**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

HENRIQUE SIMÃO TRAD

**APLICAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES BETA-TALASSÊMICOS DE UM HOSPITAL
TERCIÁRIO.**

RIBEIRÃO PRETO

2018

HENRIQUE SIMÃO TRAD

**APLICAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES BETA-TALASSÊMICOS DE UM HOSPITAL
TERCIÁRIO.**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para obtenção do grau de Doutor em
Medicina, área de concentração em Clínica
Médica.**

ORIENTADOR: Prof. Dr. André Schimdt

RIBEIRÃO PRETO

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Trad, Henrique Simão

Aplicações da ressonância magnética cardíaca em uma população de pacientes beta-talassêmicos de um hospital terciário / Henrique Simão Trad; orientador: André Schmidt – Ribeirão Preto, 2018.

63 f. :12 il. 30cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. Área de Concentração: Investigação Clínica.

1. Talassemia beta. 2. Ressonância Magnética Cardíaca. 3. Ferro. 4. T2* Miocárdico.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Henrique Simão Trad

Aplicações da ressonância magnética cardíaca em uma população de pacientes beta-talassêmicos de um hospital terciário.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da USP, como parte das
exigências para obtenção do título de
Doutorado em Investigação Clínica.

APROVADO EM: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Este trabalho foi desenvolvido no serviço de Ressonância Magnética do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

Scientia terminum amovere

Dedico este trabalho a Deus. “Todo homem tem desejo natural de saber; mas que aproveitará a ciência, sem o temor de Deus?” (*De Imitatione Christi*, Tomás de Kempis, 1380-1471).

À minha família, esposa e filhos, obrigação divina dos homens, motivo de vida.

AGRADECIMENTOS

Meu mais sincero e especial agradecimento ao meu orientador Prof. Dr. André Schmidt. Trabalhar com ele é uma experiência gratificante. Sem ele esse estudo não seria possível.

A todos os pacientes, que involuntariamente doam suas vidas ao nosso estudo da ciência.

Ao Prof. Dr. Ivan de Lucena Ângulo, por todos os ensinamentos e à irrestrita ajuda. Foi num encontro fortuito com esse grande mestre que nasceu a ideia desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Juliano de Lara Fernandes, sempre muito acessível, pela ajuda com os dados da RMC. Foi por convite dele que o encontro com Prof. Ivan ocorreu, nos idos de 2010.

A Rita de Fátima Approbato, desde os tempos da graduação, sempre muito amiga e prestativa. Por seu auxílio imediato e irrestrito à adequação desse manuscrito.

A todos os técnicos do serviço de Ressonância Magnética do CCIFM, HCRP-USP, pela dedicação nos exames.

RESUMO

TRAD, Henrique Simão. **Aplicações da ressonância magnética cardíaca em uma população de pacientes beta-talassêmicos de um hospital terciário**. 2018. 63 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Beta-talassemia é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo, com graus variados de anemia crônica, tratados por transfusões sanguíneas rotineiras nos casos mais graves. A sobrecarga de ferro acentuada a que esses pacientes são submetidos é a principal responsável pela morbimortalidade, sendo o acúmulo de ferro no miocárdio e a doença cardíaca disso decorrente, a principal causa de morte nessa população. A ressonância magnética cardíaca (RMC) é ferramenta central no acompanhamento desses pacientes, utilizando-se da técnica T2*, capaz de determinar a presença e grau da deposição de ferro no miocárdio, modificando o tratamento da terapia quelante de ferro (TQF). Além disso, outros parâmetros volumétricos e funcionais obtidos no exame de RMC podem estar alterados nesses pacientes. Até a atualidade, inexistem estudos nacionais descrevendo uma população de pacientes beta-talassêmicos pelos parâmetros da RMC. **Objetivos:** 1. Caracterizar a partir dos diversos parâmetros dos exames de RMC, a população dos pacientes talassêmicos acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2. Avaliar o impacto dos diversos parâmetros da RMC com informações clínicas como mudança terapêutica, ocorrência de insuficiência cardíaca e óbito. **Métodos:** foram avaliados 44 pacientes com diagnóstico de beta-talassemia em seguimento no serviço de hematologia, para os quais foram solicitados exames de RMC na rotina clínica. Os exames incluíram sequências cine SSFP (*steady state free precession*) nos diversos planos cardíacos, incluindo uma sequência do eixo curto de ambos os ventrículos, esta utilizada para as medidas de volumes e função ventriculares. A sequência T2* utilizada foi gradiente eco com pré-pulso de saturação do sangue, com aquisição de 9 ecos consecutivos em apenas uma apneia. Sequência semelhante foi obtida para cálculo do T2* hepático. Foi feita revisão dos prontuários dos pacientes para avaliação dos dados clínicos. **Resultados:** 44 pacientes foram avaliados (25 do sexo masculino 56,8 %), com idade de 23,1±10,3 anos e diagnóstico de beta-talassemia maior em 30 casos (68,2 %) e talassemia intermedia em 14 casos (31,8 %). Foram descritos os volumes, massa e função para ambos os ventrículos, bem como a distribuição da medida do T2* miocárdico. Não foram observadas diferenças desses parâmetros entre os diferentes grupos de impregnação miocárdica pelo T2*. O seguimento médio do estudo foi de 4,0 (±1,1) anos com 4,7 (±1,6) exames por paciente. Foram identificados cinco pacientes com doença cardíaca e dois óbitos. Esses pacientes apresentaram redução significativa do T2* miocárdico, da fração de ejeção do ventrículo direito (VD), massa ventricular direita e esquerda e do volume sistólico final do VD, quando comparados aos indivíduos sem acometimento cardíaco reportado. **Conclusão:** Caracterizou-se a população de pacientes beta-talassêmicos acompanhados nesta instituição, em relação aos diversos parâmetros da RMC, salientando-se o impacto da introdução do método na mudança terapêutica. A medida do T2* miocárdico está correlacionada ao desenvolvimento de cardiopatia e pior evolução clínica, incluindo óbito. Acometimento do VD pode ser indicador precoce da impregnação miocárdica.

Palavras-chave: talassemia beta, ressonância magnética cardíaca, ferro, T2* miocárdico

ABSTRACT

TRAD, Henrique Simão. **Cardiac Magnetic Resonance Applications in a Beta-Thalassemia Patient Population from a Brazilian Tertiary Hospital**. 2018. 63 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Beta-thalassemia is one of the most common genetic disorders worldwide, with different degrees of chronic anemia, treated with routine blood transfusions in severe cases. Morbidity and mortality is mainly related to the chronic iron overload and iron burden these patients endure. Myocardial iron overload and the development of cardiac disease remain the main cause of death for this population. Cardiac magnetic resonance (CMR) plays a central role in patient management, utilizing T2* sequences, which allows for detection and quantification of myocardial iron deposits, thus prompting changes in iron chelation therapy (ICT). Besides, there are other significant CMR volumetric and functional parameters to present abnormalities in these patients. To the present date, no national data has been published, describing a beta-thalassemia patient population from the standpoint of CMR parameters. **Objectives:** 1. To characterize, from the different CMR parameters, the beta-thalassemia patient population followed at a Brazilian tertiary hospital. 2. To evaluate the impact of these different CMR parameters, in relation to clinical data, such as therapeutic change, cardiac disease and death. **Methods:** 44 beta-thalassemia patients followed by the hematology service of this institution were evaluated, to whom CMR exams were performed in routine clinical practice. CMR exams included SSFP (steady state free precession) cine images through the different cardiac planes, including a short axis stack through both ventricles, used to calculate ventricular volumes and function. A gradient echo sequence with a dark blood pre-pulse saturation was used to calculate myocardial T2* values, with 9 consecutive echo times acquisition in one breath hold. A similar sequence was used to determine liver T2* values. Medical records were reviewed for clinical data. **Results:** 44 patients were evaluated (25 males, 56.8 %), with a mean age of 23,1 ($\pm 10,3$) years, and diagnosis of beta-thalassemia major in 30 patients (68,2 %) and beta-thalassemia intermedia in 14 (31,8 %). Ventricular volumes, mass and function were described, as well as myocardial T2* distribution. There were no statistical difference observed among the different CMR parameters and the myocardial T2* degrees. Mean follow up was 4,0 ($\pm 1,1$) years, with 4,7 ($\pm 1,6$) exams per patient. Five patients with cardiac disease were identified with two deaths during observation. These patients showed a significantly reduced myocardial T2* and RVEF, and an elevated ventricular mass, for both ventricles, and final systolic right ventricular volume, when compared to patients without cardiac disease. **Conclusion:** A beta-thalassemia patient population was characterized through the different CMR parameters, highlighting the impact of CMR introduction to treatment decision. Myocardial T2* is related to cardiac disease development, clinical worsening and death. Right ventricular functional worsening could be an early sign of myocardial iron involvement.

Keywords: beta-thalassemia, cardiac magnetic resonance imaging, iron, myocardial T2*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA – Análise de variância

ASC – Área de superfície corporal

FA – Fibrilação atrial

FDA – *Food and Drug Administration*

FEVD – Fração de Ejeção do Ventrículo Direito

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

Hb – Hemoglobina

HC-FMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

IC – Insuficiência cardíaca

IMC – Índice de massa corporal

MIC – Concentração Miocárdica de Ferro

R2* – Recíproco de T2*

RM – Ressonância Magnética

RMC – Ressonância Magnética Cardíaca

ROI – Região de Interesse

SSFP – *Steady State Free Precession*

T2* - T2-estrela, técnica de RM

TI – Beta-talassemia intermedia

TM – Beta-talassemia maior

TQF – Terapia Quelante de Ferro

VD – Ventrículo Direito

VDF – Volume diastólico final

VDFI – Volume diastólico final indexado

VE – Ventrículo Esquerdo

VSF – Volume sistólico final

VSFI – Volume sistólico final indexado

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Exemplo de segmentação cardíaca na sequência SSFP cine para cálculo de volumes e massas ventriculares, diástole acima e sístole abaixo. ... 26
- Figura 2. Exemplo de cálculo do T2* miocárdico. ROI no septo ventricular, intensidade de sinal pelo tempo de eco da sequência na tabela de cálculo e curva de decaimento. R² ajustado por truncamento manual, acima de 0,990. .. 27
- Figura 3. Boxplot do T2* pelos diferentes graus de impregnação no primeiro exame: N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms. 31
- Figura 4. Boxplot da FEVE pelos graus do T2* miocárdico no primeiro exame (p = 0,94). N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms. 34
- Figura 5. Boxplot da FEVD pelos graus do T2* miocárdico no primeiro exame (p = 0,33). N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms. 34
- Figura 6. Gráfico de scatterplot do T2* miocárdico pela idade e diagnóstico no primeiro exame. Linhas horizontais representam limites diagnósticos do T2* miocárdico (20 ms e 10 ms). Linha vertical representa idade de 10 anos. 35
- Figura 7. Boxplot do T2* pelos diferentes graus de impregnação no último exame: N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms. 38
- Figura 8. Boxplot da FEVE pelos graus do T2* miocárdico no último exame (p = 0,76). N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms. 40
- Figura 9. Boxplot da FEVD pelos graus do T2* miocárdico no último exame (p = 0,70). N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10ms. 41
- Figura 10. Gráfico de scatterplot do T2* miocárdico pela idade e diagnóstico no último exame. Linhas horizontais representam limites diagnósticos do T2* miocárdico (20 ms e 10 ms). Linha vertical representa idade de 10 anos. 42
- Figura 11. Boxplot do T2* entre os exames basal e final (p = 0,34). 43
- Figura 12. Scatterplot do T2* pela idade no primeiro e último exame para todos os pacientes. T significa mudança terapêutica, no primeiro exame no ponto inicial, durante o seguimento na linha e no último exame no ponto final. † representa óbito. 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição por sexo e diagnóstico em valores absolutos (porcentagem) da amostra estudada.....	30
Tabela 2 – Distribuição do T2*, R2* e MIC, expressos como média ($\pm$ desvio padrão) no primeiro exame.....	31
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes em relação ao Grau de impregnação miocárdica pelo T2* e diagnóstico, primeiro exame.....	32
Tabela 4 – Parâmetros antropométricos no primeiro exame.....	32
Tabela 5 – Valores de volumes, massa e função do VE para todos os pacientes, no primeiro exame.	33
Tabela 6 – Valores de volumes, massa e função do VD para todos os pacientes, no primeiro exame.	33
Tabela 7 – Complicações cardíacas em 4 pacientes no primeiro exame.....	36
Tabela 8 – Distribuição por sexo e diagnóstico em valores absolutos (porcentagem) da amostra estudada no último exame.....	37
Tabela 9 – Distribuição do T2*, R2* e MIC, expressos como média ($\pm$ desvio padrão) no último exame.	37
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes em relação ao Grau de impregnação miocárdica pelo T2* e diagnóstico, último exame.....	38
Tabela 11 – Parâmetros antropométricos no último exame, 42 pacientes.....	39
Tabela 12 – Valores de volumes, massa e função do VE para todos os pacientes, no último exame.	39
Tabela 13 – Valores de volumes, massa e função do VD para todos os pacientes, no último exame.	40
Tabela 14 – Complicações cardíacas em 5 pacientes da amostra estudada.....	45
Tabela 15 – Comparações entre os diversos parâmetros da RMC entre os pacientes sem e com complicações cardíacas, exame final. Valores expressos em média ($\pm$ desvio padrão).	46

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1. População	24
3.2. Ressonância Magnética Cardíaca	24
3.3. Análise Estatística	28
4. RESULTADOS	29
4.1. Avaliação Inicial	30
4.2. Avaliação Final	36
4.3. Seguimento	42
5. DISCUSSÃO.....	47
6. CONCLUSÕES.....	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Talassemia está entre as doenças genéticas mais comuns no mundo, com diversas variantes genótípicas e fenotípicas, sendo descritas mais de 350 mutações genéticas no banco de dados IthaGenes(1). As alterações genéticas causam hemólise e falha na produção de hemoglobina, levando os pacientes a um quadro de anemia crônica, de graus variados e às vezes fatal. A vasta maioria das variantes é transmitida de forma Mendeliana recessiva, com poucos alelos genéticos transmitidos de forma dominante. A estimativa global é de 270 milhões de portadores de hemoglobinas anormais e talassemias, dos quais 80 milhões são portadores de talassemia(2). Estimam-se de 300 a 400 mil nascidos com uma desordem séria da hemoglobina todo ano, 23 mil com talassemia maior e até 90 % dessas crianças nascidas em países de baixa renda média(1-4). Descrita em 1925 por Thomas B. Cooley, como uma anemia severa e com deformidades ósseas associada a esplenomegalia maciça, foi chamada pelo autor de anemia eritoblástica. Ficou nítida a relação dos pacientes com ancestrais ao redor do mar mediterrâneo e sua prevalência acentuada na região fez com que, em 1940, no Congresso Internacional de Hematologia, fosse adotado o nome de Talassemia, do grego “thalassa” que significa mar, e “aima”, doença do sangue(5).

Hemoglobina (Hb) é um tetrâmero formado por duas cadeias alfa e beta de globina, ligadas covalentemente a grupamentos heme. Em um adulto sadio, aproximadamente 95 % da hemoglobina é Hb A ($\alpha_2\beta_2$) com menos de 3,2 % de Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) e menos de 1 % de Hb fetal (Hb F, $\alpha_2\gamma_2$). A cadeia alfa de globina é codificada por dois genes (α_1 e α_2) no cromossomo 16p, enquanto as cadeias beta, gama e delta são codificadas por seus respectivos genes, localizados em um agrupamento no cromossomo 11p.

As hemoglobinopatias se referem a um grupo heterogêneo de desordens da expressão desses genes, caracterizadas, no caso das talassemias, em uma redução da síntese de uma ou mais das cadeias de Hb. Pode-se caracterizar também por uma produção de uma variante da Hb ou uma Hb estruturalmente deficiente, e as alterações não são mutuamente excludentes, podendo alterações estruturais resultarem em redução da produção, ou mesmo incapacidade de formação de

tetrâmeros estáveis, com fenótipo talassêmico(6). Não é escopo deste trabalho a descrição pormenorizada das alterações genéticas relacionados aos distúrbios de produção da hemoglobina, tampouco as bases bioquímicas da sua estrutura molecular, variantes e implicações clínicas, que podem ser encontrados em outras publicações(6-9). O espectro completo inclui mais de mil mutações documentadas, de rearranjos a deleções gênicas, e substituições alterando a sequência de aminoácidos. Uma base de dados completa dessas mutações pode ser encontrada no *globin gene server*, no endereço eletrônico <http://globin.cse.psu.edu/>(10). Cabe, entretanto, ressaltar que, a partir dessas variações genéticas e bioquímicas, as diversas apresentações clínicas e fisiopatológicas se impõem.

No caso das talassemias beta, principal doença de que trata este estudo, salientam-se três apresentações clínicas, dependentes da alteração genética no cromossomo 11, sendo a talassemias beta menor ou traço talassêmico, transcorrendo com anemia discreta, a beta talassemia intermediária, com curso variável e casos de anemia acentuada necessitando transfusões de rotina, e a beta talassemias maior, que se apresenta geralmente no primeiro ano de vida com anemia severa, necessitando de transfusões sanguíneas desde os primeiros meses de vida(5).

Introduzido de forma sistemática na década de 60, o tratamento da anemia com transfusões sanguíneas alterou radicalmente a evolução dos pacientes, aumentando em muito a sobrevida(11). Orientações sobre o uso de transfusões podem ser encontrados no site da Federação Internacional de Talassemia (Thalassemia International Federation, <http://thalassaemia.org.cy>) (12). Entretanto, a terapia transfusional não é livre de complicações, e introduziu uma nova gama de desordens, entre elas, as infecções transmitidas por transfusão e as decorrentes do acúmulo de ferro no organismo dos pacientes cronicamente transfundidos, além de outras(13, 14). Pode-se afirmar que a sobrecarga de ferro é responsável pela maior parte da morbimortalidade dos pacientes talassêmicos cronicamente transfundidos. Diversos órgãos são afetados pela sobrecarga crônica de ferro, principalmente fígado e múltiplas glândulas endócrinas, sendo comum o hipogonadismo(14-17), tratado por reposição hormonal. Envolvimento pancreático e tireoideano também ocorrem com certa frequência, com disfunção endócrina dessas glândulas(17). Outra desordem comum em pacientes mais velhos e que apresenta grande morbidade é a osteoporose. De origem multifatorial, associado à expansão da

medula óssea e aos distúrbios endócrinos, pode ser também promovida em terapias de quelação mais agressivas, com displasia óssea induzida pelo quelante(18, 19).

De todas as desordens decorrentes da sobrecarga de ferro, a principal causa de morte é a falência cardíaca decorrente da deposição de ferro no miocárdio(16, 20-22), principalmente antes do advento das terapias quelantes. A doença cardíaca chega a ser responsável direta por até 71 % das mortes(22). Outros trabalhos demonstram alta taxa de morbidade dos pacientes relacionadas às alterações endócrinas, cardíacas e hepáticas(15), com altas taxas de mortalidade por processos infecciosos neste estudo unicêntrico. Independente de variações, morbimortalidade por doença cardíaca na população de talassêmicos cronicamente transfundidos está bem estabelecido, sendo reconhecida causa de internações e atendimentos emergenciais, incluindo terapia quelante emergencial(23). Outro aspecto interessante da falência cardíaca relacionada a sobrecarga miocárdica de ferro, é sua documentada reversibilidade após instituição de terapia quelante(24-26).

Os custos do tratamento transfusional e da terapia quelante para a redução da hemocromatose são altos e complexos(27). A terapia quelante de ferro (TQF) introduzida nos anos 70, reduziu sensivelmente a morbimortalidade da sobrecarga de ferro(28-30). Foi demonstrado aumento progressivo da sobrevida e sobrevida livre de complicações desde o desenvolvimento da TQF no estudo de Borgna-Pignatti et al(29), com melhor sobrevida em pacientes femininos. Na população deste estudo, é nítido o predomínio da doença cardíaca como causa de morte (67 % das causas de morte) e o autor enfatiza também a necessidade de complacência com a terapia quelante como um dos principais fatores para a melhora da sobrevida. O mesmo grupo em 2011(31), utilizando a técnica T2* da ressonância magnética cardíaca (RMC) demonstra semelhança entre as populações de homens e mulheres quanto ao risco de deposição de ferro no miocárdio, sugerindo uma possível tolerância do sexo feminino aos efeitos nocivos da toxicidade do ferro e do estresse oxidativo para explicar a diferença de sobrevida.

O primeiro quelante desenvolvido foi a deferoxamina, aprovado para uso em humanos pelo FDA em 1968, com administração inicialmente intravenosa, intramuscular e posteriormente subcutânea, com indícios de redução da sobrecarga férrica desde o início da terapia(32). Embora seja o medicamento quelante mais amplamente utilizado, a deferoxamina apresenta baixa complacência dos pacientes ao uso prolongado de um agente com necessidade de injeção subcutânea

prolongada, pelo menos 5 dias por semana(11). O primeiro medicamento quelante de administração via oral desenvolvido foi a Deferiprona(33, 34), com necessidade de administração três vezes ao dia, que demonstrou apresentar um efeito mais significativo na redução da deposição de ferro miocárdico em um estudo utilizando a técnica de T2* por RMC(35), onde o autor salienta novamente a importância da determinação da presença de ferro miocárdico para a tomada de decisão terapêutica.

Em um estudo retrospectivo, mas com ampla análise estatística e avaliação pormenorizadas dos vieses, Borgna-Pignatti et al(36) demonstraram acentuada diferença da morbimortalidade por doença cardíaca nos pacientes que trocaram a terapia quelante da Deferoxamina para a Deferiprona, com nenhum evento cardíaco na coorte de pacientes em uso de Deferiprona. Demonstrou-se depois, efeito sinérgico na redução da deposição de ferro cardíaco, quando realizada terapia combinada de Deferiprona com a Deferoxamina(37). Novamente em estudo multicêntrico de 2013, Pepe et al(38) mostram efetividade superior da terapia combinada de Deferiprona com Deferoxamina na redução do ferro miocárdico em comparação com monoterapias dessas drogas, porém, sem diferença de melhora da função ventricular esquerda entre a terapia combinada e a monoterapia com Deferiprona. Não livre de efeitos colaterais, a Deferiprona apresenta como complicação mais significativa eventos de agranulocitose, além de sintomas gastrointestinais e artralgia(34).

Outro quelante de administração via oral desenvolvido, o Deferasirox(39), com meia vida plasmática de 8 a 16 horas, permitindo administração apenas uma vez ao dia, demonstrou também bom efeito na redução da deposição de ferro miocárdico em estudos com RMC(40, 41). Em um estudo comparativo dos três agentes quelantes, Pepe et al(42) demonstraram uma redução mais acentuada da deposição de ferro miocárdico com a Deferiprona, associado a uma melhor função ventricular esquerda. Neste estudo, os autores também concluem que a terapia com Deferoxamina apresentou melhor desempenho na redução da sobrecarga de ferro hepático.

Os três agentes apresentam mecanismos de ação diferentes, com a Deferiprona e o Deferasirox sendo considerados agentes com capacidade de ação intracelular, com acesso aos depósitos celulares de ferro e seu potencial efeito de redução da carga de ferro tecidual(43). Entretanto, já se demonstrou a capacidade

da Deferoxamina em altas doses para a correção da disfunção ventricular esquerda e de arritmias graves em estudos de curto prazo(24, 44), mas também melhora da sobrevida com injeção endovenosa contínua por cateter implantado em análise de longo prazo(45), sendo considerada a terapia de escolha em situações de emergência com falência cardíaca aguda(23).

Outra associação medicamentosa promissora na redução do ferro miocárdico é a TQF com o anlodipino, que demonstrou uma maior redução da concentração de ferro na terapia conjunta quando comparado a terapia quelante isolada(46, 47). O que fica nítido da literatura quanto a terapia quelante e a associação dos métodos diagnósticos, principalmente do uso da ressonância magnética (RM) e as técnicas de quantificação de deposição de ferro, tanto hepática quanto cardíaca, é que o método se encontra no cerne da decisão terapêutica desses pacientes, com capacidade ímpar de avaliação e quantificação correta da deposição de ferro em órgãos-alvo específicos, com suas respectivas nuances de evolução clínica, morbimortalidade e sobrevida(48-52).

A RMC é um exame relativamente recente no armamentário diagnóstico cardiovascular, tendo se desenvolvido muito na última década, sendo considerada hoje o método padrão ouro na avaliação morfofuncional cardíaca(53), apresentando extensa gama de recomendações para diagnóstico em diversas patologias cardiovasculares. Uma das principais características dos exames de RM em geral é a excelente capacidade de caracterização tecidual. Utilizando diferentes sequências de aquisição de imagens, a RM pode caracterizar alguns componentes teciduais, permitindo diagnósticos precisos. Além disso, em algumas sequências, a RM tem capacidade de quantificar esses componentes teciduais, essenciais em algumas avaliações diagnósticas, sendo a deposição de ferro uma das principais(54). A técnica T2* utiliza uma análise matemática do decaimento de sinal T2 dos tecidos para avaliação da deposição de material ferromagnético(55). Desenvolvida e aprimorada para as particularidades da imagem cardíaca(56, 57), a sequência foi amplamente validada(58-60) e permite hoje, após estudos de comparação com espécimes histológicos, cálculo da concentração de ferro no miocárdio(61). Demonstrou-se outrossim, que a análise da deposição de ferro no miocárdio pelo T2* era independente e não se correlacionava com parâmetros bioquímicos, como a ferritina, ou com a deposição de ferro hepático(51, 55), além de não apresentar correlação com outros parâmetros de análise da Dopplerecocardiografia e análises

de disfunção diastólica(62, 63). Foi demonstrado inclusive por Anderson et al(64) a redução da deposição de ferro no miocárdio e a melhora de parâmetros volumétricos e funcionais cardíacos após terapia quelante intravenosa, em um estudo por RMC.

Ademais, sabe-se que as populações de pacientes talassêmicos apresentam evoluções muito diferentes em diversas regiões geográficas, dependente de múltiplos fatores, genéticos e ambientais. Os valores considerados normais nos parâmetros volumétricos de RMC parecem ser diferentes das populações de pacientes talassêmicos e cronicamente transfundidos(65, 66). Embora exista correlação da redução da fração de ejeção com o aumento da deposição de ferro miocárdico(49, 56), medido pela técnica T2* da RMC, o mais importante é reconhecer os pacientes de maior risco para desenvolvimento de episódios de insuficiência cardíaca. Nesse sentido, o trabalho de Kirk et al(48) foi um dos primeiros a demonstrar a importância da sequência T2* do miocárdio como preditora de eventos cardíacos, sendo inclusive demonstrada capacidade de redução de mortalidade dos pacientes acompanhados com esta técnica(67), recomendada para avaliação de mudança terapêutica.

Até a atualidade, na literatura brasileira, inexistem trabalhos caracterizando uma população de talassêmicos a partir dos diversos parâmetros determináveis em exames de RMC. Além disso, por ser exame caro e pouco acessível, quais dos diversos parâmetros da RMC devem ser utilizados e que realmente trazem benefício a essa população também precisa ser avaliado, ainda mais quando aliados a outras ferramentas diagnósticas, como exames bioquímicos e Dopplerecocardiografia. Outra abordagem é a utilização de técnicas ultrarrápidas de aquisição da RMC, como proposto pelo estudo TIC-TOC(68), com redução de custo do exame estimado na ordem de quatro vezes. Embora a avaliação da deposição de ferro pela RMC esteja bem estabelecida como marcador de doença cardíaca e tenha alterado o prognóstico dos pacientes em terapia quelante(48, 51, 69), as informações das demais sequências não foram estudadas com esse propósito, com alguns estudos envolvendo a avaliação da função do ventrículo direito(65, 70). Olhando pelo aspecto técnico dos exames de RMC, algumas opções diferentes de sequências de imagens existem para a realização da quantificação do ferro miocárdico e hepático(54, 55, 71), que, embora tenham sido amplamente exploradas na literatura(58, 61), ainda carecem de avaliação quanto ao seu desempenho em populações maiores e com maior tempo de seguimento.

Pacientes talassêmicos em seguimento nesta instituição realizam rotineiramente avaliação por RMC desde 2010 e apresentam extensa documentação das intervenções (transfusões e/ou quelações) realizadas. Além disso, tem alto grau de aderência ao serviço, tornando factível o seguimento clínico e a identificação de complicações. Desse modo, constitui amostra única para avaliação do impacto desta metodologia de diagnóstico por imagem na condução clínica desta entidade em nosso meio.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1. Caracterizar a partir dos diversos parâmetros dos exames de RMC, a população dos pacientes talassêmicos acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP).
2. Avaliar o impacto dos diversos parâmetros da RMC com informações clínicas como mudança terapêutica, ocorrência de insuficiência cardíaca e óbito.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. População

Foram estudados os pacientes com diagnóstico de talassemia, seguidos pelo serviço de hematologia do HC-FMRP, poli-transfundidos e com diagnóstico clínico de hemocromatose secundária, encaminhados para exames de RMC, de 2010 a 2016. Os exames de RMC são solicitados na rotina clínica de seguimento dos pacientes, de forma anual para os pacientes sem sinais de deposição de ferro miocárdico, e de forma semestral nos pacientes com deposição definida pelo próprio exame. Não foi solicitado consentimento dos pacientes para realização dos exames por fazerem parte da rotina de seguimento clínico desta população.

Foram coletados dados clínicos dos pacientes, relativo ao diagnóstico de base, complicações clínicas, alterações eletrocardiográficas e exames de Dopplerecocardiografia por meio da revisão dos prontuários.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição.

3.2. Ressonância Magnética Cardíaca

Todos os exames foram realizados em um equipamento de 1,5 Tesla (Philips Intera Achieva, Philips Medical Systems, Best, Holanda). Utilizou-se uma bobina *phase array* cardíaca de 5 elementos, estando o paciente em posição supina e com monitorização contínua do eletrocardiograma e da respiração. As medidas dos diâmetros e volumes das cavidades cardíacas foram realizadas em sequências *steady state free precession* (SSFP) com espessura dos cortes de 8 mm e espaçamento de 2 mm, com aquisição de um corte por apneia. Com estes parâmetros, foram realizados cortes simples no eixo longo vertical (duas câmaras) e horizontal (quatro câmaras) do ventrículo esquerdo (VE) e de 10 a 12 cortes sequenciais no eixo curto dos ventrículos, estes utilizados para a mensuração dos volumes ventriculares.

Para a quantificação dos volumes ventriculares e massa miocárdica, foi utilizado o software de acesso livre Segment, versão 2.0 R4303 (<http://segment.heiberg.se>)(72). Para a quantificação dos volumes ventriculares e massa miocárdica, foram desenhados os contornos endocárdicos e epicárdicos do ventrículo direito (VD) e do VE, no final da diástole e final da sístole(73), excluindo-se os músculos papilares dos volumes ventriculares e incluindo-os na massa ventricular (Figura 1). Todos os valores de volumes e massa ventriculares foram indexados pela área de superfície corporal (ASC) dos pacientes, calculada pela fórmula de Dubois & Dubois.

Figura 1. Exemplo de segmentação cardíaca na sequência SSFP cine para cálculo de volumes e massas ventriculares, diástole acima e sístole abaixo.

Para o estudo do tempo T2*, um corte no eixo curto foi obtido no terço médio ventricular, fazendo uso de uma sequência gradiente eco, espessura do corte de 10 mm, com coleta de nove ecos sequenciais, iniciando em 2,3 ms e terminando em 18 ms, com intervalos de aproximadamente 2 ms. Foi utilizada uma sequência com pré-

pulso de saturação do sangue intraventricular (*Dark Blood*)(74). Para o cálculo do $T2^*$, uma região de interesse (ROI) foi desenhada sobre o septo interventricular, utilizando-se a média da intensidade de sinal desse ROI para cada tempo de eco sequencial e analisado o decaimento exponencial de sinal por uma linha de tendência adaptada(56), utilizando uma tabela de cálculo Excel (*Microsoft Corporation*, EUA), com a fórmula $SI = SI_0 \cdot \exp^{-(te/t2^*)}$, com técnica de truncamento manual (Figura 2). Foram calculados automaticamente o $R2^*$, recíproco do $T2^*$ e estimado em s^{-1} , e também a concentração miocárdica de ferro (MIC), pela fórmula $[Fe] = 0.00985 (R2^*)^{1.22}$ (61). Para o $T2^*$ do parênquima hepático, usou-se técnica de RM com sequência gradiente eco semelhante, com adequação do tempo de eco inicial (1,2 ms), entretanto, essa sequência ficou disponível apenas a partir de 2013, não estando disponível em todos os exames.

Figura 2. Exemplo de cálculo do $T2^*$ miocárdico. Região de interesse no septo ventricular, intensidade de sinal pelo TE da sequência na tabela de cálculo e curva de decaimento. R^2 ajustado por truncamento manual, acima de 0,990.

3.3. Análise Estatística

As variáveis qualitativas estão expressas como valores absolutos e porcentagem. As variáveis quantitativas estão expressas como média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo.

Para a comparação entre dois grupos independentes para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Para as comparações entre dois grupos independentes para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de Student. Para comparação de grupos, utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA). Para verificar a relação entre duas variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Foi aceito o nível de significância estatístico de 5 % para todos os testes realizados. O programa SAS 9.0 foi utilizado para as análises estatísticas.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação Inicial

Todos os pacientes encaminhados ao serviço de RM do HC-FMRP, para avaliação de deposição de ferro miocárdico, que apresentaram o diagnóstico de Beta-Talassemia foram avaliados, de 2010, início do serviço de RMC, ao final de 2016.

Em um total de 44 pacientes, 19 do sexo feminino (43,2 %) e 25 do sexo masculino (56,8 %), os diagnósticos hematológicos foram de beta-talassemia maior (TM) em 30 casos (68,2 %) e beta-talassemia intermedia (TI) grave em 14 casos (31,8 %) - Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de $23 \pm 10,3$ anos, tendo variado entre 4,3 e 45,9 anos, não havendo diferença estatística entre as idades dos pacientes do sexo masculino e feminino. Também não houve diferença na idade entre os portadores de TM e TI ($24,8 \pm 8,1$ vs $19,4 \pm 13,6$ anos; $p=0,10$). A distribuição do gênero em acordo com o diagnóstico também foi semelhante ($p=0,49$).

Tabela 1 – Distribuição por sexo e diagnóstico em valores absolutos (porcentagem) da amostra estudada.

		Sexo		Total
		Feminino	Masculino	
Diagnóstico	TM	14 (31,8%)	16 (36,4%)	30 (68,2%)
	TI	5 (11,4%)	9 (20,4%)	14 (31,8%)
Total		19 (43,2%)	25 (56,8 %)	44 (100%)

A distribuição do T2* miocárdico foi normal em 30 pacientes (> 20 ms, 68,2 %), impregnação moderada em 6 pacientes (entre 10 e 20 ms, 13,6 %) e acentuada em 8 pacientes (< 10 ms, 18,2 %) – Tabela 2 e Figura 3.

Tabela 2 – Distribuição do T2*, R2* e MIC, expressos como média ($\pm$ desvio padrão) no primeiro exame.

Grau	Pacientes	T2* (ms)	R2* (s ⁻¹)	MIC
Normal	30	32,7 ($\pm$ 6,6)	31,7 ($\pm$ 6,4)	0,67 ($\pm$ 0,17)
Moderado	6	14,1 ($\pm$ 2,6)	72,3 ($\pm$ 12,6)	1,8 ($\pm$ 0,16)
Grave	8	5,9 ($\pm$ 1,8)	186,8 ($\pm$ 73,0)	5,9 ($\pm$ 2,9)
Total	44	25,1 ($\pm$ 12,5)	66,2 ($\pm$ 67,3)	1,8 ($\pm$ 2,3)

Figura 3. Boxplot do T2* pelos diferentes graus de impregnação no primeiro exame: N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms.

O grau de impregnação miocárdica no primeiro exame foi mais acentuado nos portadores de TM, pois não houve nenhum caso de TI com impregnação acentuada no exame inicial e apenas 2 com impregnação moderada – Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes em relação ao Grau de impregnação miocárdica pelo T2* e diagnóstico, primeiro exame.

		Grau			Total
		Normal	Moderado	Acentuado	
Diagnóstico	TM	18	4	8	30 (68,2 %)
	TI	12	2	0	14 (31,8%)
Total		30 (68,2%)	6 (13,6%)	8 (18,2%)	44 (100%)

Com relação aos diversos parâmetros antropométricos, verifica-se grande variabilidade, pois a amostra era composta de pacientes de diversas faixas etárias (Tabela 4).

Tabela 4 – Parâmetros antropométricos no primeiro exame.

	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade (anos)	23,1	10,3	4,3	22,3	45,9
Peso (Kg)	53,0	16,2	20,0	56,0	79,0
Altura (cm)	156,3	18,0	106,0	161,5	183,0
IMC (Kg/m²)	21,1	3,6	15,4	20,7	28,3
ASC (m²)	1,50	0,32	0,75	1,55	1,94

IMC – índice de massa corporal.

Volumes, massa e função ventricular esquerda e direita do primeiro exame estão descritos nas tabelas 5 e 6, respectivamente. Para os primeiros exames, quando divididos os pacientes pelo grau de acometimento cardíaco de ferro, distribuídos pelo T2* em normal ($T2^* > 20$ ms), moderado ($20 < T2^* < 10$ ms) e grave ($T2^* < 10$ ms), não houve diferença estatística significativa entre as idades dos pacientes ou os valores dos diversos parâmetros volumétricos e funcionais para ambos os ventrículos entre esses grupos pela análise de variância ANOVA (Figuras 4 e 5).

Tabela 5 – Valores de volumes, massa e função do VE para todos os pacientes, no primeiro exame.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
FEVE (%)	70	6,5	53,0	84,0
VDF (mL)	122,7	45,4	57,0	223,0
VSF (mL)	37,3	17,3	12,0	77,0
Vol. Ejetado (mL)	85,7	30,5	40,0	159,0
Massa (g)	113,1	40,9	42,0	201,0
VDFI (mL/m²)	80,4	19,1	51,1	126,2
VSFI (mL/m²)	24,2	8,3	9,4	40,0
Vol. Ejetado Ind. (mL/m²)	56,1	13,0	27,1	90,1
Índice de Massa (g/m²)	73,5	16,6	48,6	111,4

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final; VDFI = volume diastólico final indexado; VSFI = volume sistólico final indexado.

Tabela 6 – Valores de volumes, massa e função do VD para todos os pacientes, no primeiro exame.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
FEVD (%)	65,2	7,2	40,0	79,0
VDF (mL)	135,7	49,8	53,0	261,0
VSF (mL)	48,4	22,6	11,0	112,0
Vol. Ejetado (mL)	87,3	31,3	42,0	173,0
Massa (g)	25,8	11,0	9,0	62,0
VDFI (mL/m²)	88,4	19,8	51,9	151,8
VSFI (mL/m²)	30,9	10,0	14,6	58,1
Vol. Ejetado Ind. (mL/m²)	57,4	13,4	31,4	100,6
Índice de Massa (g/m²)	16,7	5,3	10,1	38,2

FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito.

Figura 4. Boxplot da FEVE pelos graus do T2* miocárdico no primeiro exame ($p = 0,94$). N (normal): $T2^* > 20$ ms; M (moderado): $10 \text{ ms} < T2^* < 20$ ms; G (grave): $T2^* < 10$ ms.

Figura 5. Boxplot da FEVD pelos graus do T2* miocárdico no primeiro exame ($p = 0,33$). N (normal): $T2^* > 20$ ms; M (moderado): $10 \text{ ms} < T2^* < 20$ ms; G (grave): $T2^* < 10$ ms.

Após o primeiro exame, 11 pacientes (25 %) tiveram alguma mudança terapêutica da TQF, baseada no valor do T2* miocárdico. Não foram encontradas outras mudanças terapêuticas relacionadas aos demais parâmetros da RMC. Não houve correlação entre a idade dos pacientes e o T2* ($p = 0,15$), e apenas um dos seis pacientes com idade abaixo de 10 anos apresentou deposição moderada de ferro pelo T2* (Figura 6).

Figura 6. Gráfico de scatterplot do T2* miocárdico pela idade e diagnóstico no primeiro exame. Linhas horizontais representam limites diagnósticos do T2* miocárdico (20 ms e 10 ms). Linha vertical representa idade de 10 anos.

No primeiro exame, quatro pacientes (9 % do total avaliado), todos do sexo masculino e maiores de idade, apresentavam comprometimento cardíaco previamente documentado, 3 portadores de TM e um com TI, descritos na Tabela 7. Não foram considerados episódios relatados de descompensação cardíaca ocorridos antes do período de análise que não resultaram em algum tratamento crônico que necessitasse seguimento.

Tabela 7 – Complicações cardíacas em 4 pacientes no primeiro exame.

Paciente	Diagnóstico	Idade	Grau T2*	Diagnóstico Cardiovascular
1	TI	39	N	Cardiomiopatia dilatada com Flutter e FA
2	TM	29	G	IC com FA crônica
3	TM	24	G	FA paroxística
4	TM	32	M	IC em tratamento clínico

FA = Fibrilação atrial; IC = insuficiência cardíaca; N (normal): $T2^* > 20\text{ms}$; M (moderado): $10\text{ms} < T2^* < 20\text{ms}$; G (grave): $T2^* < 10\text{ms}$.

4.2. Avaliação Final

O total de exames de RMC realizados em todo o período foi de 201, sendo que dois pacientes realizaram apenas o exame inicial. Dos 42 pacientes que fizeram seguimento com RMC, a média foi de 4,7 ($\pm 1,6$) exames por paciente e seguimento médio de 4,0 ($\pm 1,1$) anos. No exame final, foram 18 pacientes do sexo feminino (42,9 %) e 24 do sexo masculino (57,1 %), e os diagnósticos hematológicos foram de beta-talassemia maior (TM) em 29 casos (69,0 %) e beta-talassemia intermedia (TI) grave em 13 casos (31,0 %) - Tabela 8. A idade média dos pacientes foi de $26,4 \pm 10,3$ anos, tendo variado entre 5,5 e 48,6 anos, não havendo diferença estatística entre as idades dos pacientes do sexo masculino e feminino. Houve diferença na idade entre os portadores de TM e TI ($28,9 \pm 8,2$ vs $20,9 \pm 12,4$ anos; $p=0,02$). A distribuição do gênero em acordo com o diagnóstico também foi semelhante ($p=0,69$).

Tabela 8 – Distribuição por sexo e diagnóstico em valores absolutos (porcentagem) da amostra estudada no último exame.

		Sexo		Total
		Feminino	Masculino	
Diagnóstico	TM	13 (30,9%)	16 (38,1%)	29 (69,0%)
	TI	5 (12,0%)	8 (19,0%)	13 (31,0%)
Total		18 (42,9%)	24 (57,1 %)	42 (100%)

A distribuição do T2* miocárdico foi normal em 29 pacientes (> 20 ms, 68,2 %), impregnação moderada em 6 pacientes (entre 10 e 20 ms, 13,6 %) e acentuada em 7 pacientes (< 10 ms, 18,2 %) – Tabela 9 e Figura 7.

Tabela 9 – Distribuição do T2*, R2* e MIC, expressos como média ($\pm$ desvio padrão) no último exame.

Grau	Pacientes	T2* (ms)	R2* (s ⁻¹)	MIC
Normal	29	34,8 ($\pm$ 6,2)	29,7 ($\pm$ 6,0)	0,62 ($\pm$ 0,16)
Moderado	6	14,9 ($\pm$ 2,7)	69,3 ($\pm$ 14,7)	1,7 ($\pm$ 0,46)
Grave	7	5,8 ($\pm$ 1,9)	191,9 ($\pm$ 68,0)	6,1 ($\pm$ 2,6)
Total	42	27,1 ($\pm$ 13,0)	62,4 ($\pm$ 66,0)	1,7 ($\pm$ 2,3)

Figura 7. Boxplot do T2* pelos diferentes graus de impregnação no último exame: N (normal): T2* > 20 ms; M (moderado): 10 ms < T2* < 20 ms; G (grave): T2* < 10 ms.

O grau de impregnação miocárdica no último exame continuou mais acentuado nos portadores de TM, pois não houve nenhum caso de TI com impregnação acentuada no exame final e apenas 2 com impregnação moderada – Tabela 10.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes em relação ao Grau de impregnação miocárdica pelo T2* e diagnóstico, último exame.

		Grau			Total
		Normal	Moderado	Acentuado	
Diagnóstico	TM	18	4	7	29 (69,0%)
	TI	11	2	0	13 (31,0%)
Total		29 (69,0%)	6 (14,3%)	7 (16,7%)	42 (100%)

Os parâmetros antropométricos dos 42 pacientes seguidos no exame final estão descritos na tabela 11.

Tabela 11 – Parâmetros antropométricos no último exame, 42 pacientes.

	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade (anos)	26,4	10,3	5,5	26,7	48,6
Peso (Kg)	56,5	14,1	22,0	57,0	85,0
Altura (cm)	160,0	13,8	115,0	162,0	184,0
IMC (Kg/m²)	21,7	3,6	15,9	21,1	28,1
ASC (m²)	1,57	0,26	0,83	1,55	2,01

Volumes, massa e função ventricular esquerda e direita do último exame estão descritos nas tabelas 12 e 13, respectivamente. Para os últimos exames, quando divididos os pacientes pelo grau de acometimento cardíaco de ferro, distribuídos pelo T2* em normal ($T2^* > 20$ ms), moderado ($20 < T2^* < 10$ ms) e grave ($T2^* < 10$ ms), não houve diferença estatística significativa entre as idades dos pacientes ou os valores dos diversos parâmetros volumétricos e funcionais para ambos os ventrículos entre esses grupos pela análise de variância ANOVA (Figuras 8 e 9).

Tabela 12 – Valores de volumes, massa e função do VE para todos os pacientes, no último exame.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
FEVE (%)	69,1	7,2	48,0	82,0
VDF (mL)	128,9	35,7	74,0	208,0
VSF (mL)	40,8	18,8	21,0	103,0
Vol. Ejetado (mL)	88,0	21,6	45,0	137,0
Massa (g)	117,0	36,6	59,0	197,0
VDFI (mL/m²)	81,1	13,2	55,1	112,7
VSFI (mL/m²)	25,4	9,0	12,4	53,2
Vol. Ejetado Ind. (mL/m²)	55,6	7,9	38,3	72,0
Índice de Massa (g/m²)	73,4	14,8	49,5	106,2

Tabela 13 – Valores de volumes, massa e função do VD para todos os pacientes, no último exame.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
FEVD (%)	63,3	6,4	44,0	73,0
VDF (mL)	144,9	43,3	73,0	239,0
VSF (mL)	54,6	22,8	23,0	104,0
Vol. Ejetado (mL)	90,4	23,5	50,0	140,0
Massa (g)	25,2	8,5	11,0	46,0
VDFI (mL/m²)	91,0	17,6	57,2	129,6
VSFI (mL/m²)	34,0	11,0	15,5	56,7
Vol. Ejetado Ind. (mL/m²)	57,0	9,2	36,8	73,6
Índice de Massa (g/m²)	15,8	3,9	9,1	24,7

Figura 8. Boxplot da FEVE pelos graus do T2* miocárdico no último exame ($p = 0,76$). N (normal): $T2^* > 20$ ms; M (moderado): $10 \text{ ms} < T2^* < 20$ ms; G (grave): $T2^* < 10$ ms.

Figura 9. Boxplot da FEVD pelos graus do T2* miocárdico no último exame ($p = 0,70$). N (normal): $T2^* > 20$ ms; M (moderado): $10 \text{ ms} < T2^* < 20$ ms; G (grave): $T2^* < 10$ ms.

Apenas dois pacientes foram examinados com idade abaixo de 10 anos, nenhum deles com T2* abaixo de 20 ms (Figura 10).

Figura 10. Gráfico de scatterplot do T2* miocárdico pela idade e diagnóstico no último exame. Linhas horizontais representam limites diagnósticos do T2* miocárdico (20 ms e 10 ms). Linha vertical representa idade de 10 anos.

4.3. Seguimento

No seguimento depois do primeiro exame, dos 42 pacientes, 4 (9,5 %) apresentaram mudança terapêutica da TQF, baseada no valor do T2* miocárdico. Em um desses pacientes, duas mudanças da TQF foram reportadas, e nenhum deles havia sofrido mudança terapêutica no primeiro exame. Não foram encontradas novas mudanças terapêuticas dos pacientes que apresentaram mudança terapêutica no primeiro exame. Não foram encontradas outras mudanças terapêuticas relacionadas aos demais parâmetros da RMC.

Na avaliação dos parâmetros volumétricos e funcionais da RMC entre os exames iniciais e finais, não se observaram mudanças estatisticamente significativas, tampouco na média do T2* entre os exames (Figura 11).

Figura 11. Boxplot do T2* entre os exames basal e final ($p = 0,34$).

O teste de qui-quadrado, quando comparados os graus de impregnação miocárdica no T2* entre os exames basal e final, não revelou diferença estatística significativa ($p = 0,96$). Dos 11 pacientes que fizeram alteração na TQF no primeiro exame, quatro saíram da deposição moderada de ferro para valores normais de T2*, e um saiu de deposição acentuada para moderada. Um paciente do grupo moderado e dois do acentuado apresentaram aumento do valor do T2* miocárdico, porém, sem mudança do grau de impregnação. Três pacientes apresentaram piora do T2*, um saindo de valores normais para deposição moderada, os outros dois no grupo acentuado faleceram por complicações cardíacas durante o seguimento. Dos 8 pacientes classificados como deposição acentuada de ferro no primeiro exame, apenas um apresentou melhora do T2* para níveis de impregnação moderada. Em dois pacientes com T2* normal, houve redução da medida no último exame desta série para níveis moderados, sendo identificada mudança da TQF após o exame em apenas um deles (Figura 12).

Figura 12. Scatterplot do T2* pela idade no primeiro e último exame para todos os pacientes. T significa mudança terapêutica, no primeiro exame no ponto inicial, durante o seguimento na linha e no último exame no ponto final. † representa óbito.

De toda a amostra e por todo o período de acompanhamento, cinco pacientes (11 %), todos do sexo masculino, apresentaram algum comprometimento cardíaco, 4 portadores de TM e um com TI, descritos na Tabela 14. Quatro deles identificados já no primeiro exame com quadros de cardiopatias ou arritmias crônicas. Foram registrados dois óbitos (4,5 %) no período de análise, ambos os pacientes com diagnóstico de beta-talassemia maior e pertencentes ao grupo com complicações cardíacas. O primeiro óbito foi de um paciente de 32 anos com insuficiência cardíaca em seguimento, com fibrilação atrial crônica em terapia de anticoagulação oral. Apresentou quadro de descompensação da IC e evolução para choque cardiogênico, T2* abaixo de 10 em todos os exames, com período de seguimento de 2,7 anos. Não apresentou melhora do T2* miocárdico, apesar de mudanças terapêuticas. O segundo óbito foi um paciente de 35 anos, com seguimento de 5,4 anos, com quadro social desfavorável e drogadição, má aderência ao tratamento e deposição de ferro acentuada desde o primeiro exame (T2* < 10 ms). Apresentou quadro de arritmia e evolução para parada cardiorrespiratória.

Tabela 14 – Complicações cardíacas em 5 pacientes da amostra estudada.

Paciente	Diagnóstico	Idade Exame Final	Grau T2*	Diagnóstico Cardiovascular
1	TI	44	M	Cardiomiopatia dilatada com Flutter e FA
2 †	TM	32	G	IC com FA crônica, descompensação e óbito
3 †	TM	35	G	Arritmia e óbito
4	TM	28	G	FA paroxística
5	TM	38	M	IC

† - óbito.

A análise de variância ANOVA entre os pacientes sem e com cardiopatia no exame final mostrou diferença estatística nos valores do T2* e em diversos parâmetros volumétricos e funcionais, incluindo FEVD, VSF do VD e massa de ambos os ventrículos (Tabela 15). Cabe ressaltar que, ao considerarmos os valores indexados para superfície corpórea, verificamos que o índice de massa do VE e o volume sistólico final do VD foram estatisticamente maiores naqueles indivíduos com cardiopatia. Não se observaram diferenças estatísticas quando comparados o T2* hepático entre esses grupos.

Tabela 15 – Comparações entre os diversos parâmetros da RMC entre os pacientes sem e com complicações cardíacas, exame final. Valores expressos em média ($\pm$ desvio padrão).

	Sem Cardiopatia (n=37)	Cardiopatas (n=5)	p (ANOVA)
T2* Miocárdico (ms)	29,5 ($\pm$ 11,8)	9,5 ($\pm$ 6,3)	0,0007
FEVE (%)	69,4 ($\pm$ 5,8)	67,0 ($\pm$ 14,6)	0,4886
VDF-VE (mL)	126,7 ($\pm$ 35,7)	144,8 ($\pm$ 35,8)	0,2943
VSF-VE (mL)	39,5 ($\pm$ 16,6)	50,2 ($\pm$ 32,3)	0,2399
Vol. Ejetado-VE (mL)	87,1 ($\pm$ 21,7)	94,8 ($\pm$ 21,7)	0,4628
Massa VE (g)	112,6 ($\pm$ 34,7)	149,4 ($\pm$ 36,7)	0,0330
VDFI-VE (mL/m ²)	80,9 ($\pm$ 13,5)	82,6 ($\pm$ 12,1)	0,7831
VSFI-VE (mL/m ²)	25,0 ($\pm$ 7,8)	28,5 ($\pm$ 16,4)	0,4269
Vol. Ejetado Ind.-VE (mL/m ²)	55,8 ($\pm$ 8,0)	54,2 ($\pm$ 7,8)	0,6889
Índice de Massa VE (g/m ²)	71,7 ($\pm$ 14,0)	85,7 ($\pm$ 16,8)	0,0459
FEVD (%)	64,4 ($\pm$ 5,1)	55,6 ($\pm$ 10,0)	0,0028
VDF-VD (mL)	141,1 ($\pm$ 43,9)	172,8 ($\pm$ 28,2)	0,1264
VSF-VD (mL)	51,7 ($\pm$ 22,4)	75,6 ($\pm$ 14,2)	0,0266
Vol. Ejetado-VD (mL)	89,4 ($\pm$ 23,1)	97,4 ($\pm$ 28,3)	0,4835
Massa VD (g)	24,3 ($\pm$ 8,4)	32,2 ($\pm$ 4,7)	0,0486
VDFI-VD(mL/m ²)	89,9 ($\pm$ 18,1)	99,5 ($\pm$ 12,2)	0,2546
VSFI-VD (mL/m ²)	32,6 ($\pm$ 10,5)	44,2 ($\pm$ 10,0)	0,0257
Vol. Ejetado Ind.-VD (mL/m ²)	57,3 ($\pm$ 9,0)	55,4 ($\pm$ 12,3)	0,6884
Índice de Massa VD (g/m ²)	15,4 ($\pm$ 3,8)	18,9 ($\pm$ 4,2)	0,0604
T2* Hepático (ms; n=43)	6,1 ($\pm$ 5,7)	2,8 ($\pm$ 2,0)	0,2225

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo nacional longitudinal visando avaliar o impacto da RMC na terapêutica de pacientes talassêmico. Estimados em mais de 500 pacientes em um levantamento de 2013-2015(5), e ainda considerados subestimados por dados internacionais, a maioria desses pacientes se encontra na região sudeste, e, apesar do atendimento estruturado no Sistema Único de Saúde, existe dependência dos pacientes por centros secundários e terciários de atendimento, que permitem o adequado acompanhamento das terapias transfusional e quelante. A partir de 2010, com a disponibilização dos exames de RMC no serviço de diagnóstico por imagem desta instituição, a aceitação e adesão dos pacientes talassêmicos à realização do método foi grande, mesmo em pacientes de menor idade, pois na nossa amostra o mais novo deles fez exame sem sedação aos 4,3 anos. Isso provavelmente demonstra o entendimento desses pacientes e familiares, a partir do seguimento clínico, da necessidade e importância do método diagnóstico para o seguimento e tratamento adequados pela equipe da hematologia.

Outro dado que sustenta esse entendimento foi que, dos 44 pacientes em nossa amostra inicial, 42 (95 %) deles realizaram mais de um exame, em verdade, com uma média de 4,7 exames por paciente no nosso período de análise. É rotina desse serviço e acompanha diretrizes nacionais e internacionais(5, 52), a realização anual dos exames em pacientes sem sinais de deposição de ferro miocárdico ($T2^* > 20$ ms) e a realização semestral naqueles com $T2^*$ abaixo de 20 ms.

Desde a sua descrição patológica em 1925 por Cooley, as talassemias tiveram sua história natural radicalmente alterada com a introdução das terapias transfusionais nos anos 60(11, 22), e posteriormente com a TQF, reduzindo sobretudo a mortalidade por doença cardíaca(28-30). Ainda sim, os eventos cardiovasculares são a mais frequente causa de morte dessa população(29), e mostrou-se necessário um exame que pudesse determinar quais pacientes apresentariam um risco aumentado de desenvolver doença cardíaca, visto que os demais parâmetros laboratoriais apresentavam fraca correlação com a doença cardíaca(13, 75), e falhavam na determinação do envolvimento cardíaco pela sobrecarga de ferro.

Uma das principais características da RM é a capacidade de caracterização tecidual. No caso da deposição de ferro, a técnica do T2* está consolidada como ferramenta ímpar de avaliação da deposição de ferro em diferentes tecidos(63), sendo possível inclusive, estimar a concentração de ferro no fígado(76) e no músculo cardíaco(61). Essa característica única do método permitiu a abordagem do paciente talassêmico de forma individualizada em relação ao órgão envolvido na maioria dos casos de morte, avaliando a deposição direta do ferro no músculo cardíaco, que se mostrou independente das demais medidas laboratoriais e do ferro hepático. Tem sido demonstrado uma nova alteração na história natural dessa doença, desde a introdução do método de forma sistemática(67, 69), apresentando valor prognóstico no seguimento desses pacientes.

Nesta amostra, ficou nítido o impacto da aplicação do exame para direcionar a conduta terapêutica, onde um quarto (25 %) desta população sofreu alguma alteração da TQF após o primeiro exame, na introdução do método no serviço. A medida do T2* está no centro da tomada de decisão terapêutica desses pacientes, assim como valores funcionais ventriculares(52), ambos determinados de forma ímpar pelo exame de RMC. Encontramos, em concordância com a literatura(48), a associação da redução do T2* miocárdico com a presença de doença cardíaca e óbito. Continua em disputa na literatura os efeitos dos diferentes quelantes e das terapias combinadas em relação a alterações dos diversos parâmetros de deposição férrica, laboratoriais e da RMC, e inclusive parâmetros volumétricos e funcionais(38, 42, 50, 77).

Foi identificado apenas um paciente com idade abaixo de 10 anos e T2* miocárdico abaixo de 20 ms (idade 8,9 anos, T2* de 16,5 ms). Nesse caso, a introdução de mudança terapêutica normalizou os valores do T2* miocárdico nos demais exames de seguimento. Esse achado está em concordância com descrições prévias da literatura(78), da presença de deposição acentuada de ferro miocárdico abaixo de 9,5 anos, como havia sido proposto previamente(79), como limite inferior e parâmetro para a realização do primeiro exame nesses pacientes. O serviço acompanha a recomendação do Ministério da Saúde de realização da RM para cálculo do T2* hepático e miocárdico a partir dos 10 anos de idade para os pacientes com boa adesão terapêutica, e a partir dos 7 anos nos casos de baixa adesão terapêutica, ou nos casos onde exista suspeita clínica de toxicidade cardíaca.

Foi possível demonstrar em 8 casos, uma melhora dos valores do T2* miocárdico após uma mudança terapêutica, a maioria deles pacientes que apresentaram deposição moderada de ferro, com T2* entre 10 e 20 ms, e normalização dos valores ao final do seguimento. Entretanto, uma grande parcela de pacientes portadores de deposição miocárdica acentuada, mesmo com instauração de mudança na TQF, não apresentou nenhuma alteração dos valores do T2* ou apresentaram até piora. Dois destes pacientes faleceram por complicações cardíacas nessa amostra.

Diversos fatores têm sido usados para explicar a ausência de melhora dos valores do T2*, e por consequência a redução da deposição do ferro miocárdico, após a mudança terapêutica. A adesão dos pacientes aos esquemas de tratamento é de longe o fator mais importante. Para a terapia com a Deferoxamina, o quelante mais amplamente utilizado, a maior limitação é a via de administração, subcutânea, e um esquema de 5 a 6 dias de injeção por semana, basicamente uma terapia contínua. O desenvolvimento das drogas de uso oral melhorou muito a adesão dos pacientes, com a Deferiprona administrada a cada 8 horas e o Deferasirox de administração diária. Entretanto, efeitos adversos são encontrados em todas as terapias, e mesmo em situações de adesão do paciente, frente a algumas complicações da TQF, é necessária mudança do esquema terapêutico. Pudemos demonstrar o efeito da medida do T2* miocárdico na mudança terapêutica desses pacientes, entretanto, não fizemos uma avaliação da adesão desses pacientes ao esquema de tratamento, como um índice de conformidade(12), tampouco foi feita uma avaliação das complicações da terapia quelante e suas implicações no tratamento. A comparação dos resultados dos exames de RMC também não seria possível entre os diferentes esquemas terapêuticos, pelo pequeno número de pacientes na amostra para essa avaliação.

Ao final do seguimento desta amostra, 5 pacientes apresentaram alguma complicação cardíaca, 4 deles com cardiopatia crônica necessitando seguimento específico, estes identificados desde o primeiro exame. Ocorreram dois óbitos durante o seguimento, relacionados ao agravamento de doença cardíaca (IC) crônica em um caso, e a evento de arritmia cardíaca com má evolução em um segundo caso. Todos estes pacientes apresentam medidas de T2* miocárdico abaixo de 20 ms, exceto por uma medida no primeiro exame de um paciente com FA crônica e TI, onde o resultado veio normal, embora no seguimento ele tenha

apresentado redução do T2* para índice de impregnação moderada. A correlação do T2* miocárdico com má evolução e pior prognóstico é documentada, assim como as dificuldades na decisão da terapia quelante, sendo necessário o reconhecimento pelo seguimento clínico de que o T2* abaixo de 10 ms é sinal de alerta importante para a pior evolução dos pacientes.

Em relação aos parâmetros volumétricos e funcionais da RMC, diversos autores tem relatado valores alterados para pacientes talassêmicos, no ventrículo esquerdo(66) e também do ventrículo direito(65), principalmente na ausência de deposição de ferro e relacionado ao quadro de anemia crônica a que esses pacientes estão expostos. O tamanho desta amostra não permitiu avaliação semelhante, principalmente pela grande variabilidade da idade dos pacientes examinados, muitos deles abaixo de 18 anos de idade (1º quartil = 17 anos). Demonstrou-se nesta amostra, entretanto, relação entre os pacientes com complicações cardíacas e a redução da FEVD, aumento do VSF do VD e também do VSF indexado do VD. Alpendurada et al(70) mostraram resultados semelhantes e mais robustos em uma amostra grande de pacientes, correlacionando o T2* miocárdico com a alteração desses parâmetros volumétricos e funcionais para o ventrículo direito, bem como a correlação da função de ambos os ventrículos. O autor sugere ainda, para uma pequena parcela dos pacientes de sua amostra, que alterações dos parâmetros do VD poderiam ser precursores de alterações do VE, secundárias à deposição de ferro. Liguori et al(80) também demonstraram deterioração dos parâmetros funcionais do VD e VE com a redução do T2* miocárdico, principalmente nos pacientes com valores abaixo de 14 ms. Em um estudo utilizando técnicas avançadas de Dopplerecardiografia, Bornaun et al(81) encontraram disfunção ventricular direita precoce em pacientes jovens e assintomáticos, com função ventricular esquerda normal. Diversos fatores podem influenciar a função ventricular direita nessa população de pacientes, incluindo o achado frequente de hipertensão arterial pulmonar(82), além da discussão da maior susceptibilidade do VD à deposição de ferro. Isso foi sugerido inclusive como fator de desenvolvimento de arritmias atriais(48) e a medida do T2* nas paredes do VD e dos átrios continua sendo um desafio para a RMC, dada a espessura reduzida dessas paredes. Restam dúvidas se a avaliação do ventrículo direito pela RMC, basicamente a determinação da FEVD e a análise qualitativa da contratilidade das paredes, pode trazer mais subsídios para o seguimento desses pacientes. Não se

pode definir, face ao tamanho da amostra estudada, se uma redução da FEVD poderia ser fator indicador de pior prognóstico nesses pacientes e se essa alteração antecederia uma deterioração da função ventricular esquerda, mas o acometimento precoce do VD tem uma base fisiológica racional. O VD tem sido negligenciado na avaliação de cardiopatias por conta das grandes limitações dos métodos de imagem utilizados antes do advento da RMC. Contudo, diversos estudos recentes têm demonstrado o relevante papel desta câmara em diversas patologias(81, 83-86).

A maior limitação desse estudo foi o tamanho de sua amostra populacional, e principalmente, sua grande variabilidade em relação à idade dos pacientes, com influência direta em diversas medidas volumétricas e funcionais cardíacas. Uma análise desses parâmetros com valores normais ficou impedida. Outras nuances das variações dos valores volumétricos cardíacos, como a influência das datas das transfusões em relação à aquisição dos exames não pode ser avaliada. Outras limitações foram comentadas acima, em momento oportuno da discussão.

Dentre as implicações clínicas, salienta-se a importância da medida do T2* miocárdico, e também hepático, na tomada de decisão terapêutica, embasada em diretrizes nacionais e internacionais. É fundamental a disponibilidade do exame para os pacientes seguidos no serviço de hematologia, e artifícios para redução do tempo de aquisição do exame, sem prejuízo diagnóstico, podem ser tomadas como já descrito previamente(68). Não é possível avaliar ainda dentro desta instituição, se é possível um espaçamento maior dos exames ou se parâmetros volumétricos e funcionais da RMC podem deixar de ser adquiridos em exames de seguimento mais próximos. Essas medidas poderiam contornar problemas de falta de disponibilidade do método, que podem impactar na tomada de decisão nos casos mais graves, ou mesmo aumentar a disponibilidade do método para o restante da população.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Caracterizou-se a população de pacientes beta-talassêmicos acompanhados nesta instituição, em relação aos diversos parâmetros da RMC, salientando-se o impacto da introdução do método na mudança terapêutica dessa população.

A medida do T2* miocárdico está correlacionada ao desenvolvimento de cardiopatia e pior evolução clínica, incluindo óbito. Parâmetros funcionais como o acometimento do VD podem ser indicadores precoces da deposição de ferro miocárdico.

A RMC é ferramenta diagnóstica central no acompanhamento dos pacientes beta-talassêmicos poli-transfundidos, auxiliando a decisão terapêutica, podendo ter implicações prognósticas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. lthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. *PLoS One*. 2014;9(7):e103020.
2. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, et al. beta-Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017018.
3. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(9):a011692.
4. Modell B. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;2008(6):480-7.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação-Geral de Sangue e H. Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta. 2016:182-.
6. Clark BE, Thein SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haematol*. 2004;26(3):159-76.
7. Adams JG, 3rd, Coleman MB. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. *Semin Hematol*. 1990;27(3):229-38.
8. Bank A. Understanding globin regulation in beta-thalassemia: it's as simple as alpha, beta, gamma, delta. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1470-3.
9. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a011858.
10. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, Riemer C, Patrinos GP, Anagnou N, et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat*. 2002;19(3):225-33.
11. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000;355(9220):2051-2.
12. In: rd, Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (CY)2014.
13. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(11):1135-46.
14. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassemia Clinical Research N. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-9.
15. Mokhtar GM, Gadallah M, El Sherif NH, Ali HT. Morbidities and mortality in transfusion-dependent Beta-thalassemia patients (single-center experience). *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(2):93-103.
16. Fung EB, Harmatz P, Milet M, Ballas SK, De Castro L, Hagar W, et al. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematol*. 2007;82(4):255-65.
17. Ladis V, Berdousi H, Palamidou F, Agrafioti C, Papadopoulou A, Anagnostopoulos G, et al. Morbidity and mortality of iron intoxication in adult patients

- with thalassemia major, and effectiveness of chelation. *Transfus Sci.* 2000;23(3):255-6.
18. Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6 Suppl 1:86-93.
 19. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11(2):167-80.
 20. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;56(13):1001-12.
 21. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *The New England journal of medicine.* 1994;331(9):574-8.
 22. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:227-31.
 23. Porter J, Taher A, Mufarrij A, Gavalas M. In: Eleftheriou A, Angastiniotis M, Telfer P, editors. *Emergency Management of Thalassaemia.* Nicosia, Cyprus 2012.
 24. Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, Underwood SR, Walton S, Huehns ER. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet.* 1984;1(8373):392-3.
 25. Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *Journal of the American College of Cardiology.* 1986;8(2):436-40.
 26. Wacker P, Halperin DS, Balmer-Ruedin D, Oberhansli I, Wyss M. Regression of cardiac insufficiency after ambulatory intravenous deferoxamine in thalassemia major. *Chest.* 1993;103(4):1276-8.
 27. Scalone L, Mantovani LG, Krol M, Rofail D, Ravera S, Bisconte MG, et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Current medical research and opinion.* 2008;24(7):1905-17.
 28. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet.* 1989;2(8653):27-30.
 29. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89(10):1187-93.
 30. Chern JP, Su S, Lin KH, Chang SH, Lu MY, Jou ST, et al. Survival, mortality, and complications in patients with beta-thalassemia major in northern Taiwan. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(5):550-4.
 31. Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, Caldarelli V, Dell'Amico MC, Spasiano A, et al. Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassemia major: a T2* magnetic resonance imaging study. *Haematologica.* 2011;96(4):515-20.
 32. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1974;232(0):201-10.
 33. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood.* 2003;102(5):1583-7.

34. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood*. 2003;102(1):17-24.
35. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107(9):3738-44.
36. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-7.
37. 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(14):1876-84.
38. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Cuccia L, D'Ascola GD, Santodirocco M, et al. Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: multicentre prospective comparison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monotherapy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:1.
39. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
40. Pathare A, Taher A, Daar S. Deferiasirox (Exjade) significantly improves cardiac T2* in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol*. 2010;89(4):405-9.
41. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferiasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2012;97(6):842-8.
42. Pepe A, Meloni A, Capra M, Cianciulli P, Prossomariti L, Malaventura C, et al. Deferiasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica*. 2011;96(1):41-7.
43. Neufeld EJ. Oral chelators deferiasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107(9):3436-41.
44. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Ward SE, Agnew JE, et al. High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassaemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. *Acta Haematol*. 1990;84(3):113-7.
45. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000;95(4):1229-36.
46. Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coelho OR, Loggetto S, Piga A, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med*. 2013;126(9):834-7.
47. Fernandes JL, Loggetto SR, Verissimo MP, Fertrin KY, Baldanzi GR, Fioravante LA, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassemia major. *Blood*. 2016;128(12):1555-61.
48. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120(20):1961-8.

49. Wood JC, Noetzli L. Cardiovascular MRI in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:173-9.
50. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2009;11:20.
51. Wood JC. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation.* 2009;120(20):1937-9.
52. Verissimo MP, Loggetto SR, Fabron Junior A, Baldanzi GR, Hamerschlak N, Fernandes JL, et al. Brazilian Thalassemia Association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(6):428-34.
53. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
54. He T, Gatehouse PD, Smith GC, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Firmin DN. Myocardial T2* measurements in iron-overloaded thalassemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2008;60(5):1082-9.
55. Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatric radiology.* 2007;37(12):1191-200; quiz 308-9.
56. 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. *European heart journal.* 2001;22(23):2171-9.
57. Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, et al. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging.* 2003;18(1):33-9.
58. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current opinion in hematology.* 2007;14(3):183-90.
59. Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ, Thalassemia International Federation Heart TI. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica.* 2006;91(10):1388-91.
60. Kirk P, He T, Anderson LJ, Roughton M, Tanner MA, Lam WW, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(2):315-9.
61. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation.* 2011;123(14):1519-28.
62. Leonardi B, Margossian R, Colan SD, Powell AJ. Relationship of magnetic resonance imaging estimation of myocardial iron to left ventricular systolic and diastolic function in thalassemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):572-8.
63. Pennell DJ. T2* magnetic resonance: iron and gold. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):579-81.
64. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with

intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004;127(3):348-55.

65. Carpenter JP, Alpendurada F, Deac M, Maceira A, Garbowski M, Kirk P, et al. Right ventricular volumes and function in thalassemia major patients in the absence of myocardial iron overload. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12:24.

66. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, Shah FT, Prescott E, Porter JB, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(6):1147-51.

67. Chouliaras G, Berdoukas V, Ladis V, Kattamis A, Chatziliami A, Fragodimitri C, et al. Impact of magnetic resonance imaging on cardiac mortality in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(1):56-9.

68. Abdel-Gadir A, Vorasettakarnkij Y, Ngamkasem H, Nordin S, Ako EA, Tumkosit M, et al. Ultrafast Magnetic Resonance Imaging for Iron Quantification in Thalassemia Participants in the Developing World: The TIC-TOC Study (Thailand and UK International Collaboration in Thalassaemia Optimising Ultrafast CMR). *Circulation*. 2016;134(5):432-4.

69. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:42.

70. Alpendurada F, Carpenter JP, Deac M, Kirk P, Walker JM, Porter JB, et al. Relation of myocardial T2* to right ventricular function in thalassaemia major. *European heart journal*. 2010;31(13):1648-54.

71. Ou P, Zhao Y, Fawal SE, Banka P, Powell AJ. Cardiac T2 measurements in patients with iron overload: a comparison of imaging parameters and analysis techniques. *Magnetic resonance imaging*. 2012;30(5):641-8.

72. Heiberg E, Sjogren J, Ugander M, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Design and validation of Segment--freely available software for cardiovascular image analysis. *BMC Med Imaging*. 2010;10:1.

73. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:35.

74. He T, Gatehouse PD, Kirk P, Tanner MA, Smith GC, Keegan J, et al. Black-blood T2* technique for myocardial iron measurement in thalassemia. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(6):1205-9.

75. Fernandes JL. MRI for Iron Overload in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):277-95.

76. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, Roughton M, Alam MH, He T, et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16:40.

77. Wongjaikam S, Kumfu S, Chattipakorn SC, Fucharoen S, Chattipakorn N. Current and future treatment strategies for iron overload cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:86-93.

78. Fernandes JL, Fabron A, Jr., Verissimo M. Early cardiac iron overload in children with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2009;94(12):1776-7.
79. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, Coates TD, Galanello R. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(6):917-20.
80. Liguori C, Pitocco F, Di Giampietro I, de Vivo AE, Schena E, Cianciulli P, et al. Relationship between myocardial T2 values and cardiac volumetric and functional parameters in beta-thalassemia patients evaluated by cardiac magnetic resonance in association with serum ferritin levels. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):e441-7.
81. Bornauin H, Dedeoglu R, Oztarhan K, Dedeoglu S, Erfidan E, Gundogdu M, et al. Detection of Early Right Ventricular Dysfunction in Young Patients With Thalassemia Major Using Tissue Doppler Imaging. *Iran J Pediatr*. 2016;26(3):e5808.
82. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation*. 2011;123(11):1227-32.
83. Furtado RG, Frota Ddo C, Silva JB, Romano MM, Almeida Filho OC, Schmidt A, et al. Right ventricular Doppler echocardiographic study of indeterminate form of chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(3):209-17.
84. Romano MMD, Moreira HT, Schmidt A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Imaging Diagnosis of Right Ventricle Involvement in Chagas Cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3820191.
85. Smedema JP, van Geuns RJ, Ector J, Heidbuchel H, Ainslie G, Crijns H. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC Heart Fail*. 2018;5(1):157-71.
86. D'Andrea A, Limongelli G, Baldini L, Verrengia M, Carbone A, Di Palma E, et al. Exercise speckle-tracking strain imaging demonstrates impaired right ventricular contractile reserve in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017;227:209-16.