

AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE TARDIA INDUZIDA POR ANTRACICLINAS EM CRIANÇAS APÓS TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA.

1- INTRODUÇÃO

A leucemia é a doença maligna mais comum da infância, correspondendo a aproximadamente 30% dos casos de câncer nessa faixa etária. As leucemias linfocíticas agudas (LLA) compreendem 85% dos casos de leucemia da infância, sendo uma doença rapidamente fatal na ausência de intervenção terapêutica.

A primeira abordagem quimioterapêutica para tratamento de LLA com uso da aminopterina ocorreu em 1948 (FARBER et al, 1948). Entretanto, somente a partir de 1962 surgiu o conceito de tratamento com poliquimioterapia seqüencial, com intenção curativa de LLA, principalmente em alguns centros médicos americanos. A partir de então, essa meta vem sendo crescentemente atingida, com enorme incremento nas últimas três décadas, quando surgiram os grandes grupos cooperativos de tratamento de LLA. Atualmente as taxas de sobrevida estão próximas a 80% (RIES et al, 2001).

A abordagem atual do tratamento da LLA baseia-se na utilização de altas doses de quimioterapia nos meses iniciais e também na utilização de poliquimioterapia, de forma a não permitir resistência cruzada. A duração total do tratamento é de dois a dois e meio anos, compreendendo três fases: indução da remissão medular, intensificação/consolidação e manutenção, além da profilaxia da neuroleucemia com quimioterapia intratecal durante todo o tratamento. A radioterapia profilática do sistema nervoso central,

que já foi utilizada no passado, atualmente é reservada para casos especiais ou para crianças que apresentam infiltração desse por células leucêmicas.

Os pacientes são estratificados ao diagnóstico da LLA em grupos de risco de recaída da doença. Utilizam-se protocolos de tratamento mais intensivos para os de alto risco de recidiva e menos intensivos para os de baixo risco de recidiva. Essa estratégia visa oferecer maior chance de sobrevida e de cura da neoplasia, minimizando-se os efeitos colaterais do tratamento. Mesmo com esse refinamento, alguns efeitos colaterais tardios da quimioterapia podem interferir na qualidade de vida e na sobrevida daqueles adultos jovens que se curaram da LLA na infância.

As mais freqüentes seqüelas tardias observadas nesses pacientes são: cardíacas (cardiomiopatia, arritmias), pulmonar (fibrose), endócrinas (retardo de crescimento, hipotireoidismo, disfunção ou falência gonadal), renal (redução da taxa de filtração glomerular), neuropsíquica (disfunção intelectual, ansiedade permanente pelo risco de recidiva da doença), segunda neoplasia (leucemias secundárias ou tumores sólidos), catarata, etc.

A identificação desses efeitos colaterais tardios relacionados ao tratamento – físicos, neuropsíquicos e sócio-econômicos –, assim como o risco de mortalidade por eles ocasionados é hoje uma preocupação em todos os centros de tratamento de câncer infantil (MERTENS et al, 2001 – Childhood Cancer Survivor Study). Grandes coortes retrospectivas desses pacientes estão sendo estudadas e propiciarão ações corretivas e profiláticas para os futuros pacientes que estão sendo incluídos em novos protocolos de tratamento (SIMONE, 2003; PUI et al, 2003; BATHIA, 2003).

Mesmo nos países desenvolvidos, a incidência desses efeitos colaterais tardios é subnotificada, pela necessidade de longo seguimento dos pacientes. Em nosso País, apesar do inadequado seguimento em longo prazo dos pacientes tratados de LLA infantil, principalmente por razões sócio-econômicas, já foi publicado um trabalho demonstrando déficit do crescimento desses pacientes (VILELA & VIANA, 2006).

1.1 – Cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas

A cardiotoxicidade é um dos eventos adversos tardios mais graves e com séria repercussão na sobrevida em longo prazo dos sobreviventes ao tratamento de LLA. Resulta, principalmente, do uso das antraciclinas, administradas nas fases iniciais do tratamento.

As antraciclinas, embora claramente reconhecidas como fator de risco para cardiotoxicidade, quando associadas a vincristina e corticóide na fase inicial do tratamento, aumentam a taxa de remissão e a sobrevida livre de doença, justificando a sua permanência nos protocolos de tratamento de LLA, tanto da criança como do adulto (SIMONE, 1976; SALLAN et al, 1977; HITCHCOCK-BRYAN et al, 1986; RAMMELOO et al, 2000). Entretanto o conhecimento recente de que a cardiotoxicidade à antraciclina pode ser identificada clinicamente ou subclínicamente até vários anos ou décadas após a suspensão do tratamento, associado ao crescente número de adultos jovens sobreviventes de tratamento de câncer infantil no início do século XXI (um para cada 900 adultos jovens de 15 a 45 anos nos Estados Unidos – SHAN et al, 1996), justifica a necessidade de se diagnosticar precocemente a seqüela miocárdica, para que ações terapêuticas e profiláticas possam ser tomadas. Além disso, a dose acumulada “segura” de antraciclina permanece desconhecida. Doses ≥ 300 mg/m² estão fortemente

associadas a risco de cardiotoxicidade. Entretanto há trabalhos demonstrando alterações cardiológicas subclínicas com doses bem menores (STEINHERZ et al, 1991; KAPUSTA et al, 2001; LIPSHULTZ et al, 2005).

1.2 – Mecanismos da cardiotoxicidade pelas antraciclinas

As antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina) são drogas citotóxicas potentes, amplamente utilizadas no tratamento de leucemias agudas.

São substâncias naturais, isoladas a partir de colônias de *Streptomyces*, biodegradadas no fígado e excretadas na bile; apenas 10% da droga é excretada pelos rins. Assim, disfunção hepática pode modificar os níveis séricos das antraciclinas, mas sua atividade não é afetada na disfunção renal (JOHNSON et al, 1998).

O mecanismo de atividade antitumoral das antraciclinas permanece controverso (BALIS et al, 1993), mas parece incluir:

- ativação das vias de transdução de sinal;
- geração de metabólitos oxigênio-reativos;
- estimulação da apoptose;
- inibição da atividade catalítica da topoisomerase II;
- efeito citotóxico direto por interação com a membrana celular levando à ruptura dos lipídios da membrana.

Vários derivados das antraciclinas estão sendo produzidos com o intuito de minimizar a cardiotoxicidade e estender o espectro de atividade

antitumoral. A mitoxantrona, derivado antraquinona, vem sendo utilizada principalmente no tratamento das leucemias de adultos, porém com risco de cardiotoxicidade similar às antraciclina nas doses correntes (BENJAMIN, 1995).

A cardiotoxicidade pelas antraciclina é acumulativa e diferentes mecanismos têm sido postulados, o que sugere que o dano cardíaco seja multifatorial. As principais hipóteses para explicar a cardiotoxicidade foram descritas por KAPUSTA, 2002:

- *Hipótese da formação de radicais livres:*

As antraciclina têm alta afinidade pela cardiolipina, o principal componente fosfolipídico da membrana mitocondrial das células cardíacas, o que resulta em acúmulo seletivo da droga dentro dessas células. No interior das células, elas ligam-se ao ferro, formando o complexo ferro-antraciclina que, por mecanismo oxidativo catalizado pelo ferro, resulta na formação de radicais livres: superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxil. Esses radicais são tóxicos para o miócito, lesando a membrana lipídica celular e vários componentes intracelulares, incluindo ácidos nucléicos, lípidos e proteínas. Eles também interferem no transporte de cálcio, levando ao acúmulo de cálcio intracelular.

- *Acúmulo de cálcio intracelular, causando arritmias.*

- *Hipótese dos metabólitos das antraciclina:*

Os metabólitos doxorrubicinol e adriamicinol são mais tóxicos que a droga primitiva, sugerindo que estes podem contribuir para a cardiotoxicidade.

- *Hipótese das prostaglandinas e fator ativador de plaquetas (PAF):*

A doxorubicina estimula a produção de prostaglandinas e tromboxanes, que podem estar envolvidos no mecanismo de cardiotoxicidade.

- *Hipótese da histamina:*

As antraciclina estimulam a liberação de histamina pelos mastócitos que, por mecanismo não esclarecido, causaria lesões histológicas na célula cardíaca. Os radicais livres gerados pelas antraciclina podem mediar a liberação da histamina que, por sua vez, facilita o influxo de cálcio intracelular, via receptor H2 da histamina.

- *Distúrbio da função adrenérgica miocárdica.*

- *Elaboração de citocinas pró-inflamatórias:*

Doxorrubicina induz liberação de TNF-alfa e interleucina 2, que estão associadas com o desenvolvimento de cardiotoxicidade.

- *Interação direta com o sistema contrátil actina-miosina.*

Todos esses mecanismos vão levar a dano intracelular ou morte do miócito, com futura fibrose miocárdica.

Análise histopatológica do miocárdio, após exposição a antraciclina, mostra redução parcial ou completa do conteúdo microfibrilar. Lesão aguda pode ser demonstrada após uma única aplicação de doxorubicina. As anormalidades histopatológicas podem resolver-se até 24 horas após a administração da droga, o que indica reparo celular, porém com doses adicionais, essas alterações podem tornar-se irreversíveis.

Há na literatura vários sistemas de graduação da intensidade das alterações histológicas no miocárdio, definidas através de biópsia endomiocárdica por cateterismo cardíaco (BILLINGHAN et al, 1978).

1.3 – Tipos de cardiotoxicidade pelas antraciclina

Três tipos distintos de cardiotoxicidade têm sido descritos (SHAN et al, 1996; GRENIER et al, 1998):

Primeiro, *uma lesão miocárdica aguda ou subaguda* que se desenvolve durante ou até um ano de tratamento com antraciclina. Causa arritmias, síndrome miocardite-pericardite e falência aguda do ventrículo esquerdo (VE). Essa forma é rara e geralmente reversível, podendo, entretanto, evoluir para cardiomiopatia crônica. Não está relacionada com doses acumuladas de antraciclina, podendo desenvolver-se imediatamente após uma única dose da droga. Está associada com necrose aguda do miócito e infiltração miocárdica por células inflamatórias. Essas alterações patológicas não são vistas na forma crônica e tardia de cardiotoxicidade. Também pode ocorrer efusão pericárdica. As principais alterações clínicas são arritmias, detectadas em análise eletrocardiográfica: QRS de baixa voltagem, prolongamento do intervalo QT, alterações no segmento ST e inversão da onda T, taquicardia sinusal, ventricular ou supraventricular, bloqueio átrio-ventricular e bloqueio de ramos. As arritmias são geralmente transitórias, mas há casos descritos de morte súbita (BRISTOW et al, 1978; WORTMAN et al, 1979; LIPSHULTZ et al, 1989; LARSEN et al, 1992). Alterações ecocardiográficas comuns nessa forma de cardiotoxicidade são redução do percentual de encurtamento sistólico do VE e da fração de ejeção do VE. Elevação sérica da troponina-T cardíaca, um marcador de

lesão miocárdica aguda, também pode ocorrer (LIPSHULTZ et al, 1997; LIPSHULTZ et al, 1999; HERMAN et al, 1999).

Segundo, *cardiotoxicidade crônica de início precoce*, notada após um ano do tratamento com as antraciclina.

Em crianças, essa forma de cardiotoxicidade ocorre menos frequentemente que a forma crônica de início tardio e parece resultar do dano ou morte do miócito. Pode ser precedida pelas alterações descritas como miocardiopatia aguda ou subaguda ou ser detectada somente nessa fase do tratamento.

Terceiro, *cardiotoxicidade crônica de início tardio*, que se manifesta após um período de latência de vários anos a décadas após o tratamento com as antraciclina.

É a forma de cardiotoxicidade mais frequentemente observada em crianças e adultos jovens que se curaram de LLA na infância. Os adultos, diferentemente das crianças, raramente desenvolvem cardiotoxicidade crônica de início tardio (SCHWARTZ et al, 1987; GOORIN et al, 1990).

Pela definição original de cardiotoxicidade de início tardio, há um período durante o qual nenhuma disfunção ventricular esquerda ou arritmia é detectada, a função cardíaca parece normal e o paciente é assintomático. Seguindo esse período de latência, há deterioração progressiva da função ventricular esquerda, com surgimento de sintomas clínicos, que são associados à alta incidência de morbidade e mortalidade.

Esse período de latência, antes do diagnóstico de cardiotoxicidade tardia, tem-se tornado relativo, já que cardiomiopatia assintomática tem sido detectada por meio de exames ecocardiográficos – convencional, tecidual e

sob estresse –, testes eletrofisiológicos e angiocardiografia com radionuclídeo.

A cardiotoxicidade tardia em crianças é presumivelmente causada pela redução do potencial de crescimento do miocárdio, secundária à lesão dos miócitos pelas antraciclinas. Com o crescimento somático dessas crianças, há uma inadequação da massa ventricular esquerda, com excessiva pós-carga e função diminuída (LIPSHULTZ et al, 1991; LEANDRO et al, 1994). Terapia com hormônio de crescimento poderia desencadear descompensação cardíaca, por exacerbar esse mecanismo (LIPSHULTZ et al, 1989).

O reconhecimento dessa forma de cardiotoxicidade tardia tem levado à necessidade de monitorização, por tempo indeterminado, dos sobreviventes tardios de câncer infantil tratados com antraciclinas, para diagnóstico precoce de cardiomiopatia, antes da ocorrência de insuficiência cardíaca (LIPSHULTZ et al, 1991; STEINHERZ et al, 1991; SCHINN et al, 1991; JANINE et al, 1994; KAPUSTA et al, 2000; KAPUSTA et al, 2001; POUTANEN et al, 2003; EWER et al, 1994; CHANDRAKANT et al, 1994; YEUNG et al, 1991). A incidência de disfunção ventricular esquerda continua aumentando com o tempo e já há vários casos de insuficiência cardíaca “de novo” em adultos jovens até mais de 20 anos após terem eles recebido antraciclinas durante a infância (STEINHERZ et al, 1991; STEINHERZ et al, 1994; SHAN et al, 1996; KREMER et al, 2001; LIPSHULTZ et al, 2005).

Assim, o maior tempo de seguimento dos pacientes após a suspensão de quimioterapia que incluiu antraciclinas passou a ser “fator de risco” para detecção de cardiotoxicidade tardia.

1.4- Fatores de risco para cardiotoxicidade

Vários fatores de risco têm sido descritos como potencializadores do desenvolvimento de cardiotoxicidade pelas antraciclinas (VON HOFF et al, 1979; CUTHBERTSON et al, 1994; KRISCHER et al, 1997; GRENIER et al, 1998).

Dose acumulada de antraciclinas:

Altas doses de antraciclinas são um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de miocardiopatia tardia. O risco aumenta progressivamente com o aumento da dose (LIPSHULTZ et al, 1995). Doses maiores que 550 mg/m² aumentam rapidamente a incidência de cardiotoxicidade (VON-HOFF et al, 1979; CUTHBERTSON et al, 1994; SHAN et al, 1996). Doses \geq 300 mg/m² estão associadas com risco de cardiotoxicidade tardia em várias publicações de grandes séries de pacientes (SORENSEN et al, 1997; NYSON et al, 1998; KREMER et al, 2001).

RAMMELOO et al, 2000, em estudo randomizado de administração ou não de daunorrubicina durante tratamento de indução de LLA, não encontraram alterações cardíacas no grupo de crianças que usou dose acumulada de 100 mg/m² da droga, com acompanhamento variando de 11,4 até 17,8 anos após tratamento.

SORENSEN et al, 1997, encontraram incidência reduzida de anormalidades cardíacas após o uso de protocolos contendo baixas doses de antraciclinas – dose acumulada de 90 a 270 mg/m² –; outros trabalhos sugerem que antraciclinas, mesmo em doses baixas (< 300 mg/m²) estão

associadas a anormalidades cardíacas subclínicas (KAPUSTA et al, 2000; KAPUSTA et al, 2001; SWAIN et al, 2003; LIPSHULTZ et al, 2005). Por outro lado, BRIGAS et al, 1995, relataram distúrbio cardíaco funcional relacionado à quimioterapia, independentemente do uso de antraciclina, em crianças com doença neoplásica.

O limite da dose acumulada da antraciclina que não causaria cardiotoxicidade contínua, entretanto, desconhecido. Os artigos publicados mostram resultados conflitantes, indicando que múltiplos fatores, além da dose da antraciclina, devem estar associados ao risco de cardiotoxicidade.

Em um artigo de revisão, KREMER et al, 2002, analisando a frequência e os fatores de risco de cardiotoxicidade associada às antraciclina, apontam a dificuldade de interpretação desses resultados conflitantes como consequência de metodologias distintas, desde a seleção de pacientes, aos métodos utilizados para avaliar a função cardíaca, a duração do seguimento dos pacientes, o tipo de antraciclina e esquema de administração da droga utilizado, a concomitância do uso de outras drogas cardiotóxicas e de irradiação mediastinal.

O estudo de coortes de sobreviventes já é um viés de seleção, pois os pacientes que morreram precocemente por miocardiopatia aguda são, obviamente, excluídos da análise.

Combinação com outros agentes quimioterapêuticos:

Em todos os protocolos de tratamento de leucemias agudas, utiliza-se poliquimioterapia. Os principais agentes quimioterápicos que, associados

às antraciclina, potencializam a sua cardiotoxicidade são (VON HOFF et al, 1979; YEH et al, 2004):

Ciclofosfamida: não acarreta risco aumentado de cardiotoxicidade quando utilizada nas doses habituais dos protocolos de tratamento de LLA; entretanto em doses altas, como as utilizadas nos regimes de condicionamento para transplante de medula óssea, é potencialmente cardiotóxica. Esse efeito colateral também é potencializado por radioterapia mediastinal prévia.

Metotrexate: é especialmente hepatotóxico e pode ter papel no aumento do risco de cardiotoxicidade por ocasionar níveis séricos mais elevados ou mais prolongados de antraciclina. Não tem ação tóxica direta no coração.

Citarabina: em doses altas, em combinação com a ciclofosfamida, pode causar cardiomiopatia.

Alcalóides da Vinca: quanto associados com arteriopatía coronária ou radioterapia mediastinal prévia, levam a risco aumentado de cardiotoxicidade.

Vários outros agentes quimioterápicos são associados ao risco de cardiotoxicidade, porém não são usuais nos protocolos de tratamento de LLA, como bussulfan, cisplatina, mitomicina, anticorpos monoclonais (Alemtuzumab, Rituximab), interleucinas, interferon alfa, ácido all-trans-retinóico, trióxido de arsênio, pentostatin, talidomida, imatinibe e ansacrina. Esta última é utilizada em alguns protocolos de resgate para pacientes recidivados e claramente aumenta o risco de cardiotoxicidade as antraciclina (CUTHBERTSON et al, 1994).

Velocidade de infusão e intervalo de administração das antraciclinas:

Para adultos, a infusão contínua de antraciclinas é menos cardiotoxica do que a infusão em *bolus* (LEGHA et al, 1982; HORTOBAGYI et al, 1989).

Em crianças, entretanto, o mecanismo de cardiotoxicidade tardia é diferente do adulto e a vantagem da infusão contínua descrita nos adultos não pode ser extrapolada para as crianças, havendo até trabalhos demonstrando que a infusão lenta não é cardioprotetora para as crianças (LIPSHULTZ et al, 2002).

Por outro lado, a dose por aplicação e o intervalo entre as aplicações constituem fatores de risco para cardiotoxicidade, tanto em adultos quanto em crianças (EWER et al, 1998; LIPSHULTZ et al, 1995; VON HOFF et al, 1979). O fracionamento da dose planejada em aplicações semanais é menos cardiotoxico do que a infusão de dose alta a intervalos maiores.

Gênero:

O gênero feminino tem maior risco de desenvolver cardiotoxicidade precoce e tardia, por razões ainda não completamente esclarecidas (CUTHBERTSON et al, 1994; LIPSHULTZ et al, 1995; KRISCHER et al, 1997). A razão para isso parece ser uma menor depuração da droga nas mulheres devido ao maior teor de tecido adiposo nessas em relação aos homens.

Idade ao tratamento com antraciclina:

O risco de cardiotoxicidade caracteristicamente aumenta com a idade na população adulta. Para crianças, a idade muito baixa (< 1 ano) é um fator de risco para cardiotoxicidade precoce e o maior fator preditivo de atrofia da parede ventricular. (LIPSHULTZ et al, 1991; LIPSHULTZ et al, 1995; GRENIER et al, 1998). No estudo publicado por MERTENS et al, 2001, que investigou a influência da idade durante a exposição às antraciclina, no risco de cardiotoxicidade, a idade menor que seis anos foi relacionada com maior risco.

Irradiação mediastinal:

Irradiação mediastinal tem sido apontada como fator de risco independente para cardiotoxicidade precoce em adultos, em análise multivariada (BRISTON et al, 1978). Em crianças, alteração da função cardíaca, tanto precoce como tardia, foi relatada após irradiação mediastinal e uso de antraciclina (STEINHERZ et al, 1991; SHAN et al, 1996).

A irradiação cardíaca e as antraciclina são ambas cardiotóxicas. Entretanto o dano cardíaco causado pela irradiação mediastinal é principalmente no pericárdio e no endotélio vascular, enquanto o dano causado pelas antraciclina é no miócito. É possível que irradiação prévia do coração aumente a ação lesiva da antraciclina.

Etnia:

Estudos recentes têm demonstrado uma maior incidência de cardiotoxicidade induzida por antraciclina na etnia negra (KRISCHER et

al, 1997; HASSAN et al, 2004). Como já foi demonstrado na literatura, a etnia negra apresenta risco muito aumentado para hipertensão arterial e doença cardiovascular aterosclerótica, muitas vezes manifestas em idade jovem, o que poderia explicar, parcialmente, a maior incidência de cardiotoxicidade tardia pelas antraciclinas nos adultos jovens de etnia negra.

Tipo de neoplasia:

Alguns poucos estudos associaram o tipo de neoplasia com um aumento de cardiotoxicidade, porém eles não levaram em consideração a idade em que houve exposição à antraciclina e nem a dose acumulada de antraciclina com o tipo de neoplasia (LIPSHULTZ et al, 1995).

Trissomia 21:

Crianças com síndrome de Down, não-portadoras de má formação cardiovascular congênita mostraram risco aumentado para cardiotoxicidade precoce e tardia pela antraciclina na experiência do Pediatric Oncology Group (KRISCHER et al, 1997).

Duração do seguimento:

Conforme já mencionado anteriormente, a duração do seguimento dos pacientes que receberam antraciclinas na infância é hoje um fator importante a se considerar na detecção de cardiotoxicidade tardia. Anormalidades cardíacas tornam-se mais frequentes quando os pacientes são seguidos por mais tempo (LIPSHULTZ et al, 1991; STEINHERZ et al,

1991; STEINHERZ et al, 1994; NYSON et al, 1995; SHAN et al, 1996; LIPSHULTZ et al, 1998; KREMER et al, 2001; LIPSHULTZ et al, 2005).

Ocorrência de cardiotoxicidade precoce:

Como já mencionado anteriormente, os pacientes que apresentam esse tipo de cardiotoxicidade são de maior risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia, que pode ser um evento seqüencial ou um dano cardíaco aditivo.

Outros fatores de risco sugeridos:

Infecção viral intercorrente pode desencadear cardiotoxicidade tardia, especialmente nos pacientes que já tiveram dano cardíaco subclínico induzido pelas antraciclinas. A infecção viral intercorrente pode representar um fator de estresse miocárdico adicional (ALI et al, 1994).

Outros fatores de estresse cardiovascular poderiam também desencadear disfunção cardíaca tardia, como gravidez e atos cirúrgicos (SHAN et al, 1996).

1.5- Monitorização da cardiotoxicidade

Diferentes métodos têm sido descritos, em numerosas publicações, para monitorizar a cardiomiopatia induzida pelas antraciclinas. Pela grande diversidade das metodologias utilizadas até o momento, os resultados têm sido, às vezes, contraditórios e difíceis de serem interpretados. Desse modo, até o presente, nenhum deles mostrou-se eficaz para prever a evolução cardiológica desses pacientes. Entretanto seja qual for o método,

se for detectada cardiotoxicidade clínica, recomendam-se modificações da dose ou suspensão das antraciclina durante o tratamento.

Em 1992, o Comitê de Cardiologia do Children's Cancer Study Group (CCSG) publicou diretrizes para monitorização cardiológica de crianças durante e após terapia com antraciclina (STEINHERZ et al, 1992). Nas suas recomendações, sugeriu-se monitorização seriada por meio de eletrocardiograma, ecocardiograma e angiocardiograma com radionuclídeo. Quando disfunção cardíaca subclínica fosse encontrada, a antraciclina deveria ser suspensa ou ter sua dose reduzida, se ela fosse considerada indispensável no protocolo terapêutico.

LIPSHULTZ et al, 1994, publicaram um artigo com o objetivo de rever as recomendações do Comitê de Cardiologia do CCSG. Nessa publicação, os autores questionaram e desaconselharam a redução de dose da antraciclina baseada em anormalidades cardíacas subclínicas, pelos métodos acima mencionados, e na ausência de cardiotoxicidade clínica evidente. Eles apontavam para o risco, com a redução da dose de antraciclina, de se aumentarem a morbidade e a mortalidade dos pacientes pela neoplasia e sugeriam que estudos clínicos prospectivos controlados seriam necessários para determinar a modificação de dose baseada em resultados de exames laboratoriais. Quando a cardiotoxicidade clínica estivesse presente, modificação da dose seria recomendável. Eles questionaram, ainda, o impacto econômico dessa monitorização seriada.

Publicações posteriores estenderam o debate a respeito dessas diretrizes, não havendo, entretanto, consenso até o momento quanto ao método laboratorial mais eficaz para detectar anormalidades cardíacas precoces e

predizer a sua evolução (STEINHETZ et al, 1994; SINGAL et al, 1998; LIPSHULTZ et al, 1999; SWAIN SM, 1999).

Os exames de avaliação/monitorização cardíaca mais utilizados são: eletrocardiografia, eco-Dopplercardiografia, cintilografia com radionuclídeo, teste ergométrico, biópsia endomiocárdica, troponina T cardíaca, entre outros, menos utilizados.

Eletrocardiografia:

Alterações eletrocardiográficas transitórias, incluindo arritmias, podem ser secundárias à cardiotoxicidade aguda por terapia com antraciclina e irradiação cardíaca. Apesar disso, nos protocolos correntes de tratamento quimioterápico, os pacientes não são usualmente monitorados por eletrocardiografia durante ou após o tratamento. As arritmias são geralmente transitórias, porém há casos de taquicardia ventricular que podem evoluir para insuficiência cardíaca crônica ou morte súbita (BRISTOW et al, 1978; WORTENAN et al, 1979; LIPSHULTZ et al, 1989; LARSEN et al, 1992).

As anormalidades eletrocardiográficas – encurtamento do intervalo QT, QRS de baixa voltagem, inversão da onda T e elevação ou depressão do segmento ST e arritmias –, entretanto, não se limitam apenas à fase aguda do tratamento com antraciclinas. Sobreviventes tardios de neoplasias em cujo tratamento se incluíram antraciclinas podem apresentar arritmias ventriculares, mesmo quando receberam doses acumuladas abaixo de 300 mg/m².

Alguns autores têm sugerido que a eletrocardiografia dinâmica ambulatorial (Holter 24 horas) deva ser incluída como um dos métodos de

monitorização cardíaca tardia, associada a ecocardiografia (LARSEN et al, 1992; SCHWARTZ et al, 1993).

Eco-Dopplercardiografia

A eco-Dopplercardiografia é uma técnica não-invasiva, referente a diferentes modalidades diagnósticas, que empregam o ultra-som para o exame do coração. Ela pode ser utilizada para avaliar a estrutura e a função do coração, especialmente na avaliação da função sistólica e diastólica ventricular esquerda. É um dos métodos diagnósticos mais utilizados para detectar cardiotoxicidade por antraciclina, tanto precoce como tardia.

Disfunção ventricular esquerda sistólica e/ou diastólica, de leve a moderada, tem sido relatada em diversas publicações (MARCHANDISE et al, 1989; GOORIN et al, 1990; LIPSHULTZ et al, 1991; STEINHERZ et al, 1991; LIPSHULTZ et al, 1995), assim como sinais eco-Dopplercardiográficos de cardiomiopatia dilatada ou restritiva (LIPSHULTZ et al, 1995; BU'LOCK et al, 1996; GRENIER et al, 1998).

Vários estudos têm questionado a validade da eco-Dopplercardiografia em repouso para se detectar lesão miocárdica em crianças tratadas com antraciclina. O emprego da ecocardiografia sob estresse farmacológico tem demonstrado alterações não detectadas precocemente no exame em repouso (EWER MS, 2004; YEUNG et al, 1991; CHANDRAKANT et al, 1994; LENK et al, 1998). Entretanto, LANZARINI et al, 2000, não observaram, em crianças, disfunção cardíaca significativa na eco-Dopplercardiografia sob estresse com dobutamina.

O chamado *Índice de Performance Miocárdica (índice de Tei)* foi idealizado para incluir os intervalos de tempo sistólicos e diastólicos e

assim obter um valor que teoricamente expressaria a performance global ventricular. Os intervalos são obtidos facilmente pelo Doppler pulsado convencional e o seu cálculo se faz através da medida do tempo entre o fechamento e abertura da valva mitral menos o tempo de ejeção da valva aórtica, dividido pelo tempo de ejeção da valva aórtica (no caso de análise do ventrículo esquerdo). Sabe-se que a disfunção sistólica resulta num prolongamento da pré-ejeção (tempo de contração isovolumétrica) e uma redução do tempo de ejeção e que tanto a disfunção sistólica quanto a diastólica alteram o relaxamento, prolongando o tempo de relaxamento isovolumétrico.

Esse índice foi relatado em alguns trabalhos como método de detecção precoce de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em crianças (ISHII et al, 2000; EIDEM et al, 2000).

Mais recentemente, o *Doppler tecidual*, uma modalidade ecocardiográfica empregada para a detecção e quantificação das velocidades regionais do miocárdio (SUTHERLAND et al, 1994), tem sido utilizada, de forma adicional à ecocardiografia convencional, principalmente para avaliação da função diastólica do VE (GARCIA et al, 1998). O Doppler tecidual registra sinais de velocidades relacionados à arquitetura e orientação das fibras do miocárdio, permitindo avaliar a sua função longitudinal e radial, e refletindo diretamente as suas propriedades de contração e relaxamento (ARANDA et al, 1998). Valores referenciais de normalidade para crianças híginas foram estabelecidos em grandes casuísticas (RYCHIK et TIAN, 1996; MORI et al, 2000; KAPUSTA et al, 2000).

Permite a análise da função ventricular regional e, por isso, é particularmente importante para detectar anormalidades locais, antes que a

função global dos ventrículos esteja alterada. Tem sido utilizado como método aparentemente mais sensível para detecção de lesão miocárdica subclínica em crianças que receberam antraciclina (KAPUSTA et al, 2000; KAPUSTA et al, 2001; KAPUSTA et al, 2003).

Angiocardiografia com radionuclídeo:

Essa técnica avalia a estrutura e função do ventrículo esquerdo e tem sido utilizada por alguns pesquisadores como método de avaliação da função cardíaca de pacientes pós-tratamento com antraciclina (SCHWARTZ et al, 1987; STEINHETZ et al, 1992; LEANDRO et al, 1994; AGARWALA et al, 2000).

Os parâmetros utilizados são principalmente diâmetro interno e volume, fração de ejeção do VE e padrão de movimentação sistólica e diastólica. Como as alterações na fração de ejeção do VE só são detectadas após a ocorrência de um grau crítico de lesão miocárdica, esse método não é muito sensível para detectar cardiotoxicidade subclínica. Tem também a desvantagem de utilizar substância radioativa e ser um método oneroso para avaliação seriada.

Teste ergométrico:

Eletrocardiograma sob estresse físico envolve múltiplos sistemas, principalmente o cardiovascular, respiratório e músculo-esquelético.

A realização e interpretação desses testes durante ou logo após o tratamento quimioterápico pode ser muito difícil, pois fatores intrínsecos da doença ou do tratamento, tais como febre, anemia, estado geral do paciente, podem interferir no exame. A realização tardia de testes de esforço, muitos anos após a quimioterapia, também pode sofrer interferências de seqüelas tardias do tratamento, como alterações endócrinas – retardo de crescimento,

hipotireoidismo –, seqüelas esqueléticas por corticoterapias ou radioterapia e obesidade.

Desse modo, os testes de esforço físico são poucos específicos para avaliar a função cardíaca, porém podem ser úteis para detectar cardiotoxicidade subclínica principalmente quando associados a estudos ecocardiográficos. São úteis também para avaliar o estado geral de saúde do paciente (TURNER-GOMES et al, 1996).

Troponina-T cardíaca:

A determinação da concentração sérica de várias enzimas que são liberadas das células musculares cardíacas é um método de detecção precoce de lesão miocárdica. Dentre essas enzimas, a troponina-T cardíaca tem sido utilizada como marcador precoce de lesão miocárdica em várias condições, incluindo infarto agudo do miocárdio, miocardite aguda e angina instável.

Recentemente, um teste de segunda geração com imunoensaio mostrou-se capaz de distinguir a isoforma presente no músculo cardíaco da isoforma presente no músculo esquelético, tornando o teste bastante cardioespecífico.

Utilizando esse teste, LIPSHULTZ et al, 1997, observaram, em crianças tratadas para LLA, que pequenos aumentos da concentração sérica de troponina-T cardíaca após dose inicial de doxorrubicina foram preditivos de risco subsequente de anormalidades do ventrículo esquerdo, incluindo adelgaçamento da parede e dilatação. Posteriormente, LIPSHULTZ et al, 1999, observaram que grandes aumentos dos níveis de troponina-T cardíaca correlacionaram-se com lesão crônica do miócito, que durava de semanas a meses.

Em um outro estudo, HERMAN et al, 1999, utilizando modelo animal, demonstraram a utilidade da determinação sérica de troponina-T cardíaca para monitorizar a extensão da toxicidade cardíaca induzida por antraciclina. Esse estudo indicou que a magnitude do aumento dos níveis séricos de troponina-T cardíaca é dependente da dose acumulada de doxorubicina que, por sua vez, correlaciona-se com a gravidade da cardiotoxicidade.

Atualmente, a quantificação sérica da troponina-T cardíaca, com testes de terceira geração, que são de alta sensibilidade e especificidade, tem sido utilizada como marcador precoce de cardiotoxicidade, podendo ser útil para orientar modificações de dose das antraciclina durante o tratamento (KILICKAP et al, 2005). Não é um método aplicável para detecção de cardiotoxicidade tardia, na qual o miocárdio apresenta seqüela fibrótica da necrose ocorrida na fase aguda. Pode também ser utilizada para monitorizar a evolução da falência cardíaca crônica já instalada, indicando perda progressiva de miócitos e identificando pacientes que teriam evolução clínica desfavorável (LOGEART et al, 2001; PERNA et al, 2004).

Biópsia endomiocárdica:

O teste diagnóstico de maior sensibilidade e especificidade para a cardiomiopatia induzida por antraciclina é a biópsia endomiocárdica realizada por meio de cateterismo cardíaco (BILLINGHAN et al, 1978). O tecido endomiocárdico do ventrículo direito mostra alterações histopatológicas típicas, incluindo perda das miofibrilas, distensão do retículo sarcoplasmático e vacuolização do citoplasma. Essas alterações histológicas são usadas para graduar a lesão celular do miócito (graus 1 a 3). No grau 3 há dano celular difuso com perda total dos elementos contráteis, perda de organelas e mitocôndrias e degeneração nuclear. A

cada dose de antraciclina, ocorre progressão da lesão miocárdica, de modo que o grau da lesão correlaciona-se com a dose total administrada. Nas fases iniciais, essas alterações histológicas são focais e, com a progressão da toxicidade, desenvolve-se fibrose miocárdica difusa. Em alguns pacientes, ocorre fibrose intersticial sem necrose miocárdica, o que leva a cardiomiopatia restritiva, mais grave sob o ponto de vista clínico.

Em adultos a evidência clínica de toxicidade – insuficiência cardíaca e arritmias – pode estar presente sem sinais histológicos de cardiotoxicidade; por outro lado, sinais histológicos de toxicidade pelas antraciclina podem estar presentes, sem evidência clínica de toxicidade (ISNER et al, 1983; STEINHERZ et al, 1991). Desse modo, também a monitorização de cardiotoxicidade por biópsia seriada tem limitações para aplicação clínica.

Em crianças, há poucos relatos de biópsia endomiocárdica para avaliar cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina. Numa série de 15 pacientes com falência cardíaca e arritmias, 6 a 19 anos após terapia com antraciclina, STEINHERZ et al, 1995, encontraram perda de miócitos com hipertrofia dos miócitos remanescentes e fibrose intersticial em todos os 10 pacientes que se submeteram à biópsia endomiocárdica ou necrópsia.

PEGELow et al, 1984, descreveram uma série de 18 biópsias realizadas em crianças que receberam doses de antraciclina acima ou igual a 400 mg/m². Os resultados indicaram que “biópsia endomiocárdica pode ser realizada na população pediátrica com uma taxa aceitável de complicações”, porém os autores sugerem que futuros estudos devam ser feitos para avaliar a sua utilidade como método preditivo de cardiomiopatia por antraciclina.

Além de ser um método invasivo, ele também é tecnicamente mais difícil na criança e não é disponível em todos os centros de tratamento.

Outros métodos de monitorização cardíaca menos utilizados são:

Cintilografia com Indium¹¹¹ - antimiosina:

É um método não-invasivo de detecção de dano miocárdico. Essa técnica usa um anticorpo monoclonal (antimiosina) ligado ao Indium¹¹¹. A ligação desse anticorpo à miosina intracelular só ocorre quando o sarcolema é rompido em decorrência da lesão do miócito.

Estudos em adultos mostraram que a intensidade da captação do anticorpo Indium¹¹¹-antimiosina correlacionou-se com a dose acumulada de antraciclina e que as alterações cintilográficas precederam alterações na fração de ejeção.

Estudo piloto conduzido por KREMER et al, 1999, para determinar o valor da cintilografia com anticorpo Indium¹¹¹-antimiosina na detecção precoce de lesão miocárdica em crianças tratadas com doxorubicina, indicou que essa técnica de monitorização cardíaca pode detectar dano miocárdico precoce, antes dos métodos convencionais de detecção de disfunção cardíaca. Em estudos futuros, essa técnica poderia ser usada para identificar pacientes de risco de seqüelas cardíacas subseqüentes e avaliar o efeito de agentes cardioprotetores.

Peptídeo Natriurético tipo B (BNP):

É um neurohormônio liberado em resposta a aumento de pressão ou estresse na parede atrial. Pode ser um marcador da lesão cardíaca aguda causada pelas antraciclina (SUZUKI et al, 1998).

Durante a quimioterapia, os níveis de *BNP* são influenciados por vários fatores. Como método de monitorização cardíaca tardia, a quantificação desse hormônio tem-se mostrado efetiva para detectar insuficiência cardíaca em crianças após terapia com antraciclinas (POUTANEN et al, 2003).

Imagem por Ressonância Magnética (MRI) e Tomografia com Emissão de Positron (PET-Scan) também têm sido utilizadas para avaliação de cardiotoxicidade, porém são exames que se alteram após ter ocorrido dano miocárdico considerável e, portanto, não são muito sensíveis como métodos de detecção de cardiotoxicidade subclínica precoce.

1.6- Evolução da cardiomiopatia induzida pelas antraciclinas

Muitos trabalhos têm sido publicados mostrando a evolução de pacientes tratados com antraciclinas e que desenvolvem cardiotoxicidade clínica.

Muitos pacientes têm uma síndrome clínica transitória, diagnosticada como cardiomiopatia precoce; destes, alguns apresentam reversão completa dos sintomas clínicos e outros evoluem para cardiopatia crônica tardia. Outros pacientes, só tardiamente manifestarão sintomas clínicos.

A monitorização longitudinal dos pacientes após terapia com antraciclinas, através de estudos ecocardiográficos, tem demonstrado que as anormalidades cardíacas são persistentes e progressivas (LIPSHULTZ et al, 1991, 2005).

A síndrome clínica de cardiomiopatia induzida por antraciclinas é caracterizada pelos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, freqüentemente com deteriorização rapidamente progressiva da função cardíaca e taxa de mortalidade elevada em curto prazo (KEEFE, 2001;

MOREB & OBLON, 1992). O tratamento é o convencional para insuficiência cardíaca, devendo-se enfatizar as medidas para prevenir a deteriorização da função cardíaca.

Tratamento em longo prazo com enalapril nos pacientes nos quais detectaram-se anormalidades ecocardiográficas subclínicas parece retardar, mas não prevenir a progressão da insuficiência cardíaca (LIPSHULTZ et al, 2002, 2004; SILBER et al, 2004).

Alguns pacientes necessitarão transplante cardíaco. Os resultados do transplante em pequenas séries foram similares aos obtidos em pacientes que não foram portadores de neoplasia (MUSCI et al, 1997). Transplantes utilizando células tronco autólogas estão sendo investigados em cardiomiopatias isquêmica e não isquêmica, indicando regeneração e melhora da função miocárdica e poderão, no futuro, mudar a história natural evolutiva das cardiomiopatias (ASSMUS et al, 2006; WOLLERT et al, 2004).

1.7 – Estratégias preventivas da cardiotoxicidade pelas antraciclinas

Várias estratégias têm sido propostas para prevenir ou reduzir a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas. Algumas já tiveram benefício comprovado em estudos clínicos e são rotineiramente utilizadas e muitas ainda estão sendo investigadas. Na publicação de WOUTERS et al, 2005, os autores revisam as estratégias correntes e emergentes para prevenir cardiotoxicidade por antraciclinas.

- Redução da dose acumulada de antraciclina:

Não é uma medida isolada completamente eficaz, pois, além de não se conhecer a dose acumulada “segura”, há susceptibilidade individual dos pacientes à antraciclina, além da somatória de outros fatores de risco.

- Uso de antraciclina menos cardiotóxica:

A idarrubicina foi sugerida como menos cardiotóxica em alguns trabalhos, porém trabalhos prospectivos e randomizados ainda não foram conclusivos quanto a essa vantagem.

- Modificação no esquema de administração das antraciclina:

Doses semanais menores são menos danosas do que doses altas a intervalos maiores, porém a infusão lenta (em 24 ou 48 horas) ainda não mostrou clara vantagem nas crianças.

- Alteração na manufatura da antraciclina:

A encapsulação lipossomal tem o objetivo de aumentar o tempo de circulação da droga no plasma, protegida pela cápsula, o que permite a liberação mais lenta do metabólito ativo, reduzindo o risco de cardiotoxicidade. Essa forma de apresentação tem-se mostrado eficaz nos tumores sólidos, mas não há ainda trabalhos conclusivos em leucemias (EWER et al, 2004).

- Individualização da dose de antraciclina baseada nos exames de monitorização da função cardíaca:

Trabalhos prospectivos estão sendo realizados para garantir a segurança da redução de doses sem comprometer a cura da neoplasia.

- Uso de cardioprotetores:

O dexrazoxane, um derivado do EDTA, que penetra rapidamente nas membranas celulares e age como quelante de ferro – remove o ferro do complexo ferro-antraciclina, que está envolvido na geração de radicais livres – é o único agente cardioprotetor liberado para uso clínico.

Diversos trabalhos têm descrito ação cardioprotetora em adultos. Em crianças, alguns trabalhos sugeriram cardioproteção com dexrazoxane (WEXLER, 1998; LIPSHULTZ et al, 2004).

Entretanto, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica concluiu que não há, por enquanto, evidência suficiente para recomendar o uso de dexrazoxane no tratamento de neoplasias pediátricas (HENSLEY et al, 1999; SCHUCHTER et al, 2002, atualização da publicação de 1999). Além disso, não está comprovado se a adição dessa droga não diminuiria a resposta do tumor a antraciclina, assim como será necessário determinar a influência do dexrazoxane nos achados ecocardiográficos tardios e na sobrevida livre de eventos de pacientes portadores de neoplasias variadas.

Recentemente LIPSHULTZ SE, 2006, publicou um artigo revisando os fatores de risco para cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas em crianças portadoras de LLA e as estratégias para cardioproteção dessas. O estudo reafirmou a eficácia cardioprotetora do dexrazoxane, baseada em monitorização ecocardiográfica e demonstrou menor elevação do nível sérico de Troponina T cardíaca nas crianças que receberam a droga. O dexrazoxane também não influenciou a taxa de sobrevida livre de eventos durante seguimento de 2,5 anos. A droga, portanto, não afetaria a eficácia do tratamento quimioterápico. Todavia o seguimento dessas crianças deverá ser maior para se comprovarem esses benefícios.

Em conclusão, a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas permanece um sério problema para os adultos jovens sobreviventes de câncer infantil. Estudos prospectivos e em longo prazo serão necessários para esclarecer as dúvidas suscitadas nos trabalhos já publicados e nortear decisões clínicas relativas às crianças com câncer que serão tratadas com antraciclinas.

Por outro lado, novos medicamentos estão sendo acrescentados ao arsenal terapêutico para câncer. Com isso, riscos adicionais de cardiotoxicidade estão sendo também acrescentados, tal como já parece ocorrer com o uso de anticorpos monoclonais (SCHIMMEL et al, 2004; YEH et al, 2004).

O presente trabalho visa acrescentar dados à literatura médica pertinentes a essas questões: a presença de cardiotoxicidade e a sua relação com as doses de antraciclinas utilizadas e com outras variáveis clínicas e biológicas.

2- OBJETIVOS

2.1- Avaliar a função cardíaca de crianças e adultos jovens portadores de LLA, sobreviventes a tratamentos que incluíram doses baixas de antraciclinas;

2.2- Verificar se doses acumuladas de antraciclinas de até 200 mg/m² em pacientes sem recidiva da LLA são mais seguras que doses \geq 200 mg/m² em pacientes com recidiva, com relação à cardiotoxicidade;

2.3- Verificar a influência do gênero, da idade à primeira exposição as antraciclinas e do tempo decorrido desde a primeira administração das antraciclinas sobre o grau de cardiotoxicidade, ajustando-se a análise para o efeito da dose acumulada da droga.

3- CASUÍSTICA

A população deste estudo constituiu-se de 50 pacientes e 25 controles. Os pacientes foram crianças e adultos jovens que tiveram LLA e foram tratados com protocolos terapêuticos nos quais incluiu-se antraciclina e estavam fora de terapia antineoplásica há pelo menos três anos. Os controles foram voluntários sadios da comunidade de Belo Horizonte, MG, convidados pelo investigador a participar do estudo, com distribuição de gênero, idade e superfície corporal semelhantes as dos pacientes e que foram avaliados para comparação das medidas ecocardiográficas, obtidas nos pacientes.

Os critérios para inclusão dos pacientes no presente estudo foram:

- a- Diagnóstico de LLA no período entre março de 1988 e fevereiro de 1999;
- b- Ter sido elegível para submeter-se aos protocolos terapêuticos do Grupo Mineiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica na Infância (GCMTLA) e do Grupo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Infantil - 93 (GBTLI – LLA 93), a saber: diagnóstico de LLA, idade menor ou igual a 15 anos e virgem de tratamento quimioterápico;
- c- Ter realizado o tratamento quimioterápico no Hospital Felício Rocho - Belo Horizonte, MG;
- d- Estar fora de terapia antineoplásica há pelo menos três anos e ter recebido a última dose de antraciclina há pelo menos cinco anos;
- e- Não ser portador de cardiopatia congênita ou adquirida sintomática antes de receber antraciclina;
- f- Não ter recebido radioterapia mediastinal ou espinhal.

Os critérios para inclusão dos controles foram:

- a- Estar assintomático, não ser portador de cardiopatia congênita ou adquirida e não apresentar alterações no exame clínico-cardiológico;
- b- Estar dentro da faixa etária do grupo de pacientes na ocasião da avaliação cardiológica.

Durante o período compreendido entre março de 1988 a fevereiro de 1999, 114 pacientes com os critérios anteriormente descritos foram incluídos nos dois referidos protocolos quimioterapêuticos, no Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte, MG –, sendo 73 no protocolo do GCMTLA (março/88 a fevereiro/94) e 41 no protocolo GBTLI – LLA 93 (abril/94 a fevereiro/99). As curvas de sobrevida desses pacientes, juntamente com pacientes de outras instituições que adotaram os mesmos protocolos de tratamento, foram descritas por VIANA et al, 1994 e BRANDALISE et al, 2005, respectivamente.

Devido a mudanças de normas internas no Hospital Felício Rocho, a partir de 1995, houve drástica redução das vagas para internação hospitalar dos pacientes hematológicos, havendo necessidade de transferência de muitos pacientes dessa casuística inicial para outros serviços em Belo Horizonte, além de restrições para admissão de casos novos de LLA. Esse fato, somado às perdas decorrentes de óbitos e recidivas, estas sem que a segunda suspensão do tratamento quimioterápico tivesse completado o período mínimo de três anos, fez com que, dos 114 pacientes iniciais, apenas 66 fossem elegíveis para os objetivos do presente estudo.

Dos 66 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, dois recusaram-se a participar do estudo; três concordaram em participar, mas estiveram impedidos de vir a Belo Horizonte até dezembro de 2004, prazo em que se

encerrou a coleta de dados dos pacientes, e 11 não foram localizados. Assim, apenas 50 pacientes constituíram a casuística do estudo.

A avaliação cardiológica desses 50 pacientes foi realizada no período de 21 junho de 2004 a 27 de dezembro de 2004, sendo 23 pacientes do gênero masculino e 27 do gênero feminino.

A distribuição etária ao diagnóstico da LLA e à avaliação cardiológica encontra-se representada nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

A mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico da LLA foi de 5,1 anos (variação de 0,9 a 14,9 anos) e à avaliação cardiológica foi de 18,4 anos (variação de 10,3 a 26,9 anos).

A mediana de idade dos pacientes na primeira exposição as antraciclinas foi de 5,7 anos (variação de 1,0 a 15 anos).

Figura 1 – Distribuição etária (anos) dos 50 pacientes ao diagnóstico da LLA.

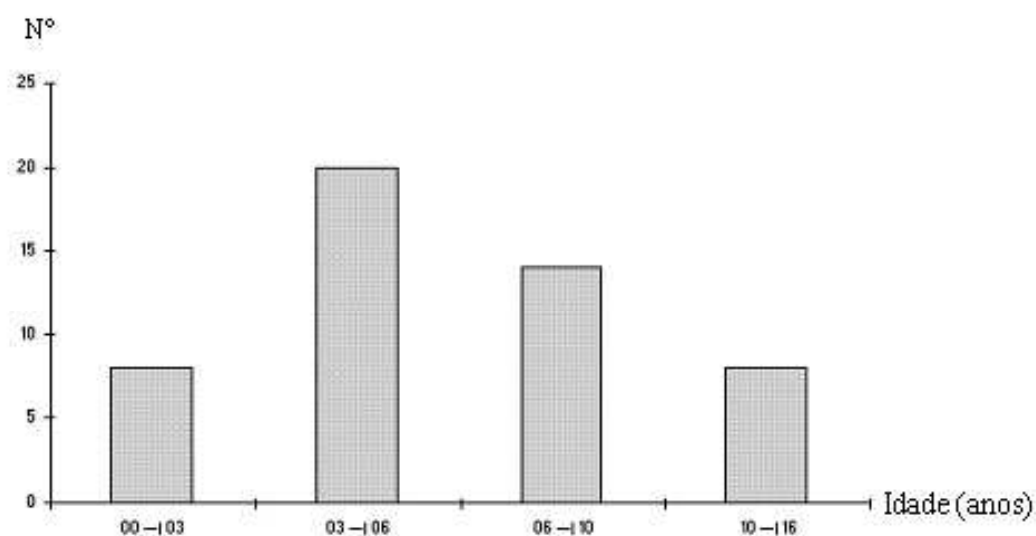
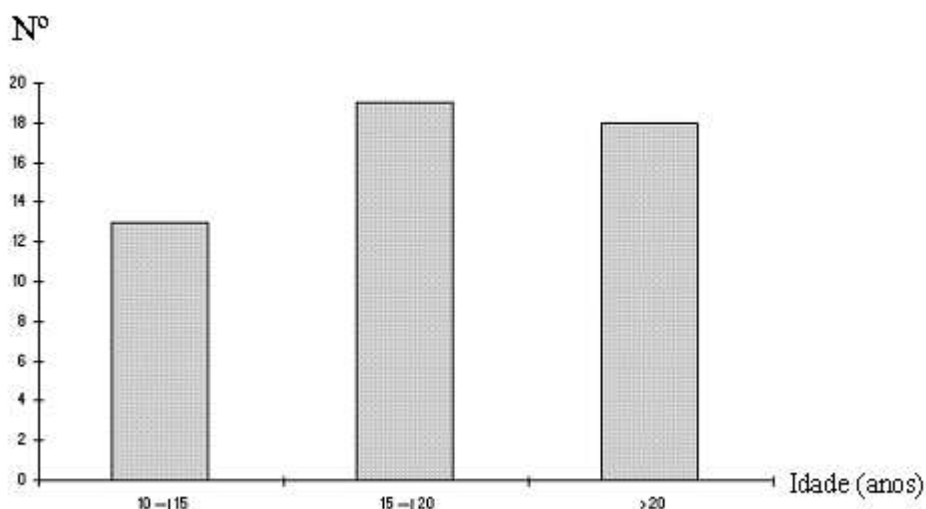


Figura 2 – Distribuição etária (anos) dos 50 pacientes à avaliação cardiológica.



A mediana de seguimento dos pacientes após o diagnóstico da LLA foi de 11,5 anos (variação de 5,7 a 16,5 anos).

O tempo mediano fora de terapia antineoplásica até a avaliação cardiológica foi de 8,6 anos (variação de 3,1 a 14,0 anos).

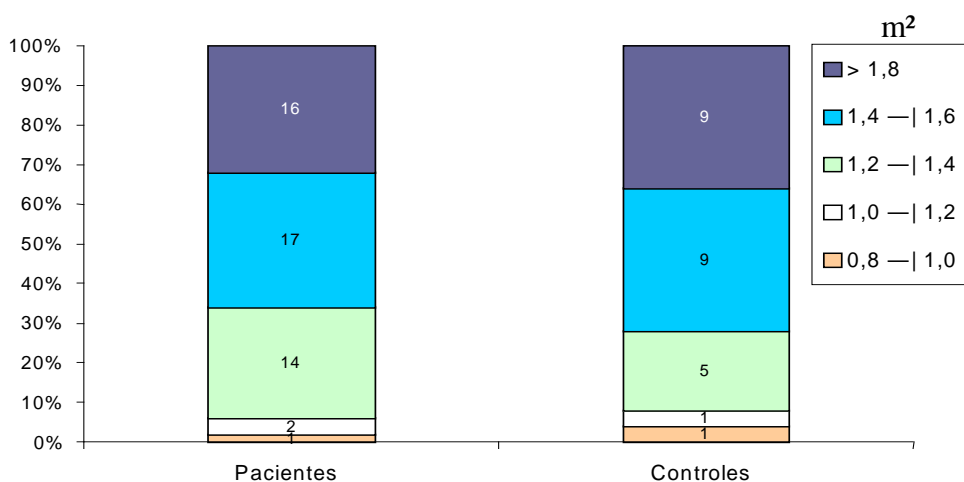
O tempo mediano decorrido desde a primeira aplicação de antraciclina até a avaliação cardiológica foi de 11,5 anos (variação de 5,7 a 16,5 anos) e da última aplicação de antraciclina foi de 10,5 anos (variação de 5,5 a 16,4 anos).

Todos os pacientes receberam antraciclina como parte da quimioterapia combinada. Outras drogas quimioterápicas usadas foram: 6-mercaptopurina, corticosteróides (prednisona e/ou dexametasona), vincristina, methotrexate, ciclofosfamida, etoposide, citarabina e

asparaginase. Todos os dados referentes ao tratamento desses pacientes foram obtidos dos prontuários dos mesmos, arquivados no Serviço de Hematologia do Hospital Felício Rocho. A ficha de coleta de dados encontra-se no Anexo 1.

Os 25 controles foram avaliados no período de 7 de janeiro a 20 de abril de 2005, sendo 13 do gênero masculino e 12 do gênero feminino. A mediana de idade à avaliação cardiológica foi de 18,0 anos (variação de 10,3 a 25,5 anos). A distribuição dos pacientes e controles de acordo com a superfície corporal encontra-se representada na Figura 3.

Figura 3 – Distribuição dos 50 pacientes e 25 controles pela superfície corporal (m^2) à avaliação cardiológica.



Todos os pacientes e controles, ou suas famílias, autorizaram, por escrito, a participação no presente estudo por meio de termos de consentimento livre e esclarecido (Anexos 2 e 3), que foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas e da Universidade Federal de Minas Gerais.

4- MÉTODOS

4.1- Protocolos terapêuticos utilizados

O protocolo do GCMTLA (Anexo 4), utilizado de março de 1988 até fevereiro de 1994, teve uma duração total do tratamento de dois anos e dividia-se em três fases: a indução da remissão medular (com as subfases 1 e 2); a consolidação da remissão e tratamento pré-sintomático do sistema nervoso central (SNC) e a fase de manutenção. De acordo com o número absoluto de blastos no sangue periférico e os graus de hepatomegalia e esplenomegalia observados ao diagnóstico, os pacientes foram estratificados em grupos de risco individuais, definidos como: Risco Básico (RB) e Alto Risco (AR). As crianças classificadas como AR eram randomizadas para dois esquemas distintos de consolidação e profilaxia do SNC (esquema I e esquema II). As crianças que não obtiveram remissão medular após a fase 1 da indução, independente do fator de risco, eram definidas como de Altíssimo Risco e excluídas desse protocolo. O esquema de consolidação para as crianças de risco padrão foi modificado a partir de janeiro de 1991, passando a incluir uma segunda fase de consolidação. Essa modificação foi orientada pelos coordenadores do GCMTLA após a publicação de artigo científico pelo grupo cooperativo alemão BFM (HENZE et al, 1990) referindo diminuição, estatisticamente significativa, da probabilidade de sobrevida livre de eventos entre as crianças do grupo de baixo risco que não recebiam uma reindução intensiva precoce da qual constavam adicionais 50 mg/m² de doxorubicina. Com isso, as doses acumuladas de antraciclinas utilizadas nesse protocolo foram:

RB - inclusão até dezembro de 1990: daunorrubicina – 100 mg/m²

- inclusão a partir de janeiro de 1991: daunorrubicina + doxorubicina – 150 mg/m²

- AR - Esquema I - daunorrubicina – 100 mg/m²
- Esquema II - daunorrubicina + doxorrubicina – 175 mg/m²

O protocolo do GBTLI - LLA 93 (Anexo 5), utilizado de abril 1994 até fevereiro 1999, também se dividia nas fases de indução da remissão (subfases 1 e 2); consolidação da remissão (consistindo de intensificação, reindução e tratamento pré-sintomático do SNC) e a fase de manutenção. A estratificação para os grupos de risco individual foi baseada nos parâmetros do diagnóstico: leucometria global, hepatoesplemomegalia, massa mediastinal e envolvimento do SNC. Os grupos de risco foram definidos como: Risco Básico Verdadeiro (RBV), Risco Básico (RB) e Alto Risco (AR). Para todos os três grupos de risco a duração total do tratamento foi randomizada para dois anos ou dois e meio anos. As antraciclinas foram utilizadas somente na fase 1 da indução da remissão para todos os grupos de risco e as doses acumuladas para todos eles foram de 100 mg/m² de daunorrubicina.

A distribuição dos 50 pacientes avaliados no presente estudo, de acordo com a dose acumulada de antraciclinas, foi a seguinte:

- 28 pacientes – 100 mg/m²
- 08 pacientes – 150 mg/m²
- 05 pacientes – 175 mg/m²
- 09 pacientes – 200 a 500 mg/m²

Dos nove pacientes que receberam dose acumulada de antraciclinas \geq 200 mg/m², três eram do protocolo GCMTLA, grupo alto risco, esquema II, que deveriam receber 175 mg/m² e, por equívoco de prescrição médica, receberam uma dose adicional de antraciclina, totalizando 200 mg/m². Estes três pacientes não sofreram recidiva ulterior da doença e não foram, portanto, expostos a possíveis efeitos adicionais de quimioterapia para as

recidivas. Por esse motivo, optou-se, quando da divisão em grupos de exposição à antraciclina, por alocá-los no grupo I, pacientes com doses entre 100 e 200 mg/m², sem recidiva. Os outros seis pacientes tiveram recidiva da leucemia e, ao serem novamente tratados, receberam doses adicionais de antraciclina (200 mg/m²; 240 mg/m²; 375 mg/m²; 500 mg/m²; 530 mg/m²; 550 mg/m²). Estes formaram o grupo II, constituído por crianças que sofreram recidiva da LLA e que receberam doses acumuladas de antracíclicos igual (1 caso) ou superior a 200 mg/m² (5 casos).

4.2- Avaliação Clínica

A avaliação clínica de todos os pacientes e controles foi realizada pelo investigador, no consultório de Hematologia do Hospital Felício Rocho, nos mesmos dias em que se realizou a avaliação eletrocardiográfica e constituiu-se de anamnese objetiva, avaliação antropométrica e exame clínico, conforme Ficha de avaliação clínica (Anexo 6).

4.3- Monitorização Eletrocardiográfica

Foi realizada durante o estudo eco-Dopplercardiográfico, através do implante de três eletrodos (Meditrace®), para temporização dos eventos cardíacos.

4.4- Estudo Eco-Dopplercardiográfico:

Foi realizado no Setor de Ecocardiografia do Hospital Felício Rocho, seguindo protocolo específico (Anexo 7), sob a supervisão do Dr. José Luiz Barros Pena. O ecocardiografista não conhecia o grupo ao qual o paciente pertencia, em relação à dose de antraciclina recebida.

O equipamento utilizado foi Sequoia C-256, Acuson, Mountain View, CA, USA, através de transdutor eletrônico, dotado de segunda harmônica (1,75-3,5MHz). Todos os exames foram gravados em videocassete em tempo real para posterior análise. Utilizou-se registro fotográfico através de impressora do tipo “video printer”. Todos os exames foram feitos com o paciente deitado em decúbito dorsal e lateral esquerdo, em ambiente de baixa luminosidade. Não houve qualquer tipo de sedação.

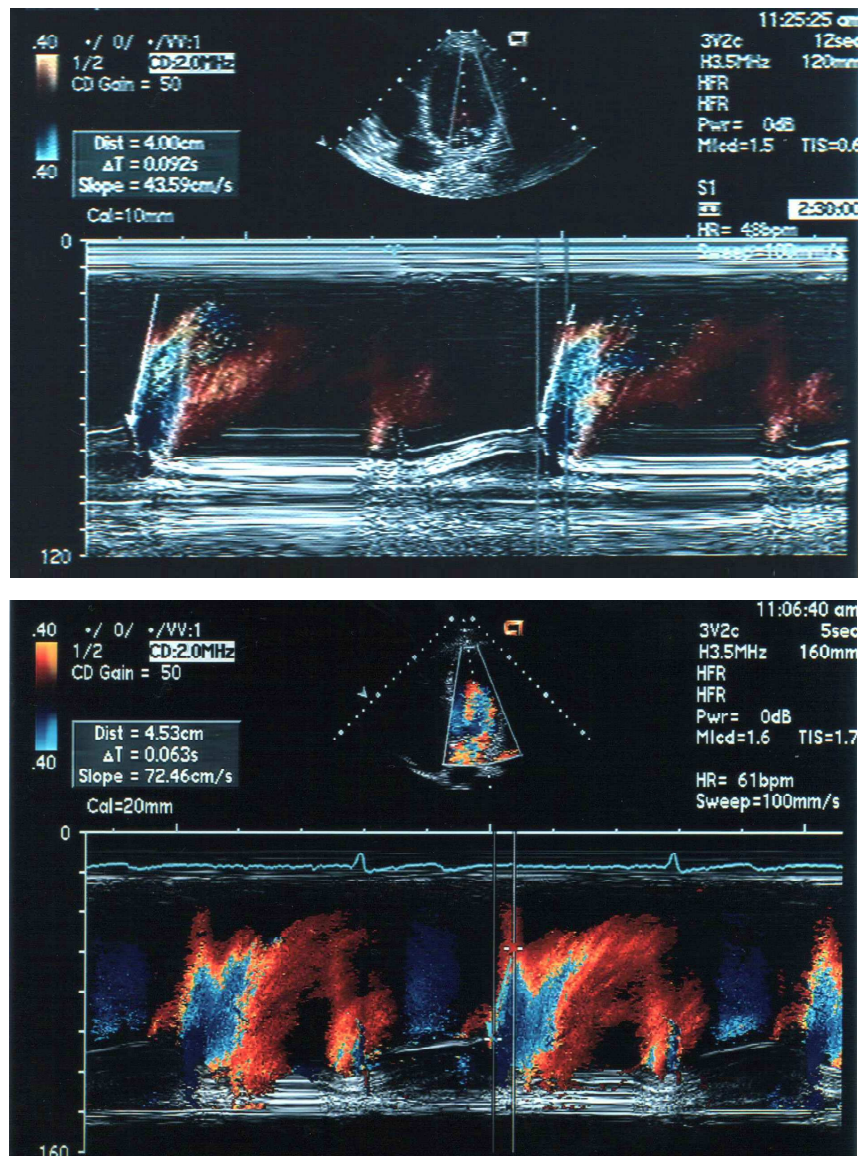
Procedeu-se a exame ecocardiográfico completo, com análise segmentar seqüencial e cortes ultra-sônicos em posições subcostal, para-esternal, apical e supra-esternal, na modalidade bidimensional e com utilização do Doppler pulsado e em cores. Foram obtidas medidas ao Modo-M, observando-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SCHILLER et al, 1989).

A velocidade de propagação do fluxo mitral ao modo-M em cores (VPM) foi obtida seguindo os padrões descritos por GARCIA e cols, 1997, sendo modificação da técnica inicialmente descrita por BRUN et al, 1992. Os traçados foram obtidos em posição apical 4 câmaras, com profundidade ajustada para que toda a cavidade ventricular esquerda fosse incluída. O cursor do modo-M foi posicionado o mais paralelo possível com a direção do fluxo. O fluxo intracavitário que ocorre mesmo antes da abertura da valva mitral foi diferenciado.

A velocidade inicial de propagação do fluxo mitral (VPM) foi medida em todos os casos como a rampa de inclinação da primeira velocidade em que ocorreu o fenômeno da inversão de cor – ou *aliasing* – do vermelho para o azul, das pontas das cúspides da valva mitral até cerca de 4 cm distalmente ao ventrículo esquerdo. A escala de velocidade da cor foi previamente

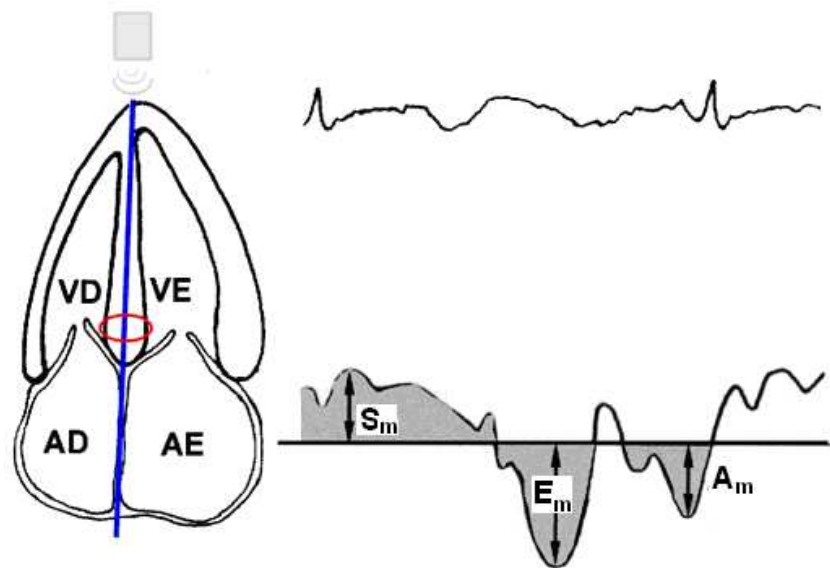
ajustada para produzir esse fenômeno e, na maioria dos casos, o limite foi cerca de 40 cm/s. Os traçados foram obtidos ao final da expiração com registros na velocidade de 100 mm/s, sendo feitas 3 medidas consecutivas, para se obter a média (VPM) de cada paciente e controle. A Figura 4 exemplifica o registro da VPM de um paciente e um controle.

Figura 4 - Exemplo do registro da velocidade de propagação do fluxo mitral ao modo-M em cores (VPM) de um paciente (VPM = 43,59 cm/s) (acima) e de um controle (VPM = 72,46 cm/s) (abaixo).



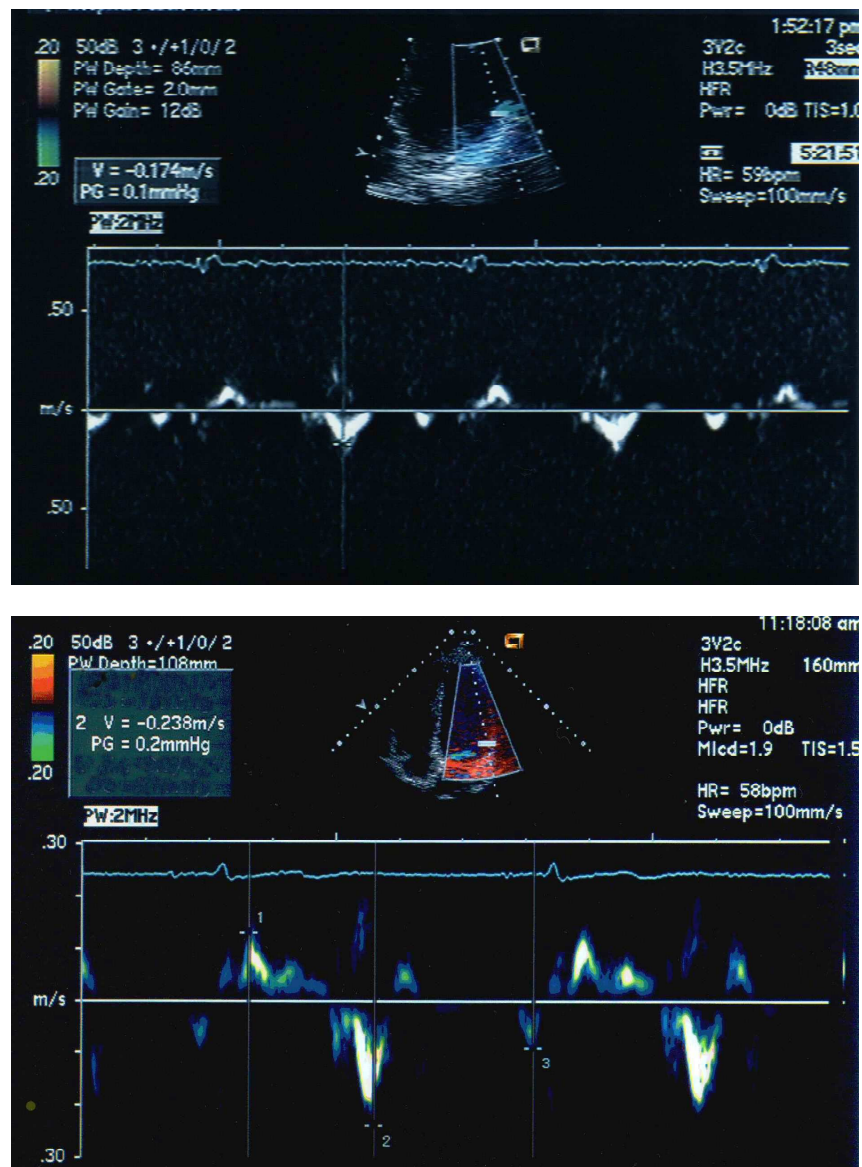
Procedeu-se então à obtenção do Doppler tecidual pulsado em diferentes pontos do miocárdio. As medidas foram obtidas no final da expiração. Os picos de velocidade de movimentação longitudinal das paredes miocárdicas do VE, em sístole e diástole, foram medidos no septo interventricular e na parede ântero-lateral, nos segmentos basal, médio e apical, através do eixo apical 4 câmaras, com volume de amostra de 3 mm na porção central do miocárdio, possibilitando também a análise do gradiente das velocidades nessas paredes. Para a análise da função radial do VE, os picos de velocidades foram medidos nas paredes transversal ântero-septal e posterior, através do eixo paraesternal transversal (eixo curto do VE), com volume de amostra de 3 mm ao nível da inserção dos músculos papilares. A Figura 5 ilustra as paredes e segmentos do ventrículo esquerdo ao serem visualizados através do eixo apical quatro câmaras e a Figura 6 exemplifica o registro das ondas de velocidades miocárdicas obtidas ao Doppler tecidual pulsado de um paciente e um controle.

Figura 5 – Desenho das paredes e segmentos do VE, visibilizados através do eixo apical 4 câmaras, com o feixe ultra-sônico posicionado no ápice (transdutor representado por quadrado cinza). A amostra de volume está posicionada na porção central do septo interventricular, segmento basal (círculo vermelho). O registro eletrocardiográfico (acima e à direita) temporiza os eventos cardíacos em uma derivação. Abaixo e à direita, registro da análise espectral das curvas de velocidades através do Doppler tecidual pulsado.



VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; Sm = pico de velocidade miocárdica sistólica; Em = pico de velocidade miocárdica diastólica inicial; Am = pico de velocidade miocárdica diastólica tardia.

Figura 6 - Exemplo do registro ao Doppler tecidual pulsado, eixo apical 4 câmaras, da onda de velocidade diastólica inicial, na parede ântero-lateral, segmento basal (EmBasLat) de um paciente ($Em = 17,4\text{cm/s}$) (acima) e um controle ($Em = 23,8\text{cm/s}$) (abaixo).



As gravações em videocassete dos ecocardiogramas foram examinadas por outro ecocardiografista do mesmo serviço, para conferência das medidas, antes de se proceder à análise estatística das mesmas.

4.5- Variáveis Estudadas

As seguintes variáveis foram associadas a cada paciente:

- a- Identificação (ID): número único referente a ordem alfabética do primeiro nome.
- b- Gênero: feminino (F); masculino (M).
- c- Idade ao diagnóstico da LLA (IDADDIAG): número fracionário em anos, determinado pela subtração da data de nascimento (DN) em relação à data do diagnóstico da LLA.
- d- Idade à 1ª exposição a antraciclinas (IDAD1EXP): número fracionário em anos, determinado pela subtração da DN em relação à data da 1ª exposição à antraciclina.
- e- Idade à avaliação cardiológica (IDAVCARD): número fracionário em anos, determinado pela subtração da DN em relação à data da avaliação clínica-cardiológica.
- f- Tempo de seguimento pós-suspensão da terapia antineoplásica (TEMPSEG): número fracionário em anos, determinado pela subtração da data da suspensão do tratamento antineoplásico em relação à data da avaliação clínica-cardiológica.
- g- Tempo após a primeira exposição à antraciclina (TEMP1EXP): número fracionário em anos, determinado pela subtração da data da primeira aplicação antraciclina em relação à data da avaliação clínica-cardiológica.
- h- Peso à avaliação clínica-cardiológica em quilogramas.
- i- Estatura à avaliação clínica-cardiológica em centímetros.
- j- Pressão arterial (PA): aferida com esfigmomanômetro durante a avaliação clínica-cardiológica, em milímetros de mercúrio (mmHg).
- k- Frequência cardíaca (FC): aferida durante a avaliação clínica-cardiológica, em batimentos/minuto (bpm).

- l- Presença de sintomas clínicos (SINT. CLIN.) durante a avaliação clínica-cardiológica: presentes; ausentes.
- m- Anormalidades ao exame físico (EX. CLIN.) clínico-cardiológico: alterado; normal.
- n- Dose acumulada de antraciclina por m² de superfície corporal (ANTRAC/m²) durante o tratamento quimioterapêutico, expressa em mg/m²:
 - Grupo I – pacientes sem recidiva e dose até 200 mg/m² (n = 44)
 - Grupo II – pacientes com recidiva e dose ≥ 200 mg/m² (n = 06)
- p- Alterações eletrocardiográficas (ECG): alterado; sem alterações.
- o- Variáveis do eco-Dopplercardiograma convencional:

- 1- Diâmetro do átrio esquerdo em diástole (AE), em mm.
- 2- Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (DDVE), em mm.
- 3- Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DSVE), em mm.
- 4- Septo interventricular em diástole (SIV), em mm.
- 5- Parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PPVE), em mm.
- 6- Fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, calculada automaticamente pelo aparelho ecocardiográfico, pelo método de Teichholz em %.
- 7- Fração de encurtamento sistólico do VE ($\Delta D\%$), calculada pela fórmula:
$$\Delta D\% = \frac{DDVE - DSVE}{DDVE} * 100$$
- 8- Velocidade de propagação do fluxo mitral ao modo-M (VPM), média de três medidas e expressa em cm/seg.
- 9- Tempo de desaceleração da onda E (TDE), em msec.

10- Massa miocárdica do VE (mVE), em g/m² de superfície corporal, calculada pelo método de Devereux (anatômico); convenção da Sociedade Americana de Ecocardiografia:
$$mVE = 0,80\{1,04[(DDVE+PPVE+SIV)^3] - (DDVE)^3\} + 0,6g.$$

p- Variáveis do eco-Dopplercardiograma tecidual: são as ondas de velocidades regionais da parede ventricular esquerda, em sístole e diástole, medidas através do Doppler Tecidual Pulsado, em cm/seg:

Eixo apical 4 câmaras

- Septo interventricular, segmento basal:

Onda Sm (SmBasSep) – pico de velocidade sistólica

Onda Em (EmBasSep) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmBasSep) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A BasSep)

Tempo de contração isovolumétrico do VE (TCIV), em msec.

Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV), em msec.

- Septo interventricular, segmento médio:

Onda Sm (SmMedSep) – pico de velocidade sistólica

Onda Em (EmMedSep) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmMedSep) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A MedSep)

- Septo interventricular, segmento apical:

Onda Sm (SmApiSep) – pico de velocidade sistólica

Onda Em (EmApiSep) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmApiSep) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A ApiSep)

Eixo apical 4 câmaras

- Parede ântero-lateral, segmento basal:

Onda Sm (SmBasLat) – pico de velocidade sistólica

Onda Em (EmBasLat) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmBasLat) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/OndaAm (E/A BasLat)

- Parede ântero-lateral, segmento médio:

Onda Sm (SmMedLat) – pico de velocidade sitólica

Onda Em (EmMedLat) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmMedLat) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A MedLat)

- Parede ântero-lateral, segmento apical:

Onda Sm (SmApiLat) – pico de velocidade sitólica

Onda Em (EmApiLat) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmApiLat) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A ApiLat)

Eixo paraesternal transversal

- Parede ântero-septal, segmento médio:

Onda Sm (SmTransA) – pico de velocidade sitólica

Onda Em (EmTransA) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmTransA) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A TransA)

Eixo paraesternal transversal

- Parede posterior, segmento médio:

Onda Sm (SmTransP) – pico de velocidade sitólica

Onda Em (EmTransP) – pico de velocidade diastólica inicial

Onda Am (AmTransP) – pico de velocidade diastólica tardia

Relação Onda Em/Onda Am (E/A TransP)

As variáveis associadas a cada controle foram:

a- Identificação: (ID)

b-Gênero: (F) ou (M)

- c- Idade à avaliação clínica-cardiológica: (IDADE AVAL. CARD.)
- d- Peso: (Kg)
- e- Estatura: (cm)
- f- Pressão arterial: PA (mmHg)
- g- Frequência cardíaca: FC (bpm)
- h- Alterações eletrocardiográficas (ECG): alterado; sem alterações
- i- Variáveis eco-Dopplercardiográficas convencional e tecidual: as mesmas avaliadas no grupo de pacientes

4.6- Metodologia Estatística:

- Análise descritiva de variáveis qualitativas: tabelas de frequências absoluta e relativa.
- Análise descritiva de variáveis quantitativas: média, desvio padrão, erro padrão e intervalo com 95% de confiança para a média e gráficos tipo “Box plot” para exemplificar algumas variáveis.
- Validação da suposição de normalidade (curva de Gauss) das variáveis contínuas: testes de Kolmogorov-Smirnov.
- Comparação de grupos independentes: teste t de Student e Anova para comparação de médias quando a suposição de normalidade foi confirmada; ou os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, em caso contrário.
- Teste de Bonferroni: para verificar quais pares de três médias relativas a uma variável, na análise de variância, são diferentes sob o ponto de vista estatístico.
- Correlação entre variáveis contínuas e paramétricas: coeficiente de correlação de Pearson.

Foram consideradas estatisticamente significativas as possibilidades $p \leq 0,05$ em relação ao erro alfa. Convencionou-se denominar “tendência” a ser estatisticamente significativas as possibilidades $0,05 < p \leq 0,1$.

5. RESULTADOS

5.1-Avaliação clínica-cardiológica e eletrocardiográfica:

Todos os pacientes eram assintomáticos em relação ao sistema cardiovascular no momento da avaliação clínica-cardiológica, nenhum estava em uso de medicamentos com ação cardiovascular e todos apresentavam exame clínico geral dentro dos padrões de normalidade, exceto um, que apresentava sinais de hipogonadismo.

Uma paciente de 19 anos informou que teve pré-eclâmpsia em suas duas gestações prévias, não estava em uso medicação anti-hipertensiva pós-parto e a pressão arterial medida com manguito, com a paciente assentada, foi de 130/80 mmHg.

Uma paciente de 18 anos relatou ter tido uma crise hipertensiva cinco meses antes da avaliação clínica-cardiológica, requereu tratamento com medicamentos anti-hipertensivos somente durante um mês e a pressão arterial estava normal.

Um paciente estava em tratamento com hormônio masculino (androgênio) porque havia recebido irradiação testicular bilateral pós-infiltração gonadal.

Nenhum paciente ou controle apresentou arritmia cardíaca durante o período do exame clínico e do exame ecocardiográfico, detectável através da monitorização eletrocardiográfica citada.

5.2- Avaliação eco-Dopplercardiográfica convencional:

As variáveis obtidas através da Ecocardiografia Doppler convencional dos pacientes e controles estão discriminadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados da Ecocardiografia Doppler convencional

	Casos				Controles			
Variável	Média ± DP	Mín	Máx	n	Média± DP	Mín	Máx	n
Dimensões e volumes								
AO (mm)	27,9 ± 3,48	21,00	36,00	50	28,06 ± 3,68	21,00	35,00	24
AE (mm)	30,14 ± 4,16	21,00	42,00	50	29,63 ± 3,90	21,00	35,00	24
VD (mm)	16,29 ± 5,54	8,00	36,00	49	17,82 ± 5,97	9,00	33,00	25
DDVE (mm)	44,73 ± 5,57	36,00	59,00	50	46,99 ± 5,22	36,00	58,00	25
DSVE (mm)	28,85 ± 3,96	22,00	37,00	50	30,24 ± 3,76	22,00	39,00	25
SIV (mm) ¹	8,0 (2,25)	5,00	12,00	50	7,0 (2,0)	3,00	11,00	25
PPVE (mm) ¹	8,0 (1,25)	5,00	10,50	50	7,0 (2,0)	5,00	11,00	25
SIV/PPVE	1,03 ± 0,15	0,70	1,30	50	1,01 ± 0,11	0,86	1,30	25
VDF (ml)	93,04 ± 27,98	53,00	170,00	50	100,32 ± 31,36	14,30	167,00	25
VSF (ml)	33,19 ± 11,70	16,00	60,00	50	36,90 ± 12,75	15,00	67,00	25
VS (ml)	59,83 ± 19,64	16,00	128,00	50	63,57 ± 15,78	40,00	102,00	25
Função sistólica do ventrículo esquerdo								
FE (%)	65,59 ± 5,03	54,00	80,00	50	64,80 ± 5,24	55,00	78,00	25
ΔD (%) ¹	35,0 (3,72)	28,00	48,00	50	35,0 (4,70)	29,00	46,00	25
Função diastólica do ventrículo esquerdo								
VPM (cm/s)	63,54 ± 13,14	44,67	91,30	50	71,89 ± 8,85	55,67	90,67	25
Onda E (cm/s)	89,84 ± 13,94	62,00	131,00	50	86,90 ± 20,08	57,50	148,00	25
Onda A (cm/s)	47,69 ± 12,55	23,00	91,00	50	43,11 ± 9,14	28,00	67,70	25
TDE (ms)	183,92 ± 28,97	122,00	256,00	50	184,96 ± 30,02	118,00	240,00	25
Dur A (ms)	121,44 ± 18,97	86,00	175,00	50	123,60 ± 22,85	100,00	175,00	25
Onda S (cm/s) ¹	47,0 (10,05)	27,00	79,50	50	44,8 (24,35)	32,00	88,20	25
Onda D (cm/s)	61,04 ± 11,76	34,00	88,80	50	58,18 ± 9,25	36,60	72,90	25
Onda R (cm/s)	22,83 ± 4,85	13,40	37,00	48	23,32 ± 4,91	13,40	36,00	25
Reverso D (ms) ¹	115,0 (33,0)	51,00	183,00	48	102,0 (28,0)	71,00	150,00	24

¹ os valores das variáveis SIV, PPVE, ΔD%, Onda S e Reverso D estão expressos como mediana (intervalo interquartil).

Legenda da Tabela 1:

VE = ventrículo esquerdo; AO = diâmetro da raiz da aorta; AE = diâmetro do átrio esquerdo em diástole; VD = diâmetro do ventrículo direito em diástole; DDVE = dimensão diastólica do VE; DSVE = dimensão sistólica do VE; SIV = septo interventricular em diástole; PPVE = parede posterior do VE em diástole; VDF = volume diastólico final do VE; VSF = volume sistólico final do VE; VS = volume sistólico do VE; FE = fração de ejeção do VE; ΔD = fração de encurtamento sistólico do VE; VPM = velocidade máxima de propagação do fluxo mitral; Onda E = pico de velocidade do fluxo mitral no início da diástole; Onda A = pico de velocidade do fluxo mitral após a contração atrial; TDE = tempo de desaceleração da onda E; Dur A = duração da onda A; Onda S = pico de velocidade do fluxo das veias pulmonares na sístole ventricular; Onda D = pico de velocidade do fluxo nas veias pulmonares na diástole ventricular; Onda R = pico de velocidade do fluxo das veias pulmonares na contração atrial; Reverso D = duração do fluxo reverso na contração atrial.

Nenhum paciente dessa casuística, quando analisado individualmente, apresentou desvio da normalidade referencial da literatura médica, das medidas ecocardiográficas. Procedeu-se então à análise comparativa dos valores médios das variáveis ecocardiográficas mais representativas da função sistó-diastólica entre os pacientes e controles.

A Tabela 2 mostra os resultados dessa análise. A variável velocidade máxima de propagação do fluxo mitral ao modo-M em cores (VPM) mostrou valor médio, estatisticamente significativo, mais baixo nos pacientes em relação aos controles ($p = 0,002$). As medidas de diâmetro e espessura das paredes miocárdicas (AE, DSVE, SIV, PPVE) assim como as medidas de avaliação da função sistó-diastólica do VE (FE, $\Delta D\%$ e TDE) não diferiram significativamente entre os dois grupos. O cálculo da massa miocárdica do ventrículo esquerdo (mVE) não apresentou redução no grupo de pacientes em relação aos controles ($66,38 \text{ g/m}^2$ e $66,73 \text{ g/m}^2$, respectivamente; $p = 0,93$).

Tabela 2 – Resultados da Ecocardiografia Doppler convencional, comparando-se os pacientes e controles.

Variáveis	Casos		Controles		Valor p
	Média ± DP	n	Média ± DP	n	
AE (mm)	30,14 ± 4,16	50	29,63 ± 3,90	24	0,61**
DDVE (mm)	44,73 ± 5,57	50	46,99 ± 5,22	25	0,096**
DSVE (mm)	28,85 ± 3,96	50	30,24 ± 3,76	25	0,15**
SIV (mm) ¹	8,0 (2,25)	50	7,0 (2,0)	25	0,27*
PPVE (mm) ¹	8,0 (1,25)	50	7,0 (2,0)	25	0,46*
FE (%)	65,59 ± 5,03	50	64,80 ± 5,24	25	0,54**
ΔD (%) ¹	35,0 (3,72)	50	35,0 (4,70)	25	0,77*
TDE (ms)	183,92 ± 28,97	50	184,96 ± 30,02	25	0,89**
mVE (g/m ²)	66,38 ± 14,68	50	66,73 ± 16,99	25	0,93**
VPM (cm/s)	63,54 ± 13,14	50	71,89 ± 8,85	25	0,002**

¹ valores das variáveis SIV, PPVE e ΔD% expressos como mediana (intervalo interquartil)

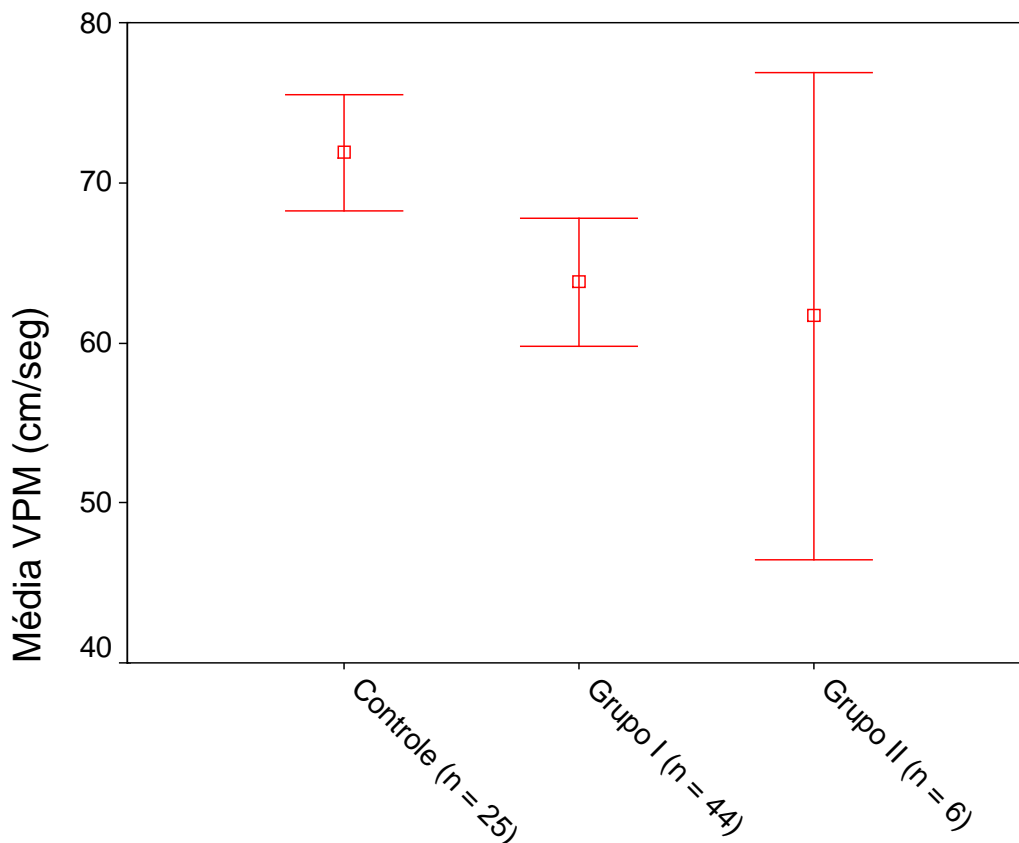
*teste Mann-Whitney

** teste t

AE = diâmetro do átrio esquerdo em diástole; DDVE = dimensão diastólica do VE; DSVE = dimensão sistólica do VE; SIV = septo interventricular em diástole; PPVE = parede posterior do VE em diástole; FE = fração de ejeção do VE; ΔD = fração de encurtamento sistólico do VE; TDE = tempo de desaceleração da onda E; mVE = massa miocárdica do VE; VPM = velocidade máxima de propagação do fluxo mitral.

A variável velocidade máxima de propagação do fluxo mitral ao modo-M em cores (VPM) mostrou-se reduzida nos pacientes em relação aos controles, mesmo se forem considerados apenas os pacientes que receberam doses acumuladas de antraciclinas inferiores a 200 mg/m² (p = 0,008). Embora a diferença nos valores das médias de velocidades máximas de propagação do fluxo mitral entre o grupo controle e os grupos I (doses acumuladas de antraciclinas ≤ 200 mg/m², sem recidiva da LLA) e II (doses acumuladas de antraciclinas ≥ 200 mg/m², com recidiva da LLA) mostre um gradiente descendente (Figura 7), o teste de Bonferroni demonstra que as diferenças estatisticamente significativas situam-se entre o grupo controle e o grupo I (p=0,026), mas não entre o grupo controle e o grupo II (p=1,00) e nem entre os grupos I e II (p=1,00).

Figura 7 - Médias de velocidades de propagação do fluxo mitral (VPM) e intervalo de confiança a 95% dos três grupos (controles, grupo I e II).



Grupo I: doses acumuladas de antraciclina ≤ 200 mg/m², sem recidiva da LLA.

Grupo II: doses acumuladas de antraciclina ≥ 200 mg/m², com recidiva da LLA.

Analisou-se, então, se a idade quando da primeira exposição à antraciclina (IDAD1EXP), dicotomizando-se a idade pela mediana (5,74 anos), poderia ser fator contribuinte para diminuição da VPM nos pacientes. Verificou-se que as crianças com idade abaixo da mediana têm VPM mais baixa, mas sem significância estatística entre os dois grupos de idade (61,93 cm/s e 65,15 cm/s, respectivamente; $p = 0,39$).

Analisou-se se o tempo de acompanhamento após a primeira exposição à antraciclina (TEMP1EXP), dicotomizando-se o tempo pela mediana (11,53 anos), poderia interferir na redução das médias da VPM dos pacientes; verificou-se que as crianças com tempo de acompanhamento superior à mediana têm VPM mais baixa, mas também sem significância estatística entre os dois grupos de tempo (62,64 cm/s e 64,44 cm/s, respectivamente; $p = 0,63$).

Finalmente, analisou-se a influência do gênero sobre a redução das médias da VPM dos pacientes e verificou-se que o gênero feminino tem VPM mais baixa que o masculino, mas também sem significação estatística (62,42 cm/s e 64,65 cm/s, respectivamente; $p = 0,55$).

5.3- Avaliação eco-Dopplercardiográfica tecidual:

O exame utilizando o Doppler tecidual pulsado (DTP) foi obtido de todos os pacientes e controles e os resultados estão discriminados na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultados do Doppler Tecidual Pulsado dos pacientes e controles.

	Casos				Controles			
Variável	Média ± DP*	Mín	Máx	n	Média ± DP*	Mín	Máx	n
Eixo apical 4 câmaras – septo interventricular								
SmBasSep (cm/s) ¹	10,0 (1,45)	7,80	14,00	50	10,0 (2,10)	8,00	14,50	25
EmBasSep (cm/s)	18,66 ± 3,29	12,00	27,40	50	18,53 ± 3,09	12,50	25,00	25
AmBasSep (cm/s)	8,80 ± 1,82	5,00	13,40	50	8,95 ± 1,75	6,00	14,00	25
E/A BasSep (cm/s)	2,20 ± 0,58	1,22	4,20	50	2,14 ± 0,53	1,25	3,26	25
TRIV (ms)	90,77 ± 22,33	54,00	138,00	48	83,76 ± 18,37	50,00	121,00	25
TCIV (ms)	95,76 ± 25,16	58,00	180,00	49	94,76 ± 17,25	67,00	138,00	25
SmMedSep (cm/s) ¹	7,65 (0,80)	6,00	13,00	50	7,00 (1,50)	5,80	9,70	25
EmMedSep (cm/s)	14,16 ± 3,14	9,00	24,10	50	14,27 ± 2,11	9,00	18,00	25
AmMedSep (cm/s)	7,06 ± 1,53	4,00	12,00	50	6,55 ± 1,23	4,40	9,50	25
E/A MedSep (cm/s) ¹	2,14 (0,90)	1,15	4,00	50	2,14 (0,90)	1,17	3,64	25
SmApiSep (cm/s)	6,44 ± 1,54	4,00	11,40	47	5,85 ± 1,22	4,00	9,00	25
EmApiSep (cm/s)	10,59 ± 2,40	6,70	15,40	48	10,64 ± 2,91	5,00	18,00	25
AmApiSep (cm/s)	5,45 ± 1,24	3,00	9,50	42	5,30 ± 1,26	3,50	8,80	24
E/A ApiSep (cm/s)	1,99 ± 0,49	1,03	3,29	42	2,06 ± 0,61	1,16	3,33	24
Eixo apical 4 câmaras – parede ântero-lateral								
SmBasLat (cm/s)	14,58 ± 2,49	10,40	20,00	47	15,73 ± 2,75	10,70	21,80	23
EmBasLat (cm/s)	25,18 ± 4,60	17,00	35,00	49	27,90 ± 6,15	18,80	43,10	25
AmBasLat (cm/s) ¹	9,70 (2,75)	4,80	23,00	49	9,0 (2,90)	6,30	18,70	25
E/A BasLat (cm/s)	2,75 ± 0,88	1,44	6,27	49	3,08 ± 0,95	1,83	5,75	25
SmMedLat (cm/s)	14,52 ± 3,04	8,20	19,40	38	14,60 ± 2,61	10,00	19,70	23
EmMedLat (cm/s)	19,94 ± 3,81	10,00	28,90	43	21,58 ± 3,78	13,40	29,40	25
AmMedLat (cm/s)	7,20 ± 1,79	4,50	14,00	42	7,04 ± 1,68	4,70	10,40	25
E/A MedLat (cm/s)	2,90 ± 0,83	1,57	6,02	42	3,24 ± 1,02	1,92	6,26	25
SmApiLat (cm/s)	12,91 ± 2,96	8,00	19,00	32	13,16 ± 3,53	8,00	21,10	24
EmApiLat (cm/s)	14,65 ± 3,25	9,30	22,30	43	15,20 ± 3,97	9,80	24,90	25
AmApiLat (cm/s)	5,97 ± 1,55	3,30	10,00	41	5,34 ± 1,35	2,80	7,80	24
E/A ApiLat (cm/s)	2,56 ± 0,61	1,59	4,40	41	3,03 ± 1,10	1,60	5,71	24

Continuação da Tabela 3:

Variável	Casos				Controles			
	Média ± DP*	Mín	Máx	n	Média ± DP*	Mín	Máx	n
Eixo para-esternal transversal – parede ântero-septal								
SmTransA (cm/s)	7,22 ± 2,22	4,50	16,00	49	6,96 ± 1,92	4,60	12,00	25
EmTransA (cm/s)	12,39 ± 3,57	6,80	27,00	49	12,40 ± 3,15	7,50	18,30	25
AmTransA (cm/s)	7,19 ± 2,92	3,50	21,00	48	6,85 ± 1,97	4,40	11,00	25
E/A TransA	1,82 ± 0,41	0,77	2,86	48	1,90 ± 0,57	1,13	3,20	25
Eixo para-esternal transversal – parede posterior								
SmTransP (cm/s) ¹	8,2 (4,37)	4,70	20,10	48	8,00 (2,60)	4,00	18,00	25
EmTransP (cm/s)	17,00 ± 4,66	9,00	36,00	47	15,84 ± 4,74	6,70	23,00	25
AmTransP (cm/s) ¹	6,0 (2,20)	3,60	18,00	45	5,20 (1,0)	3,00	8,30	23
E/A TransP	2,76 ± 0,86	1,20	4,40	45	3,08 ± 0,90	1,16	4,36	23

¹ Os valores das variáveis SmBasSep, SmMedSep, E/A MedSep, AmBasLat, SmTransP e AmTransP estão expressos como mediana (intervalo interquartil).

SmBasSep = pico de velocidade sistólica do septo interventricular, segmento basal ; EmBasSep = pico de velocidade diastólica inicial do septo interventricular, segmento basal ; AmBasSep = pico de velocidade diastólica tardia do septo interventricular, segmento basal; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; TCIV= tempo de contração isovolumétrica do VE; SmMedSep = pico de velocidade sistólica do septo interventricular, segmento médio; EmMedSep = pico de velocidade diastólica inicial do septo interventricular, segmento médio; AmMedSep = pico de velocidade diastólica tardia do septo interventricular, segmento médio; SmApiSep = pico de velocidade sistólica do septo interventricular, segmento apical; EmApiSep = pico de velocidade diastólica inicial do septo interventricular, segmento apical; AmApiSep = pico de velocidade diastólica tardia do septo interventricular, segmento apical; SmBasLat = pico de velocidade sistólica da parede ântero-lateral, segmento basal; EmBasLat = pico de velocidade diastólica inicial da parede ântero-lateral, segmento basal; AmBasLat = pico de velocidade diastólica tardia da parede ântero-lateral, segmento basal; SmMedLat = pico de velocidade sistólica da parede ântero-lateral, segmento médio; EmMedLat = pico de velocidade diastólica inicial da parede ântero-lateral, segmento médio; AmMedLat = pico de velocidade diastólica tardia da parede ântero-lateral, segmento médio; SmApiLat = pico de velocidade sistólica da parede ântero-lateral, segmento apical; EmApiLat = pico de velocidade diastólica inicial da parede ântero-lateral, segmento apical; AmApiLat = pico de velocidade diastólica tardia da parede ântero-lateral, segmento apical ; SmTransA = pico de velocidade sistólica da parede ântero-septal, segmento médio; EmTransA = pico de velocidade diastólica inicial da parede ântero-septal, segmento médio; AmTransA = pico de velocidade diastólica tardia da parede ântero-septal, segmento médio; SmTransP = pico de velocidade sistólica da parede posterior, segmento médio; EmTrasP = pico de velocidade diastólica inicial da parede posterior, segmento médio; AmTransP = pico de velocidade diastólica tardia da parede posterior, segmento médio.

Os valores médios dos picos das ondas representando as velocidades da movimentação miocárdica longitudinal mantiveram um gradiente decrescente da região basal para apical, no septo interventricular e na parede ântero-lateral, tanto nos pacientes quanto nos controles. Esse

gradiente foi mantido mesmo para os pacientes que receberam doses acumuladas de antraciclina $\geq 200\text{mg/m}^2$. As Figuras 8, 9, 10, 11 exemplificam esses achados.

Figura 8 – Curva das médias dos valores do pico de velocidade sistólica do VE, no septo interventricular, segmento basal (SmBasSep), médio (SmMedSep) e apical (SmMedSep), dos 50 pacientes.

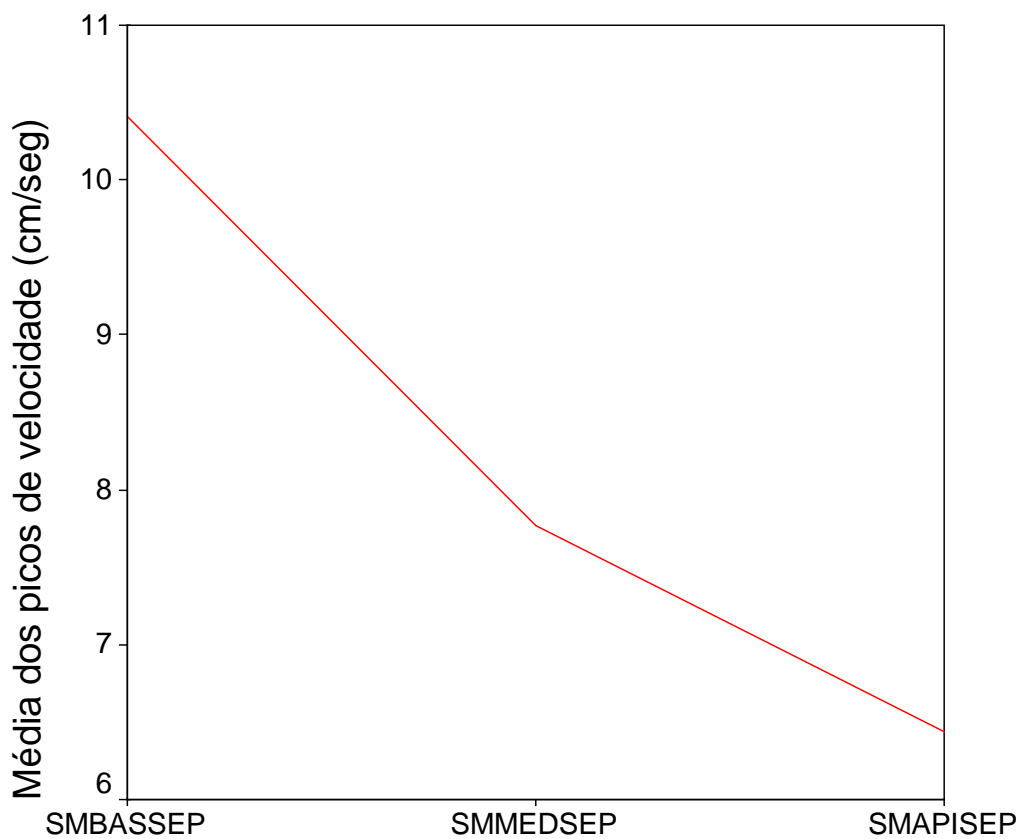


Figura 9 – Curva das médias dos valores do pico de velocidade sistólica do VE, no septo interventricular, segmento basal (SmBasSep), médio (SmMedSep) e apical (SmMedSep), dos 25 controles.

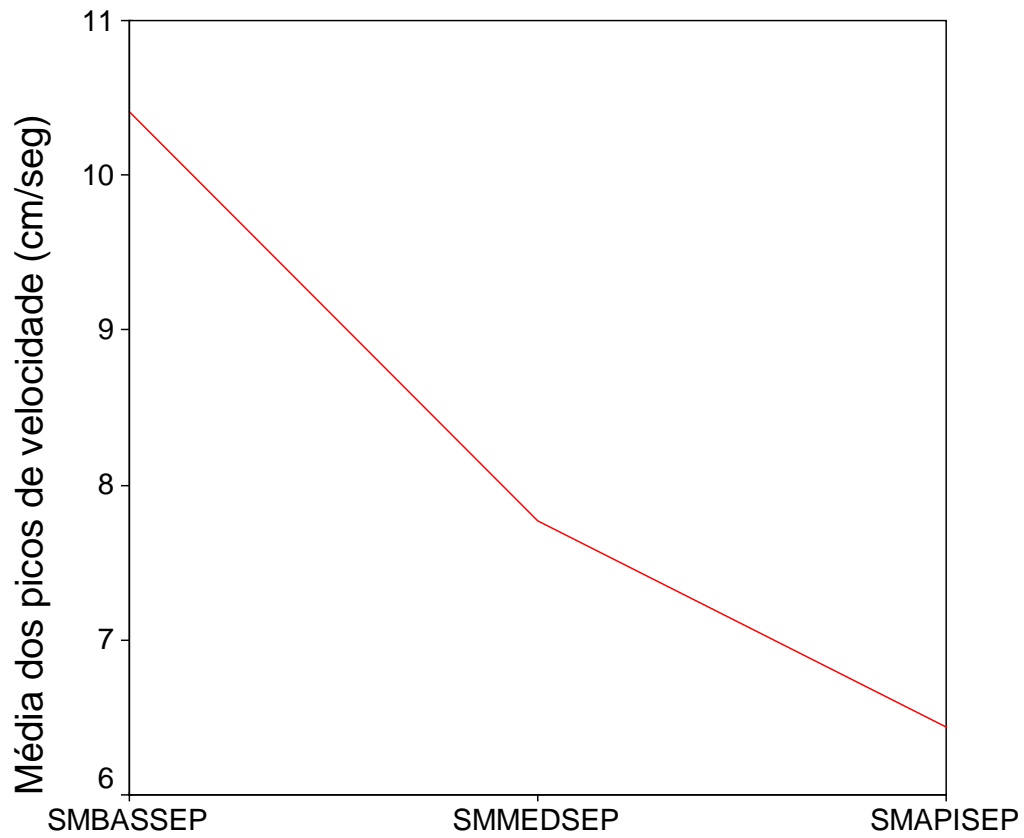


Figura 10 – Curva das médias dos valores do pico de velocidade diastólica inicial do VE, no septo interventricular, segmentos basal (EmBasSep), médio (EmMedSep) e apical (EmApiSep), dos 50 pacientes.

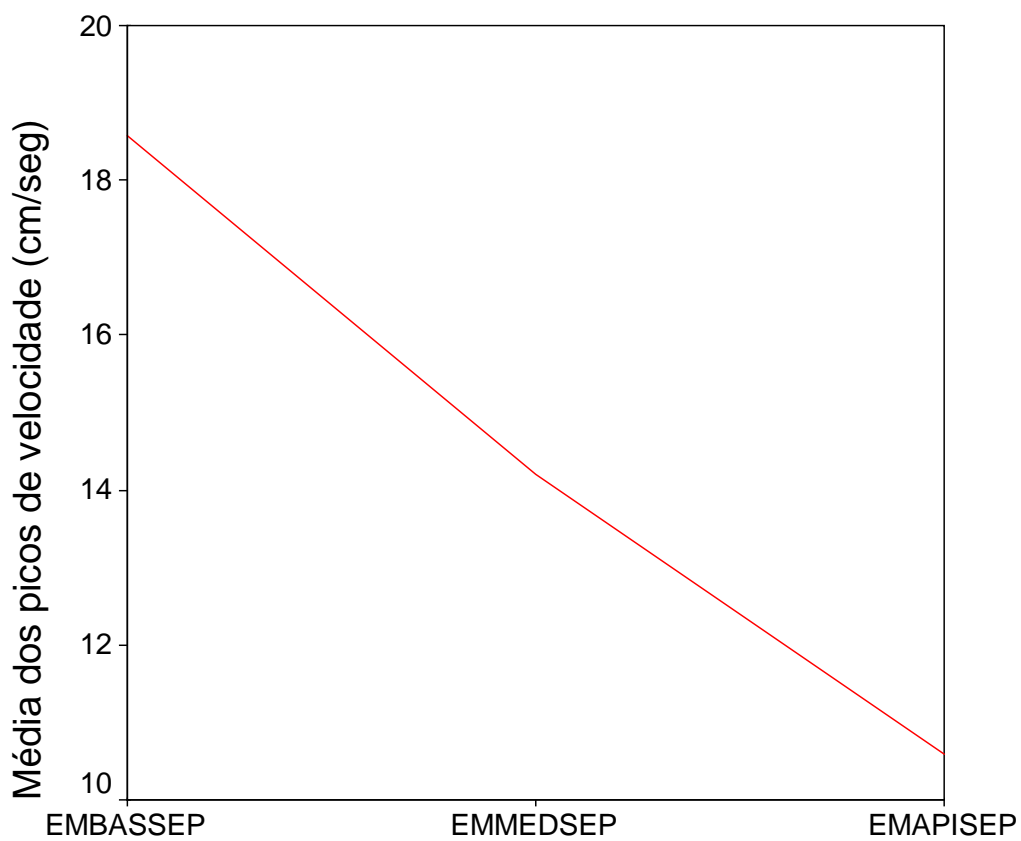
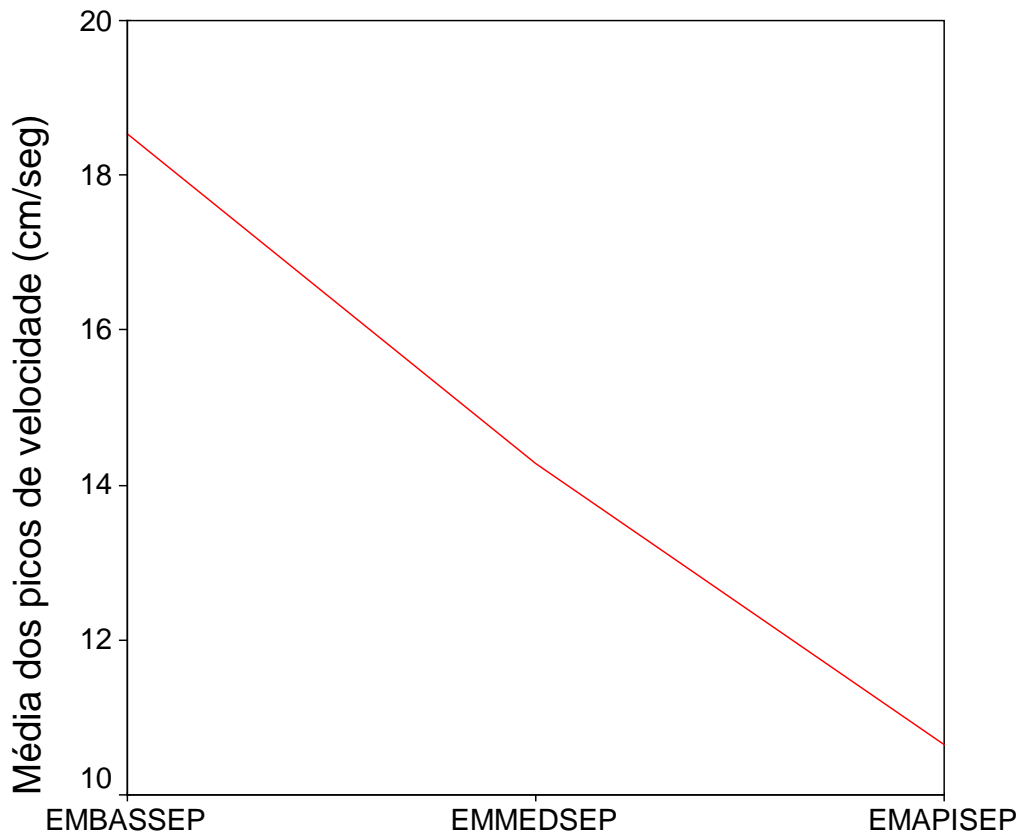


Figura 11 - Curva das médias dos valores do pico de velocidade diastólica inicial do VE, no septo interventricular, segmentos basal (EmBasSep), médio (EmMedSep) e apical(EmApiSep), dos 25 controles.



A análise individual dos pacientes na eco-Dopplercardiografia tecidual pulsada também não mostrou desvio da normalidade, das variáveis analisadas, em relação aos valores referenciais da literatura médica.

Para a análise estatística inicial entre os pacientes e controles, foram selecionadas as variáveis ecocardiográficas mais representativas da função sisto-diastólica do VE, conforme discriminado na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados do Doppler Tecidual Pulsado, comparando-se pacientes e controles.

Variável	Casos		Controles		Valor p
	Média ± DP	n	Média± DP	n	
SmBasSep (cm/s) ¹	10,0 (1,45)	50	10,0 (2,10)	25	0,40*
EmBasSep (cm/s)	18,66 ± 3,29	50	18,53 ± 3,09	25	0,87**
AmBasSep (cm/s)	8,80 ± 1,82	50	8,95 ± 1,75	25	0,75**
E/AbasSep (cm/s)	2,20 ± 0,58	50	2,14 ± 0,53	25	0,68**
TRIV (ms)	90,77± 22,33	48	83,76 ± 18,37	25	0,18**
SmMedSep (cm/s) ¹	7,65 (0,80)	50	7,0 (1,50)	25	0,058*
EmMedSep (cm/s)	14,16 ± 3,14	50	14,27 ± 2,11	25	0,87**
AmMedSep (cm/s)	7,06 ± 1,53	50	6,55 ± 1,23	25	0,15*
E/AMedSep (cm/s) ¹	2,14 (0,90)	50	2,14 (0,90)	25	0,15*
SmBasLat (cm/s)	14,58 ± 2,49	47	15,73 ± 2,75	23	0,086**
EmBasLat (cm/s)	25,18 ± 4,60	49	27,90 ± 6,15	25	0,036**
AmBasLat (cm/s) ¹	9,70 (2,75)	49	9,0 (2,90)	25	0,58*
E/ABasLat (cm/s)	2,75 ± 0,88	49	3,08 ± 0,95	25	0,14**
SmTransP (cm/s) ¹	8,20 (4,37)	48	8,0 (2,60)	25	0,29*
E/M TransP (cm/s)	17,00 ± 4,66	47	15,84 ± 4,74	25	0,32**
AmTransP (cm/s) ¹	6,0 (2,20)	45	5,20 (1,0)	23	0,081*
E/ATransP (cm/s)	2,76 ± 0,86	45	3,08 ± 0,90	23	0,16**

¹ Os valores das variáveis SmBasSep, SmMedSep, E/A MedSep, , AmBasLat, SmTransP e AmTransP estão expressos como mediana (intervalo interquartil).

* teste Mann-Whitney ** teste t

SmBasSep = pico de velocidade sistólica do septo interventricular, segmento basal; EmBasSep = pico de velocidade diastólica inicial do septo interventricular, segmento basal; AmBasSep = pico de velocidade diastólica tardia do septo interventricular, segmento basal ; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; SmMedSep = pico de velocidade sistólica do septo interventricular, segmento médio; EmMedSep = pico de velocidade diastólica inicial do septo interventricular, segmento médio; AmMedSep = pico de velocidade diastólica tardia do septo interventricular, segmento médio; SmBasLat = pico de velocidade sistólica da parede ântero-lateral, segmento, basal ; EmBasLat = pico de velocidade diastólica inicial da parede ântero-lateral, segmento basal ; AmBasLat = pico de velocidade diastólica tardia da parede ântero-lateral, segmento basal ; SmTransP = pico de velocidade sistólica da parede posterior; AmTransP = pico de velocidade diastólica tardia da parede posterior.

A média dos picos da velocidade sistólica na parede ântero-lateral, segmento basal (SmBasLat) foi menor no grupo de pacientes em relação aos controles, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,086$).

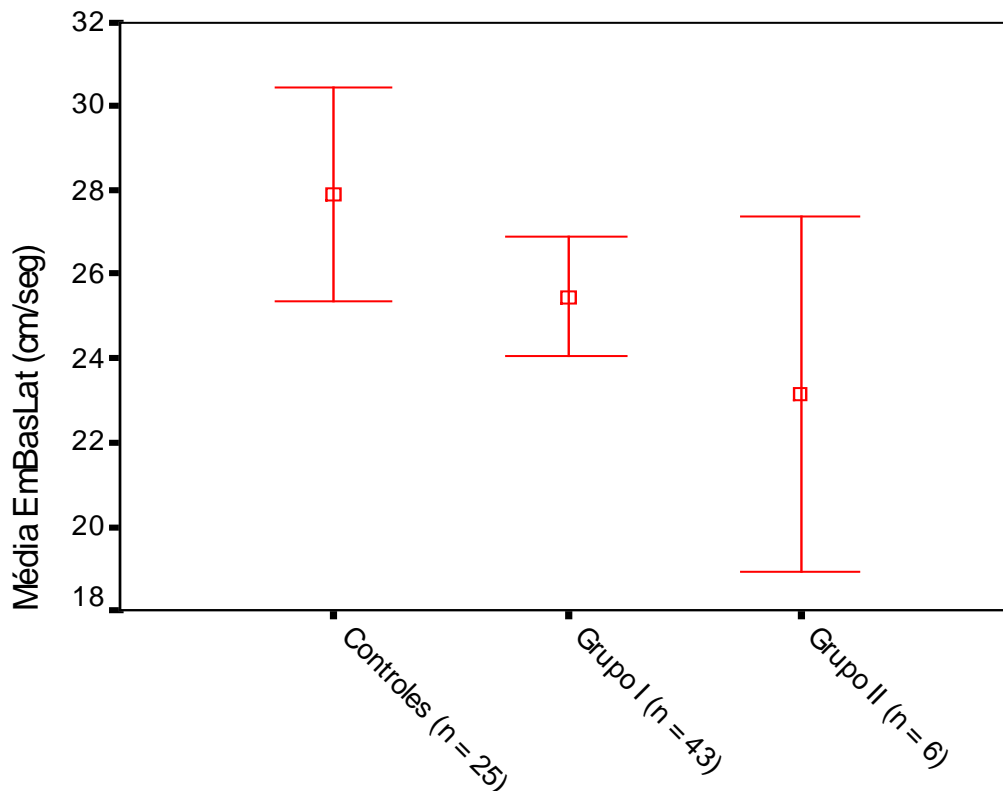
A média dos picos da velocidade diastólica inicial na parede ântero-lateral, segmento basal (EmBasLat) foi menor no grupo de pacientes em relação aos controles, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,036$).

A média dos picos da velocidade diastólica tardia na parede posterior, segmento médio (AmTransP) foi maior no grupo de pacientes em relação aos controles, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,081$).

Analisando-se os pacientes, dicotomizados pela dose recebida de antraciclina, nas variáveis SmBasLat e EmBasLat, o grupo I (doses acumuladas de antraciclina $\leq 200 \text{ mg/m}^2$, sem recidiva da LLA) apresenta valores médios dessas ondas de velocidades menores do que as médias dos controles, apenas com tendência a que as diferenças sejam estatisticamente significativas ($p = 0,066$ e $0,069$ respectivamente).

A análise comparativa dos três grupos, controles, grupo I (doses acumuladas de antraciclina $\leq 200 \text{ mg/m}^2$, sem recidiva da LLA) e II (doses acumuladas de antraciclina $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, com recidiva da LLA) em relação à variável SmBasLat (teste Anova) não revela diferenças estatisticamente significativas ($p=0,17$). Em relação à variável EmBasLat, existe tendência no sentido de que as diferenças sejam estatisticamente significativas ($p=0,066$) e o teste de Bonferroni revela que as diferenças, não significativas, encontram-se entre o grupo controle e I ($p=0,19$) e controle e II ($p=0,14$), mas não entre os grupos I e II ($p = 0,92$) conforme demonstra a figura 12.

Figura 12- Médias dos picos de velocidade diastólica inicial do VE na parede ântero-lateral, segmento basal (EmBasLat) dos três grupos analisados (controles, grupo I e II).



Grupo I: doses acumuladas de antraciclina ≤ 200 mg/m², sem recidiva da LLA.

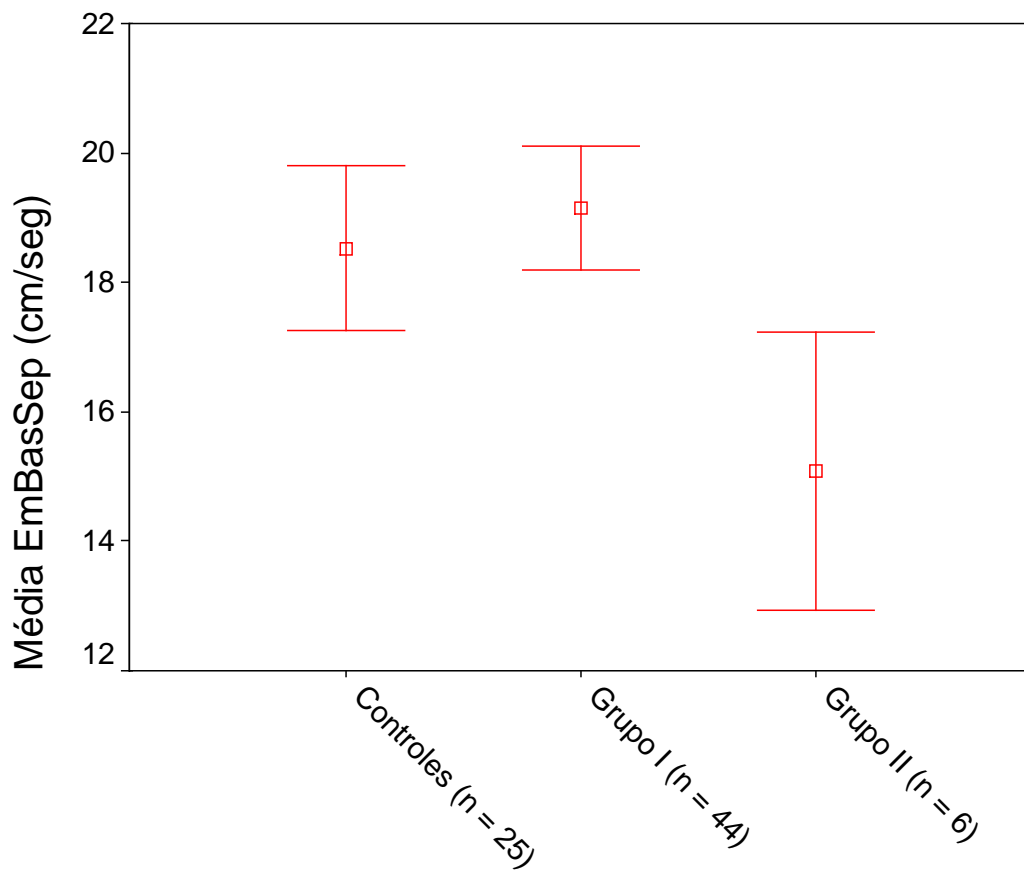
Grupo II: doses acumuladas de antraciclina ≥ 200 mg/m², com recidiva da LLA.

A análise comparativa entre os três grupos (controles, grupo I e II) em relação às variáveis SmBasSep e SmMedSep (teste Kruskal-Wallis), também não aponta diferenças estatisticamente significativas ($p= 0,25$ e $0,16$ respectivamente).

A análise comparativa entre os três grupos (controles, grupo I e II) em relação à variável EmBasSep (teste Anova) mostra diferença

estatisticamente significativa entre eles ($p=0,012$); o teste de Bonferroni revela que as diferenças significativas situam-se entre os grupos controles e II ($p = 0,046$) e grupos I e II ($p = 0,009$), mas não entre os grupos controle e I ($p = 1,00$), conforme demonstra a figura 13.

Figura 13- Médias dos picos da velocidade diastólica inicial do VE no septo interventricular, segmento basal (EmBasSep) dos três grupos analisados (controles, grupo I e II).



Grupo I: doses acumuladas de antraciclina ≤ 200 mg/m², sem recidiva da LLA.

Grupo II: doses acumuladas de antraciclina ≥ 200 mg/m², com recidiva da LLA.

A análise comparativa entre os três grupos (controles, grupo I e II) em relação à variável EmMedSep (teste Anova) aponta diferenças apenas com tendência a serem estatisticamente significativas ($p=0,11$).

A análise comparativa entre os três grupos (controles, grupo I e II) em relação à variável EmTransP (teste Anova) mostra diferenças com tendência a serem estatisticamente significativas ($p=0,069$) e verifica-se na análise de variância, com teste de Bonferroni, que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controles e I ($p=0,48$) e controles e II ($p=0,57$), mas há tendência a diferenças estatisticamente significativas entre os grupos I e II ($p=0,11$).

Analisou-se, então, se a idade quando da primeira exposição à antraciclina (IDAD1EXP), dicotomizando-se a idade pela mediana (5,74 anos), poderia ser fator contribuinte para a diminuição dos valores médios das ondas EmBasSep e EmMedSep; verificou-se que a idade acima ou abaixo da mediana não influenciou a amplitude dessas ondas (18,33 cm/s e 18,99 cm/s, $p = 0,48$ e 14,18 cm/s e 14,14 cm/s, $p = 0,96$, respectivamente).

Analisou-se se o tempo de acompanhamento após a primeira exposição à antraciclina (TEMP1EXP), dicotomizando-se o tempo pela mediana (11,53 anos), poderia interferir na redução dos valores médios das ondas EmBasSep e EmMedSep; verificou-se que o tempo de acompanhamento inferior ou superior à mediana não influenciou a amplitude dessas ondas (19,17 cm/s e 18,15 cm/s, $p = 0,28$ e 13,68 cm/s e 14,64 cm/s, $p = 0,29$, respectivamente).

Finalmente, verificou-se que o gênero não exerceu influência sobre os valores médios das ondas EmBasSep e EmMedSep (feminino = 18,26 cm/s e masculino = 19,06 cm/s, $p = 0,40$ e feminino = 14,05 cm/s e masculino = 14,26 cm/s, $p = 0,81$, respectivamente).

A correlação das variáveis (coeficiente de correlação de Pearson) velocidade máxima de propagação do fluxo mitral (VPM) com as ondas EmBasSep, EmMedSep e EmBasLat está expressa na Tabela 5. Não se verificaram correlações significativas entre essas variáveis.

Tabela 5 - Correlações (Pearson) entre as variáveis: velocidade máxima de propagação do fluxo mitral (VPM) com as ondas de velocidade diastólica inicial do VE no septo interventricular, segmento basal (EmBasSep) e médio (EmMedSep) e da parede ântero-lateral, segmento basal (EmBasLat).

Variáveis	Valor r	Valor p
VPM x EmBasSep	0,11	0,46
VPM x EmMedSep	0,19	0,20
VPM x EmBasLat	0,20	0,08

6 – DISCUSSÃO

As antraciclina são drogas potentes no tratamento de crianças com câncer. Anormalidades subclínicas da estrutura e função do ventrículo esquerdo são comuns anos após a terapia, relacionadas ao uso das antraciclina. Os parâmetros ecocardiográficos mais comumente referidos na detecção precoce de cardiotoxicidade são: diminuição da fração de encurtamento sistólico do VE ($\Delta D\%$), diminuição da fração de ejeção do VE (FE), redução da massa miocárdica do VE (mVE). Mais recentemente, parâmetros derivados do Doppler tecidual (DT) foram descritos como indicadores de cardiotoxicidade precoce em crianças tratadas com antraciclina (KAPUSTA et al, 2000a e 2002). As principais alterações no DT são diminuição dos picos de velocidades miocárdicas sistólica (onda Sm), diastólica inicial (onda Em) e diastólica tardia (onda Am).

O presente estudo utilizou a ecocardiografia convencional e tecidual para a monitorização cardíaca de sobreviventes de LLA. Encontraram-se alterações em parâmetros das duas modalidades ecocardiográficas utilizadas, cujos resultados vêm-se somar aos dados da literatura pertinente, reforçando a necessidade de seguimento em longo prazo desses pacientes.

6.1 – Características da casuística

A casuística do presente estudo constitui-se de pacientes que foram tratados para LLA e que estavam em remissão medular contínua e fora de terapia anti-neoplásica há pelo menos três anos quando da avaliação cardiológica. O estudo excluiu todos os pacientes que faleceram precocemente por

qualquer complicação relacionada à doença ou ao seu tratamento, podendo estar incluídos aí aqueles que tiveram cardiotoxicidade aguda e/ou precoce. Além disso, embora nenhum paciente dessa casuística tenha apresentado descompensação cardiovascular durante o tratamento com antraciclinas, os pacientes não foram monitorados com estudo eletrocardiográfico antes e desde a primeira exposição às antraciclinas, o que nos impossibilita de identificar se algum apresentou alteração cardíaca subclínica e que seria de maior risco para cardiotoxicidade tardia (LIPSHULTZ et al, 2005; KAPUSTA et al, 2003). Desse modo, esse estudo pretendeu responder, apenas, se ocorreram alterações cardiológicas tardias numa coorte transversal de pacientes que tiveram LLA e são sobreviventes tardios após o tratamento antineoplásico; o estudo não pôde avaliar, portanto, a frequência de cardiotoxicidade em todo o grupo tratado.

A casuística foi bastante homogênea em relação aos fatores de risco para cardiotoxicidade: dose acumulada de antraciclinas, combinação com outras drogas quimioterapêuticas, modo de administração das antraciclinas e tipo de neoplasia. Apenas 12% (n=6) dos pacientes da casuística sofreram recidiva e foram retratados, expondo-se a doses acumuladas mais elevadas de antraciclinas (grupo II).

6.2 – Avaliação dos pacientes à ecocardiografia Doppler convencional

Embora nenhum método de *screening* cardiológico seja preditivo da evolução da cardiomiopatia induzida por antraciclinas, a ecocardiografia Doppler é a modalidade diagnóstica mais comumente utilizada para avaliar possíveis alterações de contratilidade e disfunções diastólicas do ventrículo esquerdo. A determinação da função sistólica global é baseada nas

mudanças do tamanho e volume dos ventrículos. Os principais índices utilizados para avaliar a função sistólica global do ventrículo esquerdo são a fração de ejeção (FE) e o percentual de encurtamento sistólico ($\Delta D\%$).

A massa miocárdica é determinada por dois fatores: volume da câmara e espessura das paredes. Afilamento das paredes do ventrículo esquerdo, como descrito ocorrer em cardiotoxicidade por antraciclina (LIPSHULTZ et al, 1991; LEANDRO et al, 1994), poderá refletir-se na massa miocárdica.

Vários índices derivados do fluxo transmitral ao Doppler pulsado têm sido usados para caracterizar vários padrões de enchimento do ventrículo esquerdo, incluindo: pico de velocidade diastólica inicial (onda E), pico de velocidade diastólica tardia (onda A), a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E, a duração da onda A. O fluxo das veias pulmonares obtido através do Doppler pulsado tem fundamental importância no estudo da função diastólica do ventrículo esquerdo. Disfunção diastólica pode apresentar-se como um sinal precoce, freqüentemente antecipando evidência clínica ou ecocardiográfica de acometimento sistólico.

A maioria dos trabalhos publicados, referindo cardiotoxicidade leve a moderada por antraciclina, utilizou esse método diagnóstico para a avaliação dos pacientes (BU'LOCK et al, 1996; GOORIN et al, 1990; LIPSHULTZ et al, 1991, 1995; STEINHERZ et al, 1991). Entretanto, muitos estudos não conseguiram demonstrar alterações significativas, utilizando-se a eco-Dopplercardiografia convencional, na avaliação de pacientes que receberam doses moderadas ou baixas de antraciclina (NYSON et al, 1998; RAMMELOO et al, 2000).

As publicações de LIPSHULTZ et al, 1991 e 2005, são parte do estudo mais longo de acompanhamento de uma mesma coorte de 115 crianças portadoras de LLA, nas quais foram feitos exames ecocardiográficos seriados antes, durante e após (em diversos momentos) o uso de antraciclina. Na análise das duas coortes transversais desses pacientes, os autores relatam redução, estatisticamente significativa, no percentual de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo ($\Delta D\%$) e redução da massa ventricular e espessura das paredes ventriculares. Essas alterações foram progressivamente maiores do primeiro estudo (média de seguimento dos pacientes de 6,4 anos após a última aplicação de antraciclina) para o segundo estudo (média de seguimento dos pacientes de 11,8 anos após a última aplicação de antraciclina). Os autores concluíram que as anormalidades cardiológicas foram persistentes e progressivas. Eles também descreveram que houve duas formas distintas de cardiotoxicidade: contratilidade diminuída, associada com dose acumulada de antraciclina elevada e com gênero feminino, e aumento da pós-carga, resultante da diminuição da massa miocárdica e da espessura da parede ventricular, associada à baixa idade da criança ao se expor à antraciclina.

A utilização dessa técnica ecocardiográfica, amplamente aceita, é limitada pela presença de anormalidades de movimentação ou discinesia das paredes miocárdicas. Além disso, o momento do estudo ecocardiográfico e o significado das alterações ecocardiográficas subclínicas durante o tratamento com antraciclina é assunto ainda controverso na literatura médica (STEINHERZ et al, 1992; LIPSHULTZ et al, 1994).

O presente estudo não mostrou alterações ecocardiográficas individuais, em nenhum paciente, em relação aos valores referenciais de normalidade. Não mostrou, também, diferenças estatisticamente significativas entre os

pacientes e os controles, na média dos valores dos índices de avaliação de contratilidade miocárdica: fração de ejeção (FE) e percentual de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo ($\Delta D\%$). As medidas de diâmetro da cavidade (DDVE e DSVE) e espessura das paredes do ventrículo esquerdo (SIV e PPVE), bem como o cálculo da massa ventricular (mVE), não foram estatisticamente diferentes entre pacientes e controles, ressaltando-se que o tempo mediano de seguimento após a última aplicação das antraciclina, de 10,5 anos, foi semelhante ao dos estudos de LIPSHULTZ, já citados. A avaliação da função diastólica – tempo de desaceleração da onda E da valva mitral (TDE) e as medidas das ondas E e A – também não se mostrou significativamente alterada.

A velocidade máxima de propagação do fluxo mitral ao modo-M em cores (VPM) é outro índice de avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo. Ela reflete as propriedades de relaxamento das paredes do ventrículo esquerdo durante a fase inicial da diástole, correlacionando-se estreitamente com a velocidade diastólica inicial do ventrículo esquerdo (onda Em) e não é influenciada pela massa ventricular e nem pela pré-carga (GARCIA et al, 2000). Está reduzida nas doenças associadas com disfunção diastólica, incluindo miocardiopatia dilatada, miocardiopatia isquêmica, miocardiopatia hipertrófica, hipertensão e estenose aórtica. Tem também sido proposta como um método complementar à análise de movimentação das paredes ventriculares. A velocidade de propagação do fluxo mitral sofre variação com a idade, como ocorre com os outros índices derivados do fluxo transmitral (MEGO et al, 1998). Até a idade de 30 anos a VPM é relativamente constante, mas diminui gradualmente a partir de então.

No presente estudo, observou-se redução estatisticamente significativa na média dos valores da VPM dos pacientes em relação à média dos controles. Essa alteração estava presente mesmo nos pacientes que receberam doses baixas de antraciclina ($\leq 200 \text{ mg/m}^2$ sem recaída da LLA), o que indica provável disfunção diastólica nesses pacientes. Este é o primeiro estudo, pelo nosso conhecimento, que utilizou esse índice de avaliação da função diastólica para investigar cardiotoxicidade tardia induzida por antraciclina em crianças. Dose acumulada de antraciclina acima de 200 mg/m^2 , baixa idade na primeira exposição a antraciclina, maior duração do seguimento após a exposição a antraciclina e gênero feminino – fatores de risco para cardiotoxicidade pelas antraciclina, citados na literatura internacional – associaram-se, todos eles, a menores valores de VPM, embora nenhum teste estatístico resultasse em associação estatisticamente significativa.

6.3- Avaliação dos pacientes ao Doppler tecidual pulsado

O Doppler tecidual (DT) é uma técnica ecocardiográfica que permite avaliar quantitativamente as velocidades de movimentação do miocárdio durante o ciclo cardíaco e foi recentemente introduzida como um dos métodos diagnósticos mais promissores para detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclina (KAPUSTA et al, 2000, 2001). Permite a análise da função ventricular regional e, por isso, é particularmente importante para detectar anormalidades locais, antes que a função global dos ventrículos esteja alterada. Utilizando-se o modo-M na janela parasternal esquerda, corte transversal, é possível também determinar os gradientes de velocidades transmiocárdicas através do septo interventricular e da parede posterior do VE, cujas alterações podem indicar disfunção contrátil do miocárdio (DONOVAN et al, 1995; FLEMING et al, 1994). O Doppler tecidual evoluiu para a aplicação dos

índices de deformação miocárdica na prática clínica (*strain* e *strain rate*), que apresentam bastante utilidade na análise da função longitudinal.

Na publicação de KAPUSTA et al, 2000, na qual os autores recomendam o Doppler tecidual como método de detecção de disfunção miocárdica em crianças tratadas com antraciclina, foram demonstradas alterações apenas nos gradientes de velocidades transmiocárdicas ao modo-M, mas não se evidenciou diminuição significativa nas velocidades miocárdicas no eixo apical 4 câmaras ao DTP.

Os pacientes e controles do presente estudo foram avaliados pelo DTP, através do eixo apical 4 câmaras e do eixo transversal; não se incluiu entretanto o Modo-M ao Doppler tecidual, para a determinação dos gradientes transmiocárdicos no septo interventricular e parede posterior do VE. Com a modalidade ecocardiográfica utilizada, semelhantemente ao que foi observado na modalidade convencional, também não houve nenhum paciente individual cujos valores das medidas ecocardiográficas tenham-se desviado dos valores de referência citados na literatura (RYCHIK et TIAN, 1996; MORI et al, 2000; KAPUSTA et al, 2000).

Na análise comparativa dos valores médios das velocidades miocárdicas, apenas o pico de velocidade diastólica inicial (E_m) no segmento basal da parede ântero-lateral foi significativamente menor nos pacientes em relação aos controles, o que sugere a possibilidade de evolução para disfunção diastólica nos pacientes. A dose acumulada de antraciclina não se confirmou como fator de risco para diminuir as velocidades miocárdicas, tanto na sístole (S_m) como na fase inicial da diástole (E_m), embora tenha havido tendência à redução das velocidades com doses mais elevadas de antraciclina. Entretanto, a análise estatística, nesse caso, é precária, pois o

número de pacientes que utilizou doses de antraciclina elevadas é muito pequeno (n = 6). O risco potencial de cardiotoxicidade relacionado à idade quando da primeira exposição a antraciclina, ao gênero feminino e ao tempo de seguimento após a exposição a antraciclina também não se confirmou no presente estudo.

Recentemente, PALECEK et al, 2004, publicaram o resultado de um trabalho comparativo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo entre a velocidade miocárdica diastólica inicial (onda Em) ao nível do anel mitral e a velocidade de propagação do fluxo mitral (VPM), na detecção de disfunção diastólica leve a moderada, em pacientes do gênero masculino referidos para exame ecocardiográfico por diversas doenças cardíacas. Os resultados mostraram que onda Em seria um indicador com maior sensibilidade e especificidade do que a VPM, para diferenciar disfunção diastólica leve de moderada, sendo a VPM menos sensível para detectar disfunção diastólica em pacientes com função sistólica preservada e padrão de enchimento pseudonormal.

Na presente casuística, encontrou-se diminuição de duas variáveis indicativas de disfunção diastólica nos pacientes, quando comparados aos controles: VPM e a onda Em na parede ântero-lateral (EmBasLat), onde há mais fibras longitudinais e que são lesadas mais precocemente nas cardiomiopatias. Entretanto, não houve correlação entre essas variáveis. À luz do que foi acima discutido, o presente estudo confirma o achado de possível evolução para disfunção diastólica subclínica na casuística estudada, quando se comparam as médias de valores das variáveis ecocardiográficas dos pacientes com os controles.

Como mencionado anteriormente, a modalidade ecocardiográfica utilizada para avaliar os pacientes do presente estudo apresenta como limitação o fato de que as ondas de velocidades miocárdicas são dependentes da movimentação do coração. A introdução de novas modalidades diagnósticas, derivadas do DT – *strain* e *strain-rate*, que permitem identificar deformidade regional das paredes miocárdicas, independentemente da movimentação destas – poderá detectar a cardiotoxicidade precoce, mesmo nos pacientes cujo DTP esteja aparentemente normal.

Nos últimos 40 anos, grandes progressos têm sido feitos no tratamento e cura das crianças com leucemia aguda. Entretanto esses progressos estão-se dando, muitas vezes, às custas da emergência de efeitos colaterais tardios relacionados ao uso das antraciclinas, o que poderá diminuir a qualidade e a duração da vida desses sobreviventes.

Terapias ou estratégias para prevenir a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas são essenciais, principalmente em crianças, nas quais se projeta sobrevida de muitas décadas após a cura da neoplasia. Idealmente, essas estratégias devem ser aplicadas ao se iniciar a terapia com antraciclinas, para reduzir a possibilidade de lesão cardíaca e garantir o índice terapêutico máximo da quimioterapia.

A despeito de haver vários protocolos de recomendações para monitorização da função cardíaca durante a terapia com antraciclinas, não existem evidências, que sejam consensuais, da capacidade desses métodos para detectarem, precocemente, a cardiotoxicidade. Adicionalmente, nem o valor preditivo das alterações eventualmente encontradas está estabelecido. Assim, há necessidade de se delinearem estudos clínicos que melhorem o

grau de evidência dessas recomendações de monitorização cardíaca e uniformizem os métodos de monitorização.

7 – CONCLUSÕES

1. Nenhum paciente apresentou, com uma mediana de seguimento de 8,6 anos após a suspensão da quimioterapia antileucêmica, sintomas ou sinais de descompensação cardíaca ou anormalidades ecocardiográficas no Doppler convencional ou no Doppler tecidual pulsado em relação aos valores referenciais da literatura.
2. Na análise comparativa das médias dos valores obtidos das variáveis ecocardiográficas entre os pacientes e os controles, as médias das velocidades de propagação do fluxo mitral ao modo- M (VPM) e dos picos de velocidade diastólica inicial (Em) ao Doppler pulsado tecidual foram significativamente mais baixos nos pacientes do que nos controles, podendo sugerir a possibilidade de disfunção diastólica inicial do ventrículo esquerdo nos pacientes.
3. A dose acumulada de antraciclina acima de 200mg/m² em pacientes que sofreram recidiva da leucemia não se confirmou como fator de risco para cardiotoxicidade para esse grupo. Esse resultado, entretanto, pode dever-se ao número muito pequeno de pacientes nesse grupo (n = 6).
4. Os outros fatores de risco para cardiotoxicidade tardia induzida por antraciclina – baixa idade à primeira exposição, gênero feminino e maior duração do seguimento após a primeira exposição a antraciclina – não influenciaram o grau de cardiotoxicidade.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK. High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative doses: role of radionuclide cardiac angiography. *J Pediatr Surg*. 2000 Dec; 35(12): 1786-9.

Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer*. 1994 Jul 1; 74(1): 182-8.

Aranda Jr JM, Weston MW, Puleo JA, Fontanet HL. Effect of loading conditions on myocardial relaxation velocities determined by Doppler tissue imaging in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998 Jul; 17(7): 693-7.

Balis FM, Holcenberg JS, Popleck DG: General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Popleck DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. JB. Lippincott Company Philadelphia, 1993: 121-24.

Benjamin RS. Rationale for the use of mitoxantrone in the older patient: cardiac toxicity. *Semin Oncol*. 1995 Feb; 22(1 Suppl 1): 11-3. Review.

Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cell, Molecules, and Disease* 2003; (31): 84-92.

Bigras JL, Fournier A, Mccrindle BW, Cartwright D, Davignon A, Leclerc JM. Functional cardiac disturbances related to chemotherapy independent

of anthracycline use in children with neoplastic disease. *Am J Cardiol.* 1995 Jan 1; 75(1): 101-3.

Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jun; 62(6): 865-72.

Brandalise S, Viana M, Loggetto S, Zouain G, Lee M, Colli G, Fernandes M, Tone L, Azevedo A, Oliveira H, Viana S, Vieira M, Werneck F, Lopes L, Mendonça N, Carvalho N, Cusati M, Pontes E, Araújo R, Pereira V, Bandeira F, Pimentel N, Mastellaro M. Dexametasone during induction, re-induction and maintenance pulses in low risk ALL patients (Brazilian Cooperative ALL-93 Protocol – GBTLI ALL-93). *J Clin Oncol.* 2005 Jun; 23(16S): Abstr 8543.

Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jun; 62(6): 873-9.

Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child.* 1996 Nov; 75(5): 416-22.

Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J AM Coll Cardiol* 1992; 20: 420-32.

Cuthbertson DD, Epstein ST, Lipshultz SE, Goorin AL, Epstein ML, Krischer JP. Anthracycline cardiotoxicity in children with cancer (Meeting Abstract). *Circulation*. 1994 Oct; 90 (4), part 2, Abstr 0259.

Donovan CL, Armstrong WF, Bach DS. Quantitative Doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: validation in normal subjects. *Am Heart J*. 1995 Jul; 130(1): 100-4.

Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol*. 2001 May 1; 87(9): 1120-2, A9.

Ewer MS, Martin FJ, Henderson C, Shapiro CL, Benjamin RS, Gabizon AA. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol*. 2004a Dec; 31(6 Suppl 13): 161-81. Review.

Ewer MS. Exercise echocardiography reflects cumulative anthracycline exposure during childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2004b Jun; 42(7): 554-5.

Ewer MS, Jaffe N, Ried H, Zietz HA, Benjamin RS. Doxorubicin cardiotoxicity in children: comparison of a consecutive divided daily dose administration schedule with single dose (rapid) infusion administration. *Med Pediatr Oncol*. 1998 Dec; 31(6): 512-5.

Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL, Cangir A, Jaffe N, Thapar MK. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol*. 1994; 33(6): 645-9.

Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Silvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4 – aminopteroyl – glutamic acid (Aminopterin). *N Engl J Med.* 1948 Jun 3; 238 (23): 787-93.

Fleming AD, Xia X, McDicken WN, Sutherland G, Fenn L. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Br J Radiol.* 1994 Jul; 67(799): 679-88.

Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan; 37(1): 328-9.

Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoortp, Thomas JD. Color M-mode flow velocity propagation: na index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may predict capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:448-54.

Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, Cruz J, Mckone R, Lipshultz SE. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr.* 1990 Jan; 116(1): 144-7.

Green DM, Hyland A, Chung CS, Zevon MA, Hall BC. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J Clin Oncol.* 1999 Oct; 17(10): 3207-15.

Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol.* 1998 Aug; 25(4 Suppl 10): 72-85. Review.

Hasan S, Dinh K, Lombardo F, Kark J. Doxorubicin cardiotoxicity in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2004 Feb; 96(2): 196-9.

Hense G, Fengler R, Reiter A, Riehm H. Impact of intensive reinduction therapy on event-free survival in children with low-risk acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Blood Transf.* 1990; 33: 483-8.

Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon Jr RJ, Mitchell RB, Negrin R, Szatrowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol.* 1999 Oct; 17(10): 3333-55.

Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, YU ZX, Ferrans VJ. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1999 Jul; 17(7): 2237-43.

Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR, Sallan SE. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1986; 14(4): 211-5.

Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, Ames F, Montague E, Carrasco CH, Mackay B, et al. Decreased cardiac toxicity

of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989 Jan 1; 63(1): 37-45.

Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Ando A, Eguchi H, Kato H. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 1; 86(11): 1279-81, A9.

Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, GOTTDIENER JS, Beck JR, Roberts WC. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol.* 1983 Apr; 51(7): 1167-74.

Johnson SA, Richardson DS. Anthracyclines in haematology: pharmacokinetics and clinical studies. *Blood Rev.* 1998 Mar; 12(1): 52-71. Review. Erratum in: *Blood Rev* 1998 Sep; 12(3): 201.

Kapusta L, Groot-Loonen J, Thijssen JM, Degraaf R, Daniels O. Regional cardiac wall motion abnormalities during and shortly after anthracyclines therapy. *Med Pediatr Oncol.* 2003 Nov; 41(5): 426-35.

Kapusta L. Tissue Doppler Imaging: Echocardiographic assessment of anthracyclines cardiotoxicity in children. Doctor Thesis. 2002, Dec 3; Catholic University, Nijmegen; The Netherlands.

Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Van Druten JA, Daniels O. Discriminative ability of conventional echocardiography and tissue Doppler imaging techniques for the detection of subclinical cardiotoxic

effects of treatment with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol.* 2001 Dec; 27(12): 1605-14.

Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol.* 2000a Sep; 26(7): 1099-108.

Kapusta L, Thijssen JM, Cuypers MH, Peer PG, Daniels O. Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue Doppler imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2000b Feb; 26(2): 229-37.

Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol.* 2001 Aug; 28(4 Suppl 12): 2-7. Review.

Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, Celik I, Kes S, Tekuzman G. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005 May; 16(5): 798-804.

Kremer LC, Van Der Pal HJ, Offringa M, Van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002 Jun; 13(6): 819-29. Review.

Kremer LC, Van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;9(1): 191-6.

Kremer LC, Tiel-Van Buul MM, Ubbink MC, Offringa M, Ottenkamp J, Olmos RV, Voute PA. Indium-¹¹¹-antimyosin scintigraphy in the early detection of heart damage after anthracycline therapy in children. *J Clin Oncol.* 1999 Apr; 17(4): 1208.

Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1997 Apr; 15(4): 1544-52.

Lanzarini L, Bossi G, Laudisa ML, Klersy C, Arico M. Lack of clinically significant cardiac dysfunction during intermediate dobutamine doses in long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Am Heart J.* 2000 Aug; 140(2): 315-23.

Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol.* 1992 Jul 1;70(1): 73-7.

Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M, Gilday D, Smallhorn J, Benson L. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol.* 1994 Dec 1; 74(11): 1152-6.

Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982 Feb; 96(2): 133-9.

Lenk MK, Zeybek C, Okutan V, Ozcan O, Gokcay E. Detection of early anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer with dobutamine stress echocardiography. *Turk J Pediatr.* 1998 Jul-Sep; 40(3): 373-83.

Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol*, 2006 Jun; 33(3 Suppl 8): S8-14.

Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20; 23(12): 2629-36.

Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8; 351(2): 145-53.

Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC 2nd, Shaikh SL, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2002a Dec 1; 20(23): 4517-22.

Lipshultz SE, GiantriS AL, Lipsitz SR, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE, Colan SD. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol.* 2002b Mar 15; 20(6): 1677-82.

Lipshultz SE, Grenier MA, Colan SD. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1999a Feb 25; 340(8): 653-4; author reply 655.

Lipshultz SE, Dalton V, Arslanian S, Zou G, Shaikh S, Asselin B, Gelber R, Rifai N. Elevated serum cardiac Troponin-T as a marker for active cardiac injury during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) (Meeting Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999b; 8:568a, Abstr 2191.

Lipshultz SE, rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997 Oct 21; 96(8): 2641-8.

Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995 Jun 29; 332(26): 1738-43.

Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, Krischer JP, Sallan SE, Colan SD. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics*. 1994 Mar; 93(3): 433-7.

Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991 Mar 21; 324(12): 808-15.

Lipshultz SE, Colan SD, Walsh EP, SAnders SP, Sallan SE. Ventricular tachycardia and sudden unexplained death in late survivors of childhood

malignancy treated with doxorubicin (Meeting Abstract). *Pediatr Res*, 1990, 27; 145 A, Abstr 853.

Lipshultz SE, Colan SD, Sanders SP, Sallan SE. Cardiac mechanics after growth hormone therapy in pediatric adriamycin recipients (Meeting Abstract). *Pediatr Res*. 1989 (25); 153 A, Abstr 903.

Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, Bourgoin P, Solal AC. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*. 2001 Feb; 141(2): 247-53.

Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, Pouleur H. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989 Jul; 118(1): 92-8.

Mego DM, Degeare VS, Nottestad SY, Lamanna VP, Oneschuk LC, Rubal BJ, Zabalgoitia M. Variation of flow propagation velocity with age. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998; 11: 20-5.

Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 1; 19(13): 3163-72.

Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, Olsen JH, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinus H. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and

adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1; 19(13): 3173-81.

Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer.* 1992 Dec 1; 70(11): 2637-41.

Mori K, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Nii M, Manabe T. Left ventricular wall motion velocities in healthy children measured by pulsed wave Doppler tissue echocardiography: normal values and relation to age and heart rate. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000 Nov; 13(11): 1002-11.

Musci M, Loebe M, Grauhan O, Weng Y, Hummel M, Lange P, Hetzer R. Heart transplantation for doxorubicin-induced congestive heart failure in children and adolescents. *Transplant Proc.* 1997 Feb-Mar; 29(1-2): 578-9.

Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, Sallan SE, Olsen JH, Hertz H, Jacobsen JR, Lipshultz SE. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1998 Feb; 16(2): 545-50.

Palecek T, Linhart A, Bultas J, Aschermann M. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiogr.* 2004; 5: 196-204.

Patel CR, Nieder ML, Levine MM. Evaluation of myocardial function with stress echocardiography (Meeting Abstract). *Circulation.* 1994 Oct; 90 (4), part 2, Abstr 0260.

Pegelow CH, Popper RW, De Wit SA, King OY, Wilbur JR. Endomyocardial biopsy to monitor anthracycline therapy in children. *J Clin Oncol*. 1984 May; 2(5): 443-6.

Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, Pitzus AE, Garcia EH, Obregon R, Brizuela M, Barbagelata A. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*. 2004 Oct 19; 110(16): 2376-82. Epub 2004 Oct 11.

Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkio M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15; 21(12): 2349-56.

Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Relling MV, Kun LE, Evans WE, Hudson MM. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14; 349(7): 640-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Sep 25; 349(13): 1299.

Rammello LA, Postma A, Sobotka-Plojhar MA, Bink-Boelkens MT, Berg A, Veerman AJ, Kamps WA. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: no long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Jul; 35(1): 13-9.

Ries LAG, Eisner MD, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK, Eds. SEER cancer statistics review, 1973-1998. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2001. Apud: Pui CH, Cheng C, Leung W,

Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Relling MV, Kun LE, Evans WE, Hudson MM. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14; 349(7): 640-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Sep 25; 349(13): 1299.

Rychik J, Tian ZY. Quantitative assessment of myocardial tissue velocities in normal children with Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol*. 1996 Jun 1; 77(14): 1254-7.

Sallan SE, Camitta BM, Frei E 3rd, Furman L, Leavitt P, Bishop Y, Jaffe N. Clinical and cytogenetic aspects of remission induction of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): addition of an anthracycline to vincristine and prednisone. *Med Pediatr Oncol*. 1977; 3(3): 281-7.

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, Demaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989 Sep-Oct; 2(5): 358-67.

Schimmel KJ, Richel DJ, Van Den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004 Apr; 30(2): 181-91. Review.

Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP; American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15; 20(12): 2895-903.

Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Oct; 11(10): 1906-10.

Schwartz RG, Mckenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, Schwartz PE, Berger HJ, Setaro J, Surkin L, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987 Jun; 82(6): 1109-18.

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 1; 125(1): 47-58. Review.

Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, Hogarty AN, Cohen MI, Barber G, Rutkowski M, Kimball TR, Delaat C, Steinherz LJ, Zhao H. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1; 22(5): 820-8.

Simone JV. Childhood leukemia-successes and challenges for survivors. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14; 349(7): 627-8.

Simone JV. Factors that influence haematological remission duration in acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1976 Apr; 32(4): 465-72.

Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer*. 2003 Apr 15; 97(8): 1991-8.

Sorensen K, Levitt G, Bull C, Chessells J, Sullivan ID. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 1997 Jan; 15(1): 61-8.

Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Jun; 24(6): 352-61.

Steinherz LJ, Steinherz PG, Sklar C, Woline N, Tan C. Cardiac Status of 42 patients \geq 15 years post anthracycline therapy (Meeting Abstract). *Med Pediatr Oncol*, 1994; 23:176, Abstr 029.

Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, Sandor G, Benson L, Williams R. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992 May; 89(5 Pt 1): 942-9.

Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991 Sep 25; 266(12): 1672-7.

Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994 Sep-Oct; 7(5): 441-58.

Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, Kurabayashi M, Yamaoki K, Mitani K, Hirai H, Nagai R, Yazaki Y.

Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998 Aug; 136(2): 362-3.

Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003 Jun 1; 97(11): 2869-79.

Swain SM. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25; 340(8): 654; author reply 655.

Turner-Gomes SO, Lands LC, Halton J, Hanning RM, Heigenhauser GJ, Pai M, Barr R. Cardiorespiratory status after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1996 Mar; 26(3): 160-5.

Vilela MIOP, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;00:1-7 (in press).

Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M, Colosimo EA, Silvestrine WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child.* 1994; 71:304-310.

Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979 Nov; 91(5): 710-7.

Wexler LH. Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: clinical trials with dexrazoxane. *Semin Oncol.* 1998 Aug; 25(4 Suppl 10): 86-92. Review.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Kort T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2004 Jul 10-16; 364(9429): 141-8.

Wortman JE, Lucas VS JR, Schuster E, Thiele D, Logue GL. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer.* 1979 Nov; 44(5): 1588-91.

Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005 Dec;131 (5): 561-78.

Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004 Jun 29; 109(25): 3122-31. Review.

Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet.* 1991 Apr 6; 337(8745): 816-8.

9 – ANEXOS

9.1- FICHA DE COLETA DE DADOS

Avaliação de Cardiotoxicidade Tardia Induzida por Antraciclinas em Crianças Após Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda.

Registro (SH):

Protocolo:

Paciente:

DN:

Diagnóstico:

Suspensão QT:

1ª aplicação antraciclina:

Última aplicação:

Dose acumulada antraciclinas:

Pai:

Mãe:

Endereço:

9.2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PACIENTES

Pesquisa: Avaliação de Cardiotoxicidade Tardia Induzida por Antraciclinas em Crianças Após Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

Nome do médico pesquisador: Hilda Maria de Oliveira

Endereço: Hospital Felício Rocho – Av. Contorno, 9530 -1º andar - Hematologia –Bairro Barro Preto - Belo Horizonte - MG.

Telefone: (31) 3335-6600

Justificativa e Objetivos:

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a função cardíaca de pacientes que foram tratados de leucemia linfóide aguda com quimioterapia, na qual incluiu-se drogas potencialmente tóxicas para o coração, denominadas genericamente de antraciclinas. A alteração cardíaca que eventualmente pode ocorrer é na maioria das vezes tardia, surgindo alguns anos após a interrupção do tratamento e está geralmente relacionada à dose utilizada. Por tratar-se de uma droga muito importante para consolidar a cura desta leucemia, ela é incluída nos protocolos de tratamento.

A avaliação da função cardíaca será feita através de exame ecocardiográfico e visa determinar se há ou não alteração cardíaca, e se a dose da antraciclina usada foi determinante da cardiotoxicidade.

Descrição do Estudo:

O paciente fará um exame de ecocardiograma, isto é, a utilização de um aparelho de ultra-som específico para o coração. Não há punção de veia, coleta de sangue, sedação ou qualquer outro procedimento invasivo. O exame demora cerca de 30 minutos.

Riscos:

Não há nenhum risco para o paciente e não há efeitos adversos conhecidos da ecocardiografia em exames convencionais. A tolerância ao exame é excelente.

Benefícios:

Será feito um exame ecocardiográfico completo, que permitirá avaliar a integridade do sistema cardiovascular. Além disso, vocês estarão contribuindo para o melhor conhecimento, pela comunidade médica, da dose de antraciclina considerada segura em relação a cardiotoxicidade, para o tratamento das leucemias agudas, podendo beneficiar outras crianças.

Salvaguarda de confidencialidade, sigilo e privacidade:

O paciente (ou seu responsável legal) terá a liberdade de não participar desta pesquisa, sem que isto traga algum prejuízo ao seu atendimento neste Hospital ou em outro serviço.

Não será revelada a identidade do paciente ao se divulgarem os resultados da pesquisa. ´

Todas as alterações que porventura forem encontradas no exame serão comunicadas ao paciente (se maior de 18 anos) ou ao seu responsável legal, de forma sigilosa e privada. Será fornecida uma cópia do laudo do exame para o paciente, que deverá apresentá-la ao seu médico assistente da Equipe de Hematologia deste Hospital, para as orientações indicadas.

Consentimento pós-esclarecido:

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar (se maior de 18 anos) ou deixar o (a) meu (minha) filho (a) participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2003.

Assinatura do paciente ou responsável legal

Assinatura do pesquisador (carimbo com número do CRM)

Assinatura de testemunha

9.3- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO CONTROLE

Pesquisa: Avaliação de Cardiotoxicidade Tardia Induzida por Antraciclinas em Crianças Após Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

Nome do médico pesquisador: Hilda Maria de Oliveira

Endereço: Hospital Felício Rocho – Av. Contorno, 9530 -1º andar - Hematologia –Bairro Barro Preto - Belo Horizonte - MG.

Telefone: (31) 3335-6600

Justificativa e Objetivos:

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a função cardíaca de pacientes que foram tratados de leucemia linfóide aguda com quimioterapia, na qual incluiu-se drogas potencialmente tóxicas para o coração, denominadas genericamente de antraciclinas. A alteração cardíaca que eventualmente pode ocorrer é na maioria das vezes tardia, surgindo alguns anos após a interrupção do tratamento e está geralmente relacionada à dose utilizada. Por tratar-se de uma droga muito importante para consolidar a cura desta leucemia, ela é incluída nos protocolos de tratamento.

A avaliação da função cardíaca será feita através de exame ecocardiográfico e visa determinar se há ou não alteração cardíaca, e se a dose da antraciclina usada foi determinante da cardiotoxicidade.

Descrição do Estudo:

O paciente fará um exame de ecocardiograma, isto é, a utilização de um aparelho de ultra-som específico para o coração. Não há punção de veia, coleta de sangue, sedação ou qualquer outro procedimento invasivo. O exame demora cerca de 30 minutos.

Para a interpretação dos resultados obtidos do estudo ecocardiográfico, serão utilizados os valores de referência de normalidade da literatura médica e também valores observados em indivíduos sadios voluntários (CONTROLES), que não receberam estas drogas (antraciclinas).

Estes indivíduos controles serão submetidos a estudo ecocardiográfico utilizando-se a mesma técnica dos pacientes.

Riscos:

Não há nenhum risco para o paciente e para o voluntário controle, não há efeitos adversos conhecidos da ecocardiografia em exames convencionais. A tolerância ao exame é excelente.

Benefícios:

Será feito um exame ecocardiográfico completo, que permitirá avaliar a integridade do sistema cardiovascular. Além disso, vocês estarão contribuindo para o melhor conhecimento, pela comunidade

médica, da dose de antraciclina considerada segura em relação a cardiotoxicidade, para o tratamento das leucemias agudas, podendo beneficiar outras crianças.

Salvaguarda de confidencialidade, sigilo e privacidade:

Não será revelada a identidade do paciente e do voluntário controle ao se divulgarem os resultados da pesquisa. Será fornecida uma cópia do laudo do exame para os mesmos.

Consentimento pós-esclarecido:

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar (se maior de 18 anos) ou deixar o (a) meu (minha) filho (a) participar do presente Protocolo de Pesquisa,

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2004.

Assinatura do paciente ou responsável legal

Assinatura do pesquisador (carimbo com número do CRM)

Assinatura de testemunha

9.4- PROTOCOLO DO GRUPO MINEIRO DE TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA NA INFÂNCIA (GCMTLA)

Terapia de indução para os grupos de RISCO PADRÃO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Fase 1		
Prednisona (PDN)	60mg/m ² /dia – via oral	1 a 28
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose - endovenoso	8, 15 , 22 , 29
Daunorrubicina (DNB)	25 mg/m ² /dose - endovenoso	8, 15 , 22 , 29
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 unidades/m ² /dose – intramuscular	27,29,31,33,35,37,39,41
MADIT*	intratecal	1 e 29
Fase 2		
Ciclofosfamida (CF)	1g/m ² /dose - endovenoso	42 e 70
6-mercaptopurina (6-MP)	60mg/m ² /dia – via oral	42 a 69
Arabinosil citosina (ARA-C)	75/mg/m ² /dose - subcutâneo	42 a 45; 49 a 52; 56 a 59; 63 a 66
MADIT*	intratecal	52

* **MADIT**: methotrexate, 6 mg para crianças <1 ano, 8 mg para 1 a 2 anos, 10 mg para 2 a 3 anos, e 12 mg para ≥3 anos; arabinosil citosina: 20 mg para crianças <1 ano, 30 mg para 1 a 2 anos, 50 mg para 2 a 3 anos, e 70 mg para ≥3 anos; dexametasona: 2 mg/m², dose máxima de 2 mg

Terapia de consolidação e tratamento profilático do SNC para o grupo de Risco Padrão

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
1ª Fase		
6-mercaptopurina (6-MP)	25/mg/m ² /dia – via oral	84 a 140
Methotrexate (MTX)	500mg/m ² /dose – endovenoso (infusão contínua em 24 horas)	84, 98, 112, 126
Leucovorin	12mg/m ² /dose, endovenoso de 6 em 6 horas, total de 2 doses	84, 98, 112, 126; iniciar na hora 24 a partir do término da infusão do MTX
MADIT*	Intratecal	84, 98, 112, 126
2ª Fase ¹		
Dexametasona (DXM)	10mg/m ² /dia – via oral	141 a155
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose – endovenoso	141 e148
Adriamicina (ADR)	25mg/m ² /dose – endovenoso	141 e 148
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 U/m ² /dose – intramuscular	141, 144, 148, 151
Arabinosil citosina(ARA-C)	75mg/m ² /dose – endovenoso	155 a 158; 162 a 165
Tioguanina (TG)	50mg/m ² /dia – via oral	155 a 168
MADIT*	Intratecal	155 e 162

¹ A 2ª fase da consolidação foi introduzida a partir de janeiro de 1991.

Terapia de manutenção para o grupo de Risco Padrão

Drogas	Dose e via de administração	Semanas do tratamento
6-mercaptopurina (6-MP)	50 a 75mg/m ² /dia, contínuo - via oral.	20 a 104 (ou 22 a 104) ²
Methotrexate (MTX)	20mg/m ² /dose, semanal – via oral.	20 a 104
MADIT*	Intratecal, a cada seis semanas.	20,26,32,38,44,50,56,62

² Pacientes que receberam a 2ª fase da consolidação, iniciaram a terapia de manutenção na semana 22.

Terapia de indução para o grupo de ALTO RISCO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Fase 1		
Prednisona (PDN)	60mg/m ² /dia – via oral	1 a 28
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose - endovenoso	8, 15, 22, 29
Daunorrubicina (DNB)	25 mg/m ² /dose - endovenoso	8, 15, 22, 29
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 unidades/m ² /dose – intramuscular	27,29,31,33,35,37,39,41
MADIT*	intratecal	1 e 29
Fase 2		
Ciclofosfamida (CF)	1g/m ² /dose - endovenoso	42 e 70
6-mercaptopurina (6-MP)	60mg/m ² /dia – via oral	42 a 69
Arabinosil citosina (ARA-C)	75/mg/m ² /dose - subcutâneo	42 a 45; 49 a 52; 56 a 59; 63 a 66
MADIT*	intratecal	52

* **MADIT**: methotrexate, 6 mg para crianças <1 ano, 8 mg para 1 a 2 anos, 10 mg para 2 a 3 anos, e 12 mg para ≥3 anos; arabinosil citosina: 20 mg para crianças <1 ano, 30 mg para 1 a 2 anos, 50 mg para 2 a 3 anos, e 70 mg para ≥3 anos; dexametasona: 2 mg/m², dose máxima de 2 mg

Terapia de consolidação e tratamento do SNC para o grupo de Alto Risco*

Esquema I		
Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
6-mercaptopurina (6-MP)	25/mg/m ² /dia – via oral	84 a 112 e 133 a 161
Methotrexate (MTX)	500mg/m ² /dose – endovenoso (infusão contínua em 24 horas)	84, 98, 133, 147
Leucovorin	12mg/m ² /dose, endovenoso de 6 em 6 horas, total de 2 doses	84, 98, 133, 147; iniciar na hora 24 a partir do término da infusão do MTX
MADIT*	Intratecal	84, 98, 133, 147
Arabinosil citosina (ARA-C)	300mg/m ² /dose - endovenoso	112 e 113; 119 e 120
Teniposide (VM-26)	150mg/m ² /dose - endovenoso	112 e 113; 119 e 120

* Pacientes do grupo de alto risco (exceto menor de um ano de idade) foram randomizados para dois esquemas diferentes de consolidação e tratamento profilático do SNC; menores de 01 ano fizeram o esquema I)

Esquema II		
Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Dexametasona(DXM)	10mg/m ² /dia – via oral	84 a 105
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose – endovenoso	91, 98, 105
Adriplastina (ADR)	25mg/m ² /dose – endovenosa	91, 98, 105
Arabinosil citosina (ARA-C)	300mg/m ² /dose - endovenoso	112 e 113; 119 e 120
Teniposide (VM-26)	150mg/m ² /dose - endovenoso	112 e 113; 119 e 120
6-mercaptopurina (6-MP)	25/mg/m ² /dia – via oral	133 a 154
MADIT	intratecal	91; 133; 143; 154
Radioterapia em SNC (RTP)**		133 a 144

* (Pacientes do grupo de alto risco (exceto menor de um ano de idade) foram randomizados para dois esquemas diferentes de consolidação e tratamento profilático do SNC; menores de 01 ano fizeram o esquema I)

**Dose de radioterapia profilática no SNC: 12 Gy (1 a 2 anos) e 18 Gy (> 2 anos)

Terapia de manutenção para o grupo de Alto Risco

Drogas	Dose e via de administração	Semanas do tratamento
6-mercaptopurina (6-MP)	50 a 75mg/m ² /dia, contínuo - via oral.	22 a 104
Methotrexate (MTX)	20mg/m ² /dose, semanal – via oral	23 a 104

9.5- PROTOCOLO GRUPO BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE INFANTIL – 93 (GBTLI-LLA 93)

Terapia de indução para os grupos de RISCO BÁSICO VERDADEIRO E RISCO BÁSICO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Fase 1		
Dexametasona (DXM)	6mg/m ² /dia –via oral	1 a 28
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose - endovenoso	1, 8, 15 e 22
Daunorrubicina (DNB)	25 mg/m ² /dose - endovenoso	1, 8, 15 e 22
MADIT*	intratecal	1 e 29
Fase 2		
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 unidades/m ² /dose – endovenoso (se plaquetas < 50.000/mm ³) ou intramuscular (se plaquetas > 50.000/mm ³)	29,31,33,35,37,39,41,43
Arabinosil citosina (ARA-C)	75/mg/m ² /dose - subcutâneo	29 a32 e 36 a39
MADIT*	intratecal	43

* **MADIT**: methotrexate, 6 mg para crianças <1 ano, 8 mg para 1 a 2 anos, 10 mg para 2 a 3 anos, e 12 mg para ≥3 anos; arabinosil citosina: 20 mg para crianças <1 ano, 30 mg para 1 a 2 anos, 50 mg para 2 a 3 anos, e 70 mg para ≥3 anos; dexametasona: 2 mg/m², dose máxima de 2 mg

Terapia de indução para o grupo de ALTO RISCO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Fase 1		
Dexametasona (DXM)	6mg/m ² /dia –via oral	1 a 28
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose - endovenoso	1, 8, 15 e 22
Daunorrubicina (DNB)	25 mg/m ² /dose - endovenoso	1, 8, 15 e 22
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 unidades/m ² /dose – endovenoso (se plaquetas < 50.000/mm ³) ou intramuscular (se plaquetas > 50.000/mm ³)	15 a 22
MADIT*	intratecal	1 e 29
Fase 2		
Arabinosil citosina (ARA-C)	750/mg/m ² /dose – endovenoso – de 12 em 12 horas, total de 6 doses	36,37 e 38
L-asparaginase (L-ASP)	6.000 unidades/m ² /dose - intramuscular	6 horas após o término da infusão do ARA-C
MADIT*	intratecal	43

Terapia de intensificação para os grupos RISCO BÁSICO VERDADEIRO, RISCO BÁSICO E ALTO RISCO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
6-mercaptopurina (6-MP)	50/mg/m ² /dia – via oral	50 a 95
Methotrexate (MTX)	2g/m ² /dose – endovenoso (infusão contínua em 24 horas)	50, 65, 80, 95
Leucovorin	15mg/m ² /dose, intramuscular, endovenoso ou via oral, de 6 em 6 horas, total de 4 doses	50, 65, 80, 95; iniciar na hora 36 a partir do início da infusão do MTX
MADIT*	Intratecal	50, 65, 80, 95

Terapia de re-indução para os grupos RISCO BÁSICO VERDADEIRO E RISCO BÁSICO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Fase 1		
Dexametasona (DXM)	6mg/m ² /dia –via oral	106 a 127
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose - endovenoso	106, 113, 120 e 127
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 unidades/m ² /dose - intramuscular	106,109, 113 e 116
MADIT*	intratecal	106 e127
Fase 2		
6-mercaptopurina (6-MP)	50/mg/m ² /dia – via oral	134 a 148
Arabinosil citosina (ARA-C)	75/mg/m ² /dose - subcutâneo	134 a 137 e 141 a 144
MADIT	intratecal	148

Terapia de re-indução para o grupo ALTO RISCO

Drogas	Dose e via de administração	Dias de administração
Fase 1		
Dexametasona (DXM)	6mg/m ² /dia –via oral	106 a 127
Vincristina (VCR)	1,5mg/m ² /dose - endovenoso	106, 113, 120 e 127
L-asparaginase (L-ASP)	10.000 unidades/m ² /dose - intramuscular	106,109, 113 e 116
MADIT*	intratecal	106 e127
Fase 2		
6-mercaptopurina (6-MP)	50/mg/m ² /dia – via oral	134 a 148
Arabinosil citosina (ARA-C)	75/mg/m ² /dose - subcutâneo	134 a 137 e 145 a 148
MADIT	intratecal	134, 141 e 148
Radioterapia em SNC*		134 a 148 (10 a 12 frações)

* Dose de radioterapia para pacientes sem infiltração em SNC: 10 Gy para crianças ≥1 ano e < 2anos, 12 Gy para ≥ 2 anos e < 3 anos, 18 GY para > 3anos; para pacientes com infiltração em SNC: 12 Gy para crianças ≥1 ano e < 2anos, 18 Gy para ≥ 2 anos e < 3 anos, 24 Gy para > 3anos.

Terapia de manutenção para o grupo RISCO BÁSICO VERDADEIRO

Drogas	Dose, via de administração e dias de administração em cada ciclo.	Semanas do tratamento*
6-mercaptopurina (6-MP)	50mg/m ² /dia, contínuo - via oral.	22 a 103 ou 130
Methotrexate (MTX)	25mg/m ² /dose, semanal - intramuscular.	22 a 103 ou 130
MADIT*	Intratecal, a cada oito semanas.	29,37,45,53,61,69,77,85, 93,101,109,117,125.

*Duração da manutenção definida por sorteio para um ano e meio ou dois anos.

Terapia de manutenção para o grupo RISCO BÁSICO

Drogas	Dose, via de administração e dias de administração em cada ciclo.	Semanas do tratamento*
6-mercaptopurina (6-MP)	50mg/m ² /dia, contínuo - via oral.	22 a 103 ou 130
Methotrexate (MTX)	25mg/m ² /dose, semanal - intramuscular.	22 a 103 ou 130
Vincristina (VCR)	1,5 mg/m ² /dose – endovenosa	29,37,45,53,61,69,77
Prednisona (PRD)	40mg/m ² /dia – via oral – dias 1 a 7	29,37,45,53,61,69,77
MADIT*	Intratecal, a cada oito semanas.	29,37,45,53,61,69,77,85, 93,101,109,117,125.

*Duração da manutenção definida por sorteio para um ano e meio ou dois anos.

Primeira fase da terapia de manutenção para o grupo ALTO RISCO

Drogas	Dose, via de administração e dias de administração em cada ciclo	Semanas do tratamento
Bloco A		23, 32, 41, 50, 59 e 68
Arabinosil citosina (ARA-C)	750/mg/m ² /dose – endovenoso – de 12 em 12 horas – total de 6 doses	
L-asparaginase (L-ASP)	6.000 unidades/m ² /dose – intramuscular - 6 horas após o término da infusão do ARA-C	
Bloco B		26, 35, 44, 53, 62 e 71
6-mercaptopurina (6-MP)	75 mg/m ² / dia – via oral – dias 1 a 21	
Methotrexate (MTX)	40 mg/m ² /semana –intramuscular – dias 1, 8 e 15	
Bloco C		29, 38, 47, 56, 65 e 74
Prednisona (PDN)	40 mg/m ² /dia – via oral – dias 1 a 14	
Vincristina (VCR)	1 mg/m ² /dose (máximo de 2mg) – dias 1, 8 e 15	

Segunda fase da terapia de manutenção para o grupo ALTO RISCO

Drogas	Dose, via de administração e dias de administração em cada ciclo.	Semanas do tratamento*
6-mercaptopurina (6-MP)	50mg/m ² /dia, contínuo - via oral.	77 a 103 ou 130
Methotrexate (MTX)	25mg/m ² /dose, semanal - intramuscular.	77 a 103 ou 130
Vincristina (VCR)	1,5 mg/m ² /dose – endovenosa	77,85,93,101,109,117,125
Prednisona (PRD)	40mg/m ² /dia – via oral – dias 1 a 7	77,85,93,101,109,117,125

*Duração da manutenção definida por sorteio para um ano e meio ou dois anos.

9.6- FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Avaliação de Cardiotoxicidade Tardia Induzida por Antraciclinas em Crianças Após Tratamento De Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Sexo: _____

Data Nascimento: ____/____/____ Idade atual: _____ anos

Peso: _____ kg Altura: _____ cm SC: _____ m²

Data da avaliação cardiológica: _____

EXAME CLÍNICO CARDIOLÓGICO:

Pr. Arterial: _____ mmHg F. Card: _____ bpm

Dispnéia: S () N () Palpitação: S () N ()

Dor torácica: S () N () Síncope: S () N ()

Edema: S () N () Hepatomegalia: S () N ()

Crepitações pulmonares: S () N ()

Ritmo cardíaco regular: S () N ()

B3: S () N () B4: S () N () Sopros: S () N ()

Classe funcional NYHA (New York Heart Association): I () II () III () IV ()

Observações:

**9.7- FICHA DE AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA
(ECG – ECODOPPLERCARDIOGRAFIA)**

**Avaliação de Cardiotoxicidade Tardia Induzida por Antraciclina em
Crianças Após Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA).**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Sexo: _____

Data Nascimento: ____/____/____ Idade atual: _____ anos

Peso: _____ kg Altura: _____ cm SC: _____ m²

Data realização do exame cardiológico: ____/____/____

ECG:

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO:

DIMENSÕES (Modo – M)	
Aorta – diâmetro da raiz mm	Átrio esquerdo mm
Ventrículo direito mm	Ventrículo esquerdo –diástole mm
Ventrículo esquerdo – sístole mm	Septo interventricular mm
Parede posterior ventrículo esquerdo mm	Relação septo / parede posterior ventrículo esquerdo mm
FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA	
Volume diastólico final ml	Volume sistólico final ml
Volume sistólico ml	Fração de ejeção (Teichholz) %
Porcentagem de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo ($\Delta d\%$)	

DOPPLER EM CORES

VPM = Velocidade de propagação do fluxo mitral ao modo-M em cores
(posição apical 4 câmaras, limite de Nyquist entre 35-55, identificar *aliasing*)

1. _____ cm/s
2. _____ cm/s
3. _____ cm/s

DOPPLER PULSADO

FLUXO MITRAL (Vol. Amostra = 2mm na ponta das cúspides apical 4 câmaras.)	
Onda E (cm/s)	
Onda A (cm/s)	
Tempo desaceleração onda E (mseg)	
Duração da onda A (mseg)	

FLUXO VEIAS PULMONARES (Vol. Amostra = 3 mm – 1 a 2 cm da desembocadura da veia pulmonar superior D.)	
Onda s (cm/s)	
Onda d (cm/s)	
Onda r (cm/s)	
Duração reverso (mseg)	

DOPPLER TECIDUAL PULSADO

(4 câmaras anel mitral septal e anel mitral antero-lateral e paraesternal transversal antero-septal e posterior – Vol. Amostra=3mm)

4 CÂMARAS SEPTAL			
Localização	BASAL	MÉDIA	APICAL
Sm (cm/s)			
Em (cm/s)			
Am (cm/s)			
Em/Am (cm/s)			
TRIV * (mseg)			
TCIV * (mseg)			

(* **TCIV** = tempo de contração isovolumétrica regional: vai da onda Q do ECG até o início da onda Sm.)

(***TRIV** = tempo de relaxamento isovolumétrico: vai do final da onda Sm até o início da onda E).

4 CÂMARAS ANTERO- LATERAL			
Localização	BASAL	MÉDIA	APICAL
Sm (cm/s)			
Em (cm/s)			
Am (cm/s)			
Em/Am (cm/s)			

PARAESTERNAL TRANSVERSAL ANTERO-SEPTAL			
Sm (cm/s)			
Em (cm/s)			
Am (cm/s)			
Em/Am (cm/s)			

PARAESTERNAL TRANSVERSAL POSTERIOR			
Sm (cm/s)			
Em (cm/s)			
Am (cm/s)			
Em/Am (cm/s)			

Médico cardiologista: _____

Médico pesquisador: _____

