidade de deslocamento regional do miocárdio, durante a diástole, quando comparado com o grupo de indivíduos controles normais. Nos indivíduos com sobrecarga miocárdica de ferro, o estudo com Doppler tecidual revelou diminuição nas velocidades sistólica e diastólica de deslocamento miocárdico, em relação àqueles sem sobrecarga de ferro. A partir desse estudo, os autores sugeriram valores de corte para identificar pacientes com sobrecarga de ferro no coração, por meio de Doppler tecidual; porém, ressaltaram a necessidade de outros estudos com técnicas mais avançadas de ecocardiografia, como *strain* e *strain rate*, para confirmação dos achados.

Dados recentes sugerem que parâmetros de deformidade miocárdica, obtidos pela técnica *Speckle Tracking*, são importantes para avaliação das funções sistólica e diastólica ventriculares. Em elegante estudo realizado por Cheung et al¹⁷, a deformidade miocárdica longitudinal, circunferencial e radial foi avaliada em 42 indivíduos, portadores de TM,

e comparada com 38 controles saudáveis. Após avaliação dos resultados à luz dos achados da RM, concluíram que indivíduos com TM apresentam redução no *strain rate* sistólico longitudinal, *strain rate* diastólico precoce longitudinal e circunferencial. Além disso, verificaram que os valores de deformação miocárdica longitudinal e circunferencial são inversamente proporcionais à sobrecarga de ferro miocárdica.

Em resumo, recentes avanços na ecocardiografia possibilitaram a utilização dessa técnica, para a identificação precoce de disfunção ventricular secundária à hemocromatose, em portadores de talassemia major.

Apesar da ressonância magnética com a técnica T2* manter-se como o padrão ouro para o diagnóstico precoce de hemocromatose cardíaca, a ecocardiografia pode ser utilizada como método de triagem, em pacientes com talassemia major, submetidos a transfusões sanguíneas frequentes, para a detecção de sobrecarga cardíaca de ferro. Devido ao baixo custo e à alta disponibilidade, a ecocardiografia constitui instrumento valioso, também, para o acompanhamento evolutivo de pacientes, permitindo comparações de variáveis estruturais e funcionais cardíacas, em diferentes momentos.

Referencias

- Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:445-8.
- Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Duessel MO, Aguilar M, Nelson MD, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:386-95.
- 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.
- 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.
- Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, Markissia K, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21:531-8.
- Mavrogeni S, Gotsis E, Ladis V, Berdousis E, Verganelakis D, Toulas P, et al. Magnetic resonance evaluation of liver and myocardial iron deposition in thalassemia intermedia and b-thalassemia major. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:849-54.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rodrigues A. Estudo Doppler-ecocardiográfico de pacientes com talassemia major em regime de hipertransfusão sanguínea. [Tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
- Kremastinos DT, Hamodraka E, Parissis J, Tsiapras D, Dima K, Maisel A. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassemia major. *Am Heart J*. 2010;159:68-74.
- Aypar E, Alehan D, Hazirolan T, Gumruk F. The efficacy of tissue Doppler imaging in predicting myocardial iron load in patients with beta-thalassemia major: correlation with T2* cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:413-21.
- Cheung YF, Liang XC, Chi-Fung Chan G, Wong SJ, Ha SY. Myocardial deformation in patients with beta-thalassemia major: a speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography*. 2010;27(3):253-9.