

MILENA SORIANO MARCOLINO

**Avaliação dos efeitos  
cardiovasculares do imatinibe  
em pacientes com leucemia  
mielóide crônica**

Dissertação apresentada a Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal de Minas  
Gerais para obtenção do título Mestre em  
Ciências da Saúde: Clínica Médica

Belo Horizonte  
2008

MILENA SORIANO MARCOLINO

**Avaliação dos efeitos  
cardiovasculares do imatinibe  
em pacientes com leucemia  
mielóide crônica**

Dissertação apresentada a Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal de Minas  
Gerais para obtenção do título Mestre em  
Ciências da Saúde: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho  
Ribeiro

Belo Horizonte  
2008

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITOR:**

Professor Ronaldo Tadêu Pena

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Professor Jaime Arturo Ramirez

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:**

Professor Francisco José Penna

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Professor Carlos Faria Santos Amaral

## **COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Professor Carlos Faria Santos Amaral

## **COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA:**

Professor Carlos Faria Santos Amaral (COORDENADOR)

Professora Maria da Consolação Vieira Moreira (SUBCOORDENADOR)

Professor Antônio Carlos Martins Guedes

Professor Marcus Vinícius de Melo Andrade

Professor Nilton Alves de Rezende

Professora Suelly Meireles Rezende

Elizabete Rosária de Miranda (REPRESENTANTE DISCENTE)

Dedico essa dissertação:

A meus pais, **Eloisa e Carlos**, por todo amor, dedicação e por sempre me incentivarem a alcançar meus objetivos.

A meus irmãos, **Leandro e Maíra**, pelo carinho e amizade.

Ao **Ricardo**, companheiro de todas as horas...

Ao **tio César**, meu padrinho, exemplo de perseverança e otimismo.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Doutor Antonio Luiz Pinho Ribeiro**, orientador, que acreditou em meu potencial e me concedeu esta grande oportunidade.

À **Professora Doutora Nelma Cristina Diogo Clementino**, exemplo de cuidado com os pacientes, pela atenção e apoio em todas as fases do projeto.

Ao **Mestre Reginaldo Valacio**, que despertou em mim o interesse pela pesquisa clínica e pela “Medicina Baseada em Evidências”, mentor da idéia do mestrado.

À amiga **Kátia Lage**, fundamental para o sucesso da pesquisa.

Ao **Professor Doutor Henrique Bittencourt**, pela contribuição em momentos importantes.

Aos médicos da hematologia do Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Hospital das Clínicas: **Simone, Cláudia, Gustavo, Rodrigo, Patrícia** e todos os **residentes**, que me ajudaram muito encaminhando os pacientes da pesquisa.

À **Doutora Márcia Barbosa** e **Professora Doutora Maria do Carmo Pereira Nunes**, pelo auxílio na realização dos ecocardiogramas.

Aos **funcionários do Ambulatório Borges da Costa**, em especial a **Emiliana, Vera, Shirley, Cláudia, Tatiana, Fabrícia, Camila**, sempre prontas a ajudar, por toda a colaboração.

Ao **Raimundo** e à **Adriana**, pela grande contribuição na coleta de sangue dos pacientes.

A **todos os pacientes** do Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas.

A **todos os amigos do Hospital Odilon Behrens**, que contribuíram muito em minha formação profissional, em especial a **Gustavo Lamego, Bruno Muzzi, Alline Beleigoli, Natália Vincens e Marcelo Veloso**.

“Que a Terra é plana, outrora era evidente...  
Que o Universo tem um centro, e que a Terra é o centro do Universo,  
outrora era evidente...”

**Carl Sagan**

## RESUMO

MARCOLINO, M.S. **Avaliação dos efeitos cardiovasculares do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica**. Belo Horizonte, 2008. 67p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

**Introdução:** O mesilato de imatinibe, capaz de inibir seletivamente o crescimento de células que expressam o BCR-ABL, PDGFRA e c-kit, se tornou a droga padrão no tratamento de leucemia mielóide crônica (LMC) e tumor avançado do estroma gastrointestinal (GIST). Recentemente, foi descrito que a medicação possivelmente é cardiotoxic, com relato de dez casos de disfunção ventricular esquerda grave e alterações à microscopia eletrônica de tecido cardíaco de seres humanos e animais tratados. Entretanto, estudos retrospectivos não evidenciaram aumento da incidência de insuficiência cardíaca. Porém, esses estudos apresentam importantes limitações metodológicas, como o caráter retrospectivo, o uso de técnicas pouco sensíveis para a detecção da disfunção ventricular esquerda, a ausência da avaliação sistemática da função ventricular esquerda ou o tempo limitado de seguimento. Dessa forma, a real frequência e importância clínica da toxicidade cardiovascular do imatinibe ainda não foram estabelecidas.

**Metodologia:** Com o objetivo de avaliar os efeitos do imatinibe sobre o coração em pacientes com leucemia mielóide crônica, foram recrutados 160 pacientes no Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Serviço de Hematologia do HCUFMG: 103 portadores de LMC em uso de imatinibe e 57 pacientes de referência, portadores de outras doenças mieloproliferativas. Após assinatura do termo de consentimento, foram submetidos a entrevista, exame clínico convencional, coleta de amostra sanguínea para dosagem do peptídeo natriurético tipo B (BNP), realização de eletrocardiograma e ecodopplercardiograma.

**Resultados:** Os grupos foram pouco diferentes em relação à idade (média 54 versus 48 anos em pacientes em uso de imatinibe,  $p=0,025$ ), porém semelhantes em relação à distribuição por gênero e fatores de risco, exceto HAS (maior incidência no grupo controle, 46% versus 27%,  $p=0,002$ ). O tempo mediano de uso do imatinibe foi 844 dias (50-2122 dias).



Os sintomas clínicos e exame físico também foram semelhantes, com exceção da prevalência de edema, mais freqüente no grupo em uso de imatinibe (26% versus 11%,  $p=0,025$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de BNP [mediana 11 (intervalo interquartil 8-22) pg/mL no grupo imatinibe versus 13 (8-27) pg/mL,  $p=0,21$ ] e fração de ejeção [mediana 68 (intervalo interquartil 65-74) % versus 69 (64-73) %,  $p=0,67$ ]. Foram observadas quatro dosagens de BNP alteradas, todas no grupo em uso da medicação. Um paciente em uso de imatinibe apresentou fração de ejeção reduzida (38%), sem outro fator de risco identificável.

**Conclusão:** O estudo mostrou que não há uma deterioração sistemática da função ventricular esquerda em pacientes com LMC em uso de imatinibe, porém existe a possibilidade de toxicidade isolada, levando-se em conta alguns casos de elevação do BNP e/ou redução da fração de ejeção. A dosagem de BNP pode ser útil no rastreamento do desenvolvimento de disfunção ventricular em pacientes em uso de imatinibe.

**Palavras-chave:** imatinibe, leucemia mielóide crônica, toxicidade cardiovascular, função ventricular, BNP

## ABSTRACT

MARCOLINO, M.S. **Assessment of cardiotoxicity of imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients.** Belo Horizonte, 2008. 67p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

**Background:** Imatinib mesylate (IM), a tyrosine kinase inhibitor that targets BCR-ABL, PDGFRA and c-kit, has become the first line of therapy for patients with chronic myeloid leukemia (CML) and advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). A recent publication suggests that IM might have myocardial toxicity. It reported ten individuals who developed severe congestive heart failure while on imatinib and cardiomyocyte abnormalities on electron microscopy. Retrospective studies, however, do not show an increase in heart failure rates in patients on IM therapy. Nevertheless, these studies have strong methodological limitations, like the retrospective nature, the use of methods which are not considered sufficiently sensitive to recognize heart failure, the insufficient time of follow-up and lack of ventricular function assessment in all patients included. Thereby the cardiotoxicity of imatinib remains a controversial issue.

**Methods:** In order to evaluate IM cardiotoxicity, we recruited 160 patients at the Hematology Service of the Federal University of Minas Gerais, 103 patients with CML on treatment with IM and 57 patients with myeloproliferative disorders as control group. After informed consent, all patients underwent a complete clinical evaluation (interview and physical examination), blood samples for B-type natriuretic peptide (BNP) were taken and a 12-lead electrocardiogram and an echocardiographic study were performed.

**Results:** IM patients were slightly younger (median 48 vs. 54 years,  $p=0,025$ ), but groups were similar regarding gender distribution and cardiac risk factors, except for hypertension (lower prevalence in IM group: 27% vs. 46% in controls,  $p=0,002$ ). Median time of IM treatment was 844 (range 50-2122) days.

Cardiac symptoms and signs were equally distributed between groups, except for peripheral edema, more frequent in IM group (26% vs. 11%,  $p=0,025$ ). There was no statistical difference regarding BNP levels [median 11 (interquartile range 8-22) vs. 13 (8-27) pg/mL,  $p=0,213$ ] and ejection fraction [median 69 (64-73)% vs. 68 (65-74)%,  $p=0,67$ ] for IM and control group, respectively. Four patients presented BNP level above the upper normal limit in IM group; one of them presented an ejection fraction below normal (38%). This patient did not have other risk factors for heart disease. In control group, no patients had altered BNP levels or ejection fraction.

**Conclusions:** This study showed that a systematic deterioration of cardiac function mediated by IM therapy was not observed. However, since some patients presented with alteration of BNP and/or ejection fraction, there is still a possibility for isolate cardiotoxicity associated with IM. BNP may be useful as a screening test to identify patients at risk for subsequent CHF while on IM therapy.

**Key words:** imatinib, chronic myeloid leukemia, cardiotoxicity, ventricular function, BNP

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Translocação t (9;22) (q34;q11) .....	2
Figura 2 - Mecanismo de ação da proteína BCR-ABL e sua inibição pelo imatinibe .....	7
Figura 3 - Fluxograma dos pacientes avaliados e incluídos no estudo.....	20
Figura 4 - Níveis de BNP de acordo com idade e estágio da insuficiência cardíaca segundo classificação ACC/AHA.....	23
Figura 5 - Níveis de BNP em pacientes com e sem edema observado ao exame físico.....	35
Figura 6 - Diagrama de dispersão entre tamanho de átrio esquerdo e logaritmo da relação E/E' septal em pacientes em uso de imatinibe com edema ao exame físico .....	36

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de resposta citogenética para pacientes com LMC .....	3
Tabela 2 - Comparação entre hidroxiuréia, interferon alfa e mesilato de imatinibe no tratamento da LMC.....	9
Tabela 3 - Características clínicas de pacientes com insuficiência cardíaca associada ao uso de imatinibe .....	13
Tabela 4 - Características clínicas de casos e controles .....	27
Tabela 5 - Alterações eletrocardiográficas em casos e controles .....	28
Tabela 6 - Classificação dos eletrocardiogramas em casos e controles .....	29
Tabela 7 - Medidas ecocardiográficas e níveis de BNP em casos e controles .....	30
Tabela 8 - Características dos pacientes que apresentaram BNP alterado .....	31
Tabela 9 - Medidas ecocardiográficas, alterações eletrocardiográficas e dosagem de BNP em pacientes do grupo imatinibe com e sem edema ao exame físico .....	34
Tabela 10 - Coeficiente de correlação de Spearman entre tamanho de átrio esquerdo, variáveis de análise da função diastólica e dosagem de BNP em pacientes em uso de imatinibe com edema ao exame físico.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>
<b>AE</b>	Átrio esquerdo
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>Ara-C</b>	Citarabina (citosina arabinosídeo)
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>AV</b>	Atrioventricular
<b>B3</b>	Terceira bulha
<b>B4</b>	Quarta bulha
<b>BAX</b>	Proteína X associada a BCL2
<b>BIRD</b>	Bloqueio incompleto de ramo direito
<b>BNP</b>	Peptídeo natriurético tipo B
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>BRD</b>	Bloqueio de ramo direito
<b>BRE</b>	Bloqueio de ramo esquerdo
<b>c-kit</b>	Receptor do fator de crescimento de células germinativas
<b>COEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CRVM</b>	Cirurgia de revascularização miocárdica
<b>CSF-1R</b>	Receptor do fator-1 estimulador de colônia
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>DEPE</b>	Diretoria de Ensino e Pesquisa
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DMPC</b>	Doença mieloproliferativa crônica
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>DT</b>	Tempo de desaceleração mitral
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>EDTA</b>	Ácido etilenodiaminotetraacético
<b>EGFR</b>	Receptor do fator de crescimento epidérmico
<b>EP</b>	Enxerto patente

<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FE</b>	Fração de ejeção
<b>FE VE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>FISH</b>	Hibridização in situ por fluorescência
<b>GIST</b>	Tumor do estroma gastrointestinal
<b>GVHD</b>	Doença enxerto-versus-hospedeiro
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HBAE</b>	Hemibloqueio anterior esquerdo
<b>HBPE</b>	Hemibloqueio posterior esquerdo
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>HF</b>	História familiar
<b>HLA</b>	Complexo principal de histocompatibilidade humano
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IRE1</b>	Proteína treonina quinase endoribonuclease
<b>IRIS</b>	<i>International Randomized Study of Interferon and STI571</i>
<b>JUNKs</b>	Quinases Jun N-terminais
<b>LLA</b>	Leucemia linfoblástica aguda
<b>LMC</b>	Leucemia mielóide crônica
<b>MF</b>	Mielofibrose
<b>MS</b>	Morte súbita
<b>NT pró-BNP</b>	Fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>p</b>	Probabilidade de significância
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>PDGFR</b>	Receptor fator de crescimento derivado de plaquetas
<b>PDGFRA</b>	Receptor alfa fator de crescimento derivado de plaquetas
<b>Ph</b>	Philadelphia
<b>PKR</b>	Proteína quinase dependente de RNA

<b>Q1</b>	Primeiro quartil
<b>Q3</b>	Terceiro quartil
<b>QTc</b>	Intervalo QT corrigido
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>ROC</b>	<i>Receiver-operating characteristic curve</i>
<b>SP</b>	Stent patente
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TX</b>	Transplante de medula óssea
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>VD</b>	Ventrículo direito
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo



# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 A leucemia mielóide crônica e o desenvolvimento do mesilato de imatinibe.....	1
1.2 O mesilato de imatinibe no tratamento do tumor do estroma gastrointestinal avançado.....	9
1.3 Cardiotoxicidade.....	11
2. OBJETIVOS.....	16
3. METODOLOGIA.....	17
3.1 Delineamento.....	17
3.2 População estudada.....	17
3.3 Métodos.....	20
3.4 Aspectos éticos.....	24
3.5 Análise estatística.....	24
4. RESULTADOS.....	26
4.1 Características clínicas.....	26
4.2 Propedêutica.....	27
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS.....	55
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	55
ANEXO B - PROTOCOLO CLÍNICO.....	58
ANEXO C - PROTOCOLO ELETROCARDIOGRAMA.....	66
ANEXO D - PROTOCOLO ECODOPPLERCARDIOGRAMA.....	67



# 1. INTRODUÇÃO

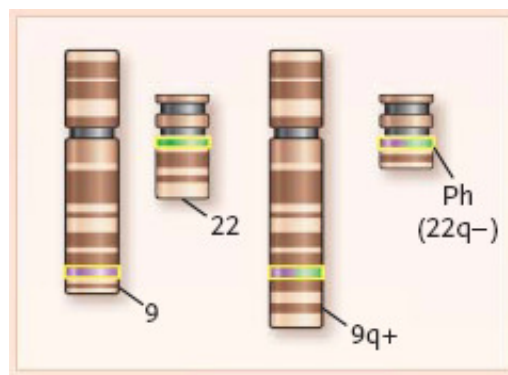
## 1.1 A leucemia mielóide crônica e o desenvolvimento do mesilato de imatinibe

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal resultante da transformação da célula-tronco hematopoética pluripotencial, com conseqüente produção descontrolada de granulócitos em maturação (predominantemente neutrófilos, mas também eosinófilos e basófilos), hiperplasia mielóide na medula óssea e esplenomegalia. (1-3)

Trata-se de doença rara, com incidência de um a dois casos por 100.000 pessoas por ano. Representa aproximadamente 15 a 20 por cento dos casos de leucemia em adultos e é mais comum em indivíduos idosos, com idade mediana ao diagnóstico de cerca de 65 anos, porém pode acometer qualquer grupo etário, incluindo crianças. A maioria dos estudos inclui pacientes mais jovens do que os observados em inquéritos epidemiológicos, o que sugere que os idosos estão subrepresentados. Há discreta predominância masculina, com razão 1,4:1. Não há predomínio em determinado grupo étnico ou racial. O único fator de risco conhecido é a exposição à radiação ionizante.(1, 4-6)

A LMC é caracterizada pela presença do gene de fusão BCR-ABL, originado da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11), gerando um cromossomo 22 truncado, conhecido como cromossomo Philadelphia (Ph) (Figura 1). (2, 7, 8) O cromossomo Ph está presente em cerca de 95 por cento dos pacientes com LMC. Alguns pacientes apresentam rearranjos cromossômicos complexos que mascaram a translocação t(9;22), outros apresentam o gene BCR-ABL identificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo classificados como cromossomo Ph negativo, BCR-ABL positivo. Em outros não se observa evidência molecular do BCR-ABL. Tais pacientes, classificados como Ph negativo e BCR-ABL negativo ou LMC atípica, apresentam características clínicas distintas, mais semelhantes a uma síndrome mielodisplásica, com curso mais agressivo e pior resposta ao tratamento. (1, 2, 9, 10)

O cromossomo Ph também pode estar presente em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) (cerca de 25 por cento dos adultos e cinco por cento das crianças), estando associado a curso agressivo e menor sobrevida. (2)



**Figura 1 – Translocação t (9;22) (q34;q11)**

Adaptado de: GOLDMAN, J.M., MELO, J.V., 2003, P.1454

O gene de fusão BCR-ABL codifica uma proteína com atividade tirosina-quinase autônoma, responsável pelo desenvolvimento da LMC. Essa oncoproteína fosforila diferentes substratos envolvidos em vias de transdução de sinais, incluindo a proteína RAS, tornando-os ativados. Como a proteína RAS atua como um ponto de controle para a transdução de sinais da membrana celular ao núcleo, sua superexpressão mediada por BCR-ABL altera a transdução de sinais em uma célula progenitora, com conseqüente mitose anormal e expansão neoplásica. Além disso, a oncoproteína BCR-ABL reduz a adesão celular a matriz de estroma, rompendo a interação entre células hematopoéticas, estroma e sinalização de membrana mediada por moléculas de adesão, o que permite às células progenitoras da linhagem mielóide permanecer mais tempo em fase proliferativa, antes da diferenciação celular. A BCR-ABL também reduz a resposta celular ao estímulo apoptótico, o que confere ao clone leucêmico maior sobrevivência. (2, 11, 12)

Em mais de 50 por cento dos casos, o diagnóstico é realizado após o achado de leucocitose em exame hematológico de rotina em pacientes assintomáticos. Ao diagnóstico, cerca de 90 por cento dos pacientes estão na fase crônica da LMC e apresentam contagem elevada de leucócitos, com células imaturas circulantes, além de trombocitose e esplenomegalia. Após aproximadamente quatro a cinco anos, se a doença não for tratada o paciente evolui para as fases acelerada e blástica, mais agressivas, caracterizadas pelo desenvolvimento de sintomas constitucionais e aumento do número de blastos na medula óssea e sangue periférico. A fase blástica é semelhante à leucemia aguda, em que blastos mielóides ou linfóides perdem a

capacidade diferenciação. A sobrevida média de pacientes nessa fase é menor que seis meses, sendo infecção e hemorragia as causas mais comuns de óbito. (2, 4, 6)

A confirmação do diagnóstico é obtida pela identificação, no sangue periférico ou medula óssea, do cromossomo Ph, por citogenética ou hibridização in situ por fluorescência (FISH), ou dos transcritos BCR-ABL, através da reação em cadeia da polimerase (PCR). (1, 6, 13)

A resposta ao tratamento é avaliada em três níveis: hematológico, citogenético e molecular, desfechos intermediários preditores do desfecho de interesse, a melhora na sobrevida. (7, 14-16)

A resposta hematológica é considerada completa quando há normalização das contagens celulares no sangue periférico, com contagem de leucócitos menor que  $10 \times 10^9/L$ , plaquetas menor que  $450 \times 10^9/L$  e ausência de células imaturas (mielócitos, promielócitos ou blastos), além de ausência de sinais e sintomas da doença, com desaparecimento da esplenomegalia palpável.(13)

A resposta citogenética é avaliada através da realização de cariótipo de medula óssea, em que são analisadas pelo menos 20 metáfases, sendo contada a porcentagem de células Ph positivas, conforme tabela abaixo: (Tabela 1) (13, 16)

**Tabela 1 – Critérios de resposta citogenética para pacientes com LMC**

<b>Resposta citogenética</b>	<b>células Ph+ (%)</b>
Completa	0
Parcial	> 0-35
Menor	> 35-65
Mínima	> 65-95
Ausente	> 95

A resposta citogenética maior inclui resposta completa ou parcial. (13, 16)

Além disso, é avaliada a presença de determinadas anormalidades citogenéticas adicionais, como trissomia do 8, trissomia do 19, deleção do 9, duplicação do cromossomo Ph e isocromossomo 17q (1, 17), que ocorrem devido à instabilidade genética conseqüente à

translocação t(9;22)(q34;q11). Estas anormalidades, caso não estejam presentes na citogenética inicial e se tornem presentes em citogenéticas subsequentes, podem ser consideradas evolução clonal, critério para classificação do paciente em fase acelerada, segundo classificação da Organização Mundial de Saúde. (1, 13, 18)

Para avaliar a resposta molecular, é realizada coleta de sangue periférico e utilizada a reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (PCR *real time*) para mensurar a razão dos RNA mensageiros transcritos BCR-ABL para transcritos BCR. Os resultados são expressos como reduções logarítmicas em relação a um controle interno, obtido de 30 pacientes com LMC não tratada. A resposta é considerada maior se a redução é maior ou igual a três logaritmos e completa se não forem detectados transcritos BCR-ABL.(7, 19)

Previamente ao desenvolvimento do mesilato de imatinibe, o tratamento da LMC se resumia ao uso de agentes citostáticos, interferon-alfa e transplante de medula óssea. (1, 2, 7, 14, 20-22)

Os agentes citostáticos utilizados no tratamento da LMC são hidroxiuréia, bussulfano e citarabina, sendo o último utilizado em associação ao interferon. São agentes usados para o controle inicial da doença. A hidroxiuréia interfere na síntese de DNA pela inibição da enzima ribonucleotídeo redutase. Os efeitos colaterais são pouco frequentes (reações alérgicas, aftas orais, distrofia ungueal), sendo geralmente bem tolerados. O bussulfano é um agente alquilante, que se tornou menos recomendado para o tratamento da LMC devido aos efeitos colaterais potencialmente mais graves e influência negativa no transplante de medula óssea. Com o uso de agentes citostáticos, mais de 90 por cento dos pacientes alcançam remissão hematológica, melhora dos sintomas e redução da esplenomegalia, porém o tratamento não é curativo e não altera a progressão para fase acelerada e crise blástica. (14, 23, 24) Estudos em pacientes em uso de terapia citorrredutora isolada mostraram sobrevida mediana de 45 meses, no caso do bussulfano, e 58 meses, no caso da hidroxiuréia.(25)

O interferon-alfa é outro tratamento disponível para LMC, embora seu mecanismo de ação ainda não seja conhecido. Pode induzir remissão hematológica e citogenética em pacientes em fase crônica. Em estudos com o uso de interferon como monoterapia ou em associação com citarabina (Ara-C), foi obtida resposta citogenética maior em dez a 46 por cento dos pacientes em fase crônica e resposta hematológica completa em 22 a 87 por cento. Em pacientes com doença avançada, a resposta foi menor.(3, 14) Em estudo não comparativo do uso de interferon como

monoterapia em pacientes em fase crônica, a duração mediana da remissão foi de 52 meses, com uma sobrevida mediana de 66 meses. Estudos comparativos observaram aumento da sobrevida em um a dois anos em relação ao tratamento convencional com agentes citostáticos. A sobrevida foi maior em pacientes que alcançaram resposta citogenética maior. (14, 15)

O tratamento com interferon está relacionado à toxicidade significativa, muitas vezes intolerável. A maioria dos pacientes apresenta inicialmente sintomas gripais, com febre, calafrios, mialgias, mal estar e cefaléia, além de náuseas, vômitos e diarreia. Efeitos colaterais mais tardios e dose-limitantes ocorrem em cerca de 20 por cento dos pacientes: fadiga crônica, perda de peso, manifestações neuropsiquiátricas (alteração de memória e depressão, mais comuns em idosos), impotência, insônia, alopecia, hipoplasia medular e complicações imuno-mediadas, como hipotireoidismo, hemólise e doenças do tecido conjuntivo.(14, 23) Esses efeitos adversos, associados à necessidade de injeção subcutânea diária, tornam o tratamento desconfortável, afetando a adesão.(23) Em 10 a 25 por cento dos pacientes é necessário suspender o tratamento devido a intolerância.(14)

O transplante de medula óssea alogênico, em que a medula é retirada de um doador previamente selecionado por testes de histocompatibilidade, normalmente identificado entre os familiares (doador relacionado) ou em bancos de medula óssea (doador não relacionado), representa a única modalidade terapêutica com potencial curativo provado.(1, 14, 20, 25) Está disponível somente para cerca de 40 por cento dos pacientes com LMC (14, 15), pois existe limitação de idade (a idade limite para transplante em muitos centros é de 60 anos) e depende da existência de doador HLA-compatível. (15, 22, 23)

A sobrevida após transplante depende de cinco fatores de risco: idade do paciente, fase da doença, transplante de doador relacionado, sexo do doador, do receptor e tempo do diagnóstico ao transplante, sendo que os resultados são melhores quando realizado no primeiro ano.(1, 23, 26-28) Pacientes em fase crônica transplantados com medula de doador relacionado apresentam sobrevida de cerca de 50 por cento em cinco anos.(1) A sobrevida de pacientes em fase acelerada é 50 por cento menor e em pacientes em fase blástica é abaixo de 20 por cento em cinco anos.(14)

O transplante está relacionado ao risco de graves complicações imediatas e tardias: toxicidade, infecções oportunistas, doença veno-oclusiva e doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD), com repercussão importante na qualidade de vida.(14) Baker e colaboradores, em

estudo sobre efeitos tardios em 248 pacientes sobreviventes ao transplante por pelo menos dois anos, observaram que doze por cento necessitavam de auxílio para desempenhar atividades rotineiras e 25 por cento apresentavam prejuízo à saúde com repercussão na capacidade laborativa ou atividade escolar.(29)

Tendo em vista a resposta observada com interferon, a toxicidade relacionada ao tratamento, a morbidade e mortalidade relacionadas ao transplante, a limitação de sua indicação a poucos pacientes (idade, doador histocompatível) e sabendo que o BCR-ABL tem papel causal na LMC, sendo a atividade da tirosina-quinase essencial para a transformação das células hematopoéticas *in vitro* e *in vivo* (3, 8, 30, 31), o BCR-ABL tornou-se o alvo mais atrativo para o desenvolvimento de drogas específicas contra a LMC.(2, 8)

O mesilato de imatinibe (Glivec<sup>R</sup>) foi desenvolvido nos laboratórios da Ciba Geigy (que posteriormente tornou-se a Novartis Pharma) (2, 22) como terapia-alvo capaz de inibir seletivamente a tirosina-quinase BCR-ABL.(14, 31) Ocupa o sítio de ligação do adenosina trifosfato (ATP), impedindo a transferência de fosfato para o resíduo de tirosina do substrato (1, 6, 32) e, dessa forma, inibe vias de transdução de sinais, além de inibir a proliferação e induzir apoptose de células que expressam BCR-ABL.(6) (Figura 2)

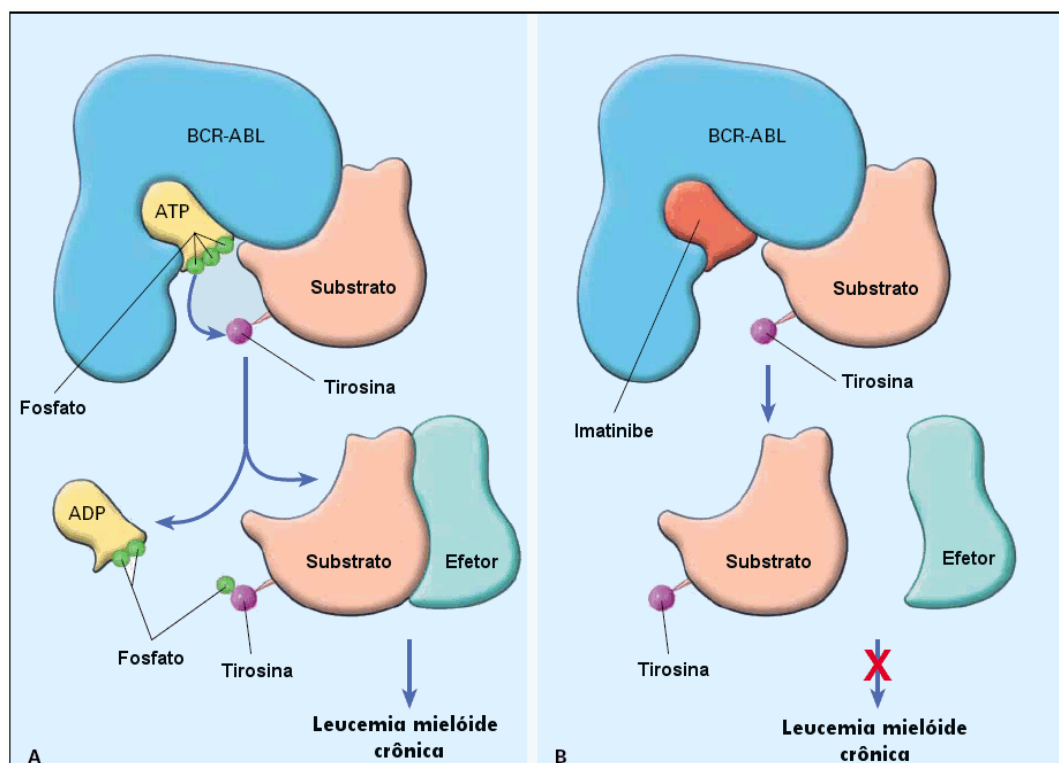
O imatinibe é também inibidor do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e do receptor do fator de crescimento de células germinativas (*stem cell growth factor*), c-kit, ambos com atividade tirosina-quinase. (2, 6)

Essa droga revolucionou o tratamento da LMC.(8, 22, 33) Apresentou resultados favoráveis nos testes *in vitro* e em modelo animal (8). Em estudos de fase I, iniciados em junho de 1.998, mostrou-se eficaz e segura, com resposta hematológica completa em 98 por cento, resposta citogenética maior em 31 por cento e completa em treze por cento dos pacientes com LMC em fase crônica, refratários ao interferon.(8, 14, 15) Em pacientes em crise blástica, foi observada resposta hematológica completa em onze por cento e redução da porcentagem de blastos na medula a menos de cinco por cento em dez por cento dos casos.(8, 14)

Estudos de fase II tiveram início no final de 1.999. Em pacientes em crise blástica, confirmaram os resultados dos estudos de fase I. Em pacientes em fase crônica, os resultados foram ainda melhores: resposta hematológica completa acima de 90 por cento, resposta citogenética maior em 60 por cento e completa em 41 por cento, com sobrevida livre de



progressão em 89 por cento em dezoito meses. A eficácia na fase acelerada foi intermediária entre fase crônica e crise blástica.(8)



**Figura 2 – Mecanismo de ação da proteína BCR-ABL e sua inibição pelo imatinibe**

Adaptado de: SAVAGE, D.G., ANTMAN, K., 2002, p.684

A figura A mostra a oncoproteína BCR-ABL ligada a uma molécula de adenosina trifosfato (ATP). O substrato é ativado pela fosforilação de um resíduo de tirosina e pode ativar outras moléculas efetoras, envolvidas na via de transdução de sinais. Quando o imatinibe ocupa o sítio de ligação do ATP, a ação da BCR-ABL é inibida pelo bloqueio da fosforilação do substrato. ADP: adenosina difosfato.

Os resultados dos estudos de fase I e II levaram a aprovação acelerada do imatinibe pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da LMC em fase crônica refratária ao interferon, fase acelerada e crise blástica em maio de 2001 (posteriormente convertida em aprovação regular em dezembro de 2003).(8, 16, 31)

O benefício do imatinibe foi demonstrado de forma definitiva no IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) (6, 7), estudo de fase III que iniciou no ano 2.000 e ainda está em seguimento, com resultados parciais periodicamente publicados. Consiste em um ensaio clínico multicêntrico que randomizou 1.106 pacientes com LMC de início recente para

tratamento com imatinibe ou interferon e citarabina, sendo 553 para cada grupo. (7) Em 18 e 30 meses demonstrou respostas hematológica e citogenética superiores, além de maior sobrevida livre de progressão, o que levou a aprovação do imatinibe como primeira linha para o tratamento da LMC.(8) Seu delineamento permitiu *cross over* em casos de ausência de resposta hematológica ou citogenética maior, perda de resposta ou intolerância ao tratamento. Quando o imatinibe foi aprovado pelo FDA para o tratamento da LMC, vários pacientes alocados para o grupo interferon e citarabina abandonaram o estudo. Conseqüentemente a esses dois fatores, no momento da análise de 60 meses, 382 pacientes (69 por cento) randomizados para o grupo imatinibe e apenas 16 pacientes (três por cento) para o grupo interferon e citarabina continuavam no grupo inicial, o que impediu uma comparação direta entre os grupos. Dessa forma, o grupo imatinibe foi comparado com controles históricos: estudos anteriores com interferon associado à citarabina, que mostraram sobrevida de 68 a 70 por cento em cinco anos. No estudo IRIS, o tratamento com imatinibe mostrou resposta hematológica completa em 98 por cento dos pacientes, resposta citogenética maior em 89 por cento e completa em 82 por cento, com sobrevida de 89 por cento, além de melhor qualidade de vida. (7, 14)

Em todos os estudos o tratamento foi bem tolerado, incluindo aqueles em que foi utilizada dose alta. Os efeitos colaterais geralmente são leves ou moderados, com duração de poucos meses após início do tratamento.(6, 14) A maioria dos pacientes não necessita de redução de dose ou interrupção do tratamento.(6) No IRIS, em apenas quatro por cento dos pacientes foi necessário suspender o tratamento devido a efeitos colaterais, enquanto no grupo que usava interferon e citarabina 26 por cento mudaram o tratamento (*cross over*) devido à intolerância.(7) Os efeitos adversos mais comuns são: edema periférico e periorbital, câimbras, mialgia, náuseas, diarreia, rash cutâneo, fadiga, dor abdominal, cefaléia e artralgia. Efeitos adversos grau três ou quatro mais freqüentes são toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia, com freqüência de dezessete por cento) e aumento das enzimas hepáticas (cinco por cento). (1, 7). Retenção hídrica generalizada, incluindo edema pulmonar, derrame pleural ou pericárdico, ascite ou anasarca é mais rara (menos que um por cento na fase crônica, três por cento na fase blástica). (14) Há relato de ginecomastia (34) e alteração do metabolismo ósseo e mineral, com aumento da excreção urinária de fosfato, hipofosfatemia, hipocalcemia e inibição do remodelamento ósseo (formação e reabsorção). (1, 6, 35)

**Tabela 2 – Comparação entre hidroxauréia, interferon alfa e mesilato de imatinibe no tratamento da LMC**

<b>VARIÁVEL</b>	<b>HIDROXIURÉIA</b>	<b>INTERFERON</b>	<b>IMATINIBE</b>
Administração oral	Sim	Não	Sim
Custo elevado	Não	Sim	Sim
Induz resposta hematológica rápida	Sim	Não	Sim
Induz resposta citogenética	Não	Sim	Sim
Comumente tóxico	Não	Sim	Não
Atua em fase blástica	Não	Não	Efeito transitório**
Melhora sobrevida	Não	Sim	Sim
Pode prejudicar resultado do TX	Não	Possível*	Desconhecido

Adaptado de: SAVAGE, D.G., ANTMAN, K.H., 2002, p.687

TX: transplante de medula óssea

\* O tratamento prolongado com interferon parece piorar o desfecho, exceto quando a droga é interrompida pelo menos três meses antes do transplante

\*\* Frequentemente usado como “ponte” até realização de transplante de medula óssea.(6)

## **1.2 O mesilato de imatinibe no tratamento do tumor do estroma gastrointestinal avançado**

O imatinibe também é considerado terapia de primeira linha para o tratamento do tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado, aprovado pelo FDA em fevereiro de 2002. (2) O tumor do estroma gastrointestinal é raro, com incidência anual estimada de dez a vinte casos por milhão. Representa 0,2 por cento dos tumores gastrointestinais, porém é o sarcoma abdominal mais comum (cinco por cento de todos os sarcomas).(36) A mediana de idade ao diagnóstico em grandes séries é de 60 anos.(37)

Pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal. A localização mais comum é estômago (40 a 70 por cento), seguida de intestino delgado (20 a 40 por cento), cólon e reto (cinco a quinze por cento) e esôfago (menos de cinco por cento). Ocasionalmente, acomete omento, mesentério ou retroperitônio.(36, 38, 39)

As manifestações clínicas dependem do tamanho e localização do tumor. Os pacientes geralmente são assintomáticos, com tumores descobertos incidentalmente em laparotomias, endoscopias ou exames de imagem. O tumor pode manifestar-se com sintomas inespecíficos (saciedade precoce, desconforto ou distensão abdominal) ou ulcerar, causando sangramento, ou aumentar de tamanho o suficiente para causar dor, alteração de hábito intestinal ou obstrução. Tumores localizados no esôfago podem causar disfagia. (36, 39, 40)

Oitenta por cento dos pacientes com GIST apresentam mutações no gene KIT, que resultam em ativação constitutiva do receptor c-kit (ligante independente), proliferação celular descontrolada e ativação de vias de transdução de sinais. Outros apresentam mutação no receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA) e dez a quinze por cento dos pacientes não têm mutações no KIT ou PDGFRA, com patogênese desconhecida. (36, 39, 41, 42)

O GIST tem potencial para comportamento maligno, sendo que tamanho, atividade mitótica e localização do tumor são os fatores preditivos mais importantes. (43, 44) Em dez a quarenta por cento dos casos, invade órgãos vizinhos. (36) O padrão de disseminação metastática é diferente de outros sarcomas, com metástases freqüentes para fígado e peritônio e raramente para linfonodos regionais. As metástases estão presentes em dez a 25 por cento dos pacientes ao diagnóstico. (39)

O tumor é refratário à radioterapia e quimioterapia convencional. O tratamento de escolha, na ausência de metástases, é a ressecção cirúrgica completa, possível na maioria dos GISTs localizados. Quarenta a noventa por cento dos pacientes evoluem com recorrência ou metástases em cinco anos.(36, 39) A sobrevida mediana desses pacientes com recorrência ou metástases era de dez a vinte meses antes do desenvolvimento do imatinibe. (39)

A introdução do imatinibe traçou um novo paradigma no tratamento do GIST: a terapia alvo molecular. Através da inibição competitiva do sítio de ligação do ATP, inibe seletivamente as tirosina-quinases c-kit e PDGFRA. Trouxe a possibilidade de tratamento para a doença metastática, além de novas perspectivas de terapia combinada com cirurgia em doenças inicial e avançada. Foi a primeira droga de alvo molecular utilizada em tumor sólido. (40)

A medicação foi usada inicialmente em uma paciente com GIST avançado metastático, refratário a diversos tipos de tratamento (múltiplos procedimentos cirúrgicos, quimioterapia e terapia angiogênica, que estava em estudo). Após poucas semanas de uso diário de imatinibe, apresentou resposta clínica objetiva, que se manteve por mais de dezoito meses.(42, 45) Em estudo de fase II, que incluiu pacientes com GIST avançado ou metastático, foi observada taxa de resposta global de 54 por cento, com redução do tamanho do tumor de 50 a 96 por cento e sobrevida em um ano de 88 por cento.(46) Em estudo de fase III, cinco por cento dos pacientes apresentaram resposta completa, 47 por cento resposta parcial e 32 por cento doença estável, com sobrevida livre de progressão de 56 meses.(47) O impacto do imatinibe sobre a melhora da sobrevida não pôde ser avaliada diretamente, por não haver ensaios clínicos randomizados comparando-o com outros agentes quimioterápicos.(48)

Não há consenso em relação à duração do tratamento, porém foi observado que a interrupção após um ano resulta em progressão rápida da doença.(49)

### **1.3 Cardiotoxicidade**

Recentemente, Kerkelä e colaboradores (50) levantaram uma dúvida quanto à possibilidade de cardiotoxicidade ao imatinibe. Os autores relataram dez casos de disfunção ventricular esquerda grave e alterações à microscopia eletrônica de tecido cardíaco de seres humanos e animais tratados com a droga.

Nos dez pacientes tratados (idade média  $64 \pm 11$  anos, dose média  $620 \pm 166$ mg) houve redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $56 \pm 7\%$  para  $25 \pm 8\%$  após  $7 \pm 5$  meses de tratamento, tempo relativamente curto, tendo em vista que, segundo evidências disponíveis atualmente, pacientes com LMC devem fazer uso indefinido da medicação.(1, 7) Os pacientes desenvolveram manifestações de insuficiência cardíaca classe III ou IV (50), segundo classificação da New York Heart Association (NYHA).(51) Estudos prospectivos em pacientes com insuficiência cardíaca demonstraram forte relação entre classe funcional e mortalidade, sendo que pacientes com classe funcional II e III não tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina apresentaram mortalidade em um e quatro anos de 15 e 40%,

enquanto naqueles com classe funcional IV a mortalidade em seis e doze meses foi de 44 e 64%, respectivamente.(52-55)

É importante observar que no estudo de Kerkelä e colaboradores (50) os pacientes apresentavam outras comorbidades: quatro eram diabéticos, sete portadores de hipertensão arterial sistêmica e três doença arterial coronariana, sendo dois com história pregressa de revascularização miocárdica (Tabela 3).

Tabela 3 - Características clínicas de pacientes com insuficiência cardíaca associada ao uso de imatinibe

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Resumo
<b>Idade (anos)</b>	72	76	61	59	45	69	75	75	62	49	64±11
<b>Sexo</b>	M	M	F	F	M	M	M	M	F	F	-
<b>Diagnóstico</b>	LMC	LMC	MF	LMC	LMC	LMC	LLA	LMC	LMC	LMC	-
<b>Dose imatinibe (mg)</b>	600	800	800	400	600	800	400	400	600	800	620±166
<b>Tempo de uso (meses)</b>	14	14	1	9	1	1	1,5	14	8	8	7±5
<b>DAC prévia</b>	S	N	N	N	N	CRVM	N	CRVM	N	N	3/10
<b>Teste estresse</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Angina	Neg	Neg	-
<b>Cateterismo</b>	SP	Normal	Normal	NR	Normal	EP	NR	EP	Normal	Normal	-
<b>Diabetes</b>	N	S	N	N	N	N	S	S	N	S	4/10
<b>HAS</b>	S	S	N	S	N	S	S	S	N	S	7/10
<b>NYHA (pré-tratamento)</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>NYHA (pós-tratamento)</b>	3	3	4	3	4	4	3	4	3	4	-
<b>FE VE (pré-tratamento)</b>	55	60	65	50	70	49	55	48	55	55	56±7
<b>FE VE (pós-tratamento)</b>	40	24	31	23	15	30	31	16	20	18	25±8*

Fonte: Kerkelä et al., 2006, tabela suplementar 1

M: masculino; F: feminino; LMC: leucemia mielóide crônica; MF: mielofibrose; LLA: leucemia linfoblástica aguda; DAC: doença arterial coronariana; S: sim; N: não; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; Neg: negativo para isquemia; SP: stent patente; NR: não realizado; EP: enxerto patente; NYHA: classe funcional segundo classificação da *New York Heart Association*; FE VE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Na última coluna, dados listados como média ± desvio-padrão ou proporção, conforme apropriado. \*P < 0.001 versus pré-imatinibe

Dois pacientes sem história de doença arterial coronariana foram submetidos à realização de biópsias miocárdicas. À microscopia eletrônica, observaram-se evidências de miocardiopatia tóxica: alterações de membrana, depósito de glicogênio, mitocôndrias pleomórficas, com gotículas lipídicas esparsas e vacúolos.(50)

Os efeitos em ratos foram avaliados após tratamento com dose de 50, 100 ou 200 mg/kg/dia. Houve deterioração funcional e dilatação do ventrículo esquerdo, associadas à redução da massa muscular, após três a quatro semanas de tratamento com 200 mg/kg/dia, dose que produz níveis séricos semelhantes aos observados em humanos. Adicionalmente, os autores mostraram que o imatinibe produz morte celular em cardiomiócitos isolados, através da ativação da resposta ao estresse pelo retículo endoplasmático, colapso do potencial de membrana mitocondrial, liberação de citocromo c no citosol e redução importante do ATP celular (cerca de 65%), o que pode ter efeitos deletérios significativos em diversos processos celulares.(50)

Os autores investigaram se o mecanismo provável da indução de morte celular estaria relacionado à inibição da ABL (porção da proteína BCR-ABL responsável pela atividade tirosina-quinase autônoma), receptor de PDGF ou outro alvo desconhecido, ou ainda se devido a um efeito tóxico direto da medicação, através do uso da transferência genética mediada por retrovírus de um tipo selvagem de ABL e um mutante ABL resistente ao imatinibe, ABL(T315I). Houve transdução em mais de 90% dos cardiomiócitos, com expressão de proteína comparável à expressão endógena. A transferência de ABL(T315I) inibiu a liberação de citocromo-c relacionada ao imatinibe e protegeu as células da indução de morte celular. Os achados sugerem que a inibição da ABL é o mecanismo mais provável da toxicidade ao cardiomiócito e que a ABL pode ter uma função na sobrevivência dos cardiomiócitos.(50)

Os efeitos descritos eram inesperados, pois nenhuma evidência de toxicidade cardiovascular havia sido descrita anteriormente, apesar de uma elevada incidência de edema (63 a 66%) e dispnéia (12 a 16%) observada nos estudos clínicos.(7, 56)

Dessa forma, o estudo criou polêmica. Cartas em resposta ao estudo (57-61) e publicações subsequentes questionaram a real existência e importância clínica da cardiotoxicidade. Verweij e colaboradores, em estudo retrospectivo em 942 pacientes com GIST avançado ou metastático, não identificaram aumento de eventos cardíacos em um tempo mediano de exposição de 24 meses. Em apenas 0,2 por cento dos pacientes não foi possível excluir um efeito cardiotóxico do imatinibe. (62) Atallah e colaboradores, em estudo retrospectivo que



incluiu 1.276 pacientes (84 por cento com LMC, 10 por cento com outras doenças mieloproliferativas, seis por cento com LLA Ph positivo) com tempo mediano de exposição de 47 meses, identificaram 22 pacientes (1,7 por cento) com critérios de Framingham para insuficiência cardíaca, sendo que, destes, 82 por cento apresentavam cardiopatia prévia ou fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e 59 por cento fizeram uso prévio de outras drogas cardiotoxícas. Dessa forma, apenas doze casos de insuficiência cardíaca foram considerados como possivelmente relacionados à exposição ao imatinibe, com incidência de 0,2 por cento ao ano, semelhante à incidência na população geral. (63) Breccia e colaboradores, em análise retrospectiva de 285 pacientes portadores de LMC com tempo mediano de uso de três anos, identificaram três pacientes (um por cento) com sintomas consistentes com toxicidade cardíaca ao imatinibe, porém todos apresentavam outros fatores de risco ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.(64)

Tais estudos são limitados por sua natureza retrospectiva e por terem usado principalmente história, exame clínico, eletrocardiograma e radiografia de tórax, métodos pouco sensíveis para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, principalmente insuficiência cardíaca assintomática. Além disso, não foram delineados especificamente para investigar eventos cardíacos.(65)

Perik e colaboradores, em estudo prospectivo em 55 pacientes com GIST com o objetivo de avaliar o desenvolvimento de cardiotoxicidade subclínica, não observaram diferenças nos níveis de fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT pró-BNP) ou de troponina com um e três meses de uso de imatinibe. O estudo foi limitado pelo curto tempo de seguimento dos pacientes, ausência de medidas objetivas da função ventricular e pelo tamanho da amostra. (66)

Dessa forma, a cardiotoxicidade à droga ainda é assunto controverso. Segundo os Guidelines da American Heart Association, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca inexplicada em pacientes em uso de imatinibe configura como possível indicação de biópsia endomiocárdica.(67) Entretanto, a real frequência e a importância clínica da cardiotoxicidade em pacientes com uso prolongado da medicação ainda não foram estabelecidas. Assim, é necessário um estudo que avalie a cardiotoxicidade usando métodos sensíveis, que possibilitem o diagnóstico da insuficiência cardíaca em fase assintomática.

## **2. OBJETIVOS**

- Avaliar os efeitos do imatinibe sobre o coração em pacientes com leucemia mielóide crônica, quando comparados a pacientes com doenças mieloproliferativas (leucemia mielóide crônica, policitemia vera, trombocitemia essencial ou mielofibrose) tratados com terapia convencional com hidroxiuréia, interferon ou sem medicação.
- Caracterizar a resposta neuro-humoral, eletrocardiográfica e ecocardiográfica à droga, tendo em vista que a provável existência do efeito adverso motivará a necessidade de acompanhamento clínico-laboratorial.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo observacional, transversal.

#### **3.2 População estudada**

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), no período de março a setembro de 2007.

Foram considerados critérios de inclusão:

- a) idade maior que 18 anos;
- b) diagnóstico confirmado de LMC ou outra doença mieloproliferativa (policitemia vera, trombocitemia essencial ou mielofibrose), segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (18);
- c) aceitar participar do estudo, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram considerados critérios de exclusão:

- a) indisponibilidade de realização dos exames;
- b) cardiopatia de qualquer outro tipo ou causa prévia ao diagnóstico de LMC ou doença mieloproliferativa: história de cardiopatia congênita, diagnóstico de insuficiência cardíaca, doença cardíaca valvular ou fibrilação atrial, uso de marca-passo, história compatível com doença arterial coronariana;
- c) anemia significativa, definida como hemoglobina menor que 9,0g/dL;
- d) doença pulmonar obstrutiva crônica provável (história, exame físico e alterações radiológicas sugestivas) ou confirmada por espirometria;

- e) história prévia de disfunções endócrinas, incluindo diabetes mellitus descompensado: glicemia em jejum maior que 130mg/dL, glicemia pós-prandial maior ou igual a 180mg/dL ou hemoglobina glicosilada maior que oito por cento (68);
- f) etilismo, de acordo com critérios do “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”, quarta edição (DSM-IV) (69);
- g) outras doenças sistêmicas significativas.

Entre os 235 pacientes avaliados, 120 eram portadores de LMC em uso de imatinibe e 115 apresentavam diagnóstico de doença mieloproliferativa crônica, incluindo LMC em uso de hidroxiuréia ou interferon.

Os pacientes com outras doenças mieloproliferativas foram incluídos como grupo controle porque, tendo em vista que o mesilato de imatinibe é hoje tratamento de primeira linha para LMC, não seria ético comparar um grupo em uso de imatinibe e outro em uso de outro tratamento. Sabe-se que os pacientes com policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose apresentam algumas características em comum com pacientes com LMC: são doenças clonais da hematopoese originadas de células-tronco hematopoéticas, caracterizadas por produção desregulada de uma linhagem de células mielóides maduras com diferenciação normal e tendência variável a evoluir para leucemia aguda.(70)

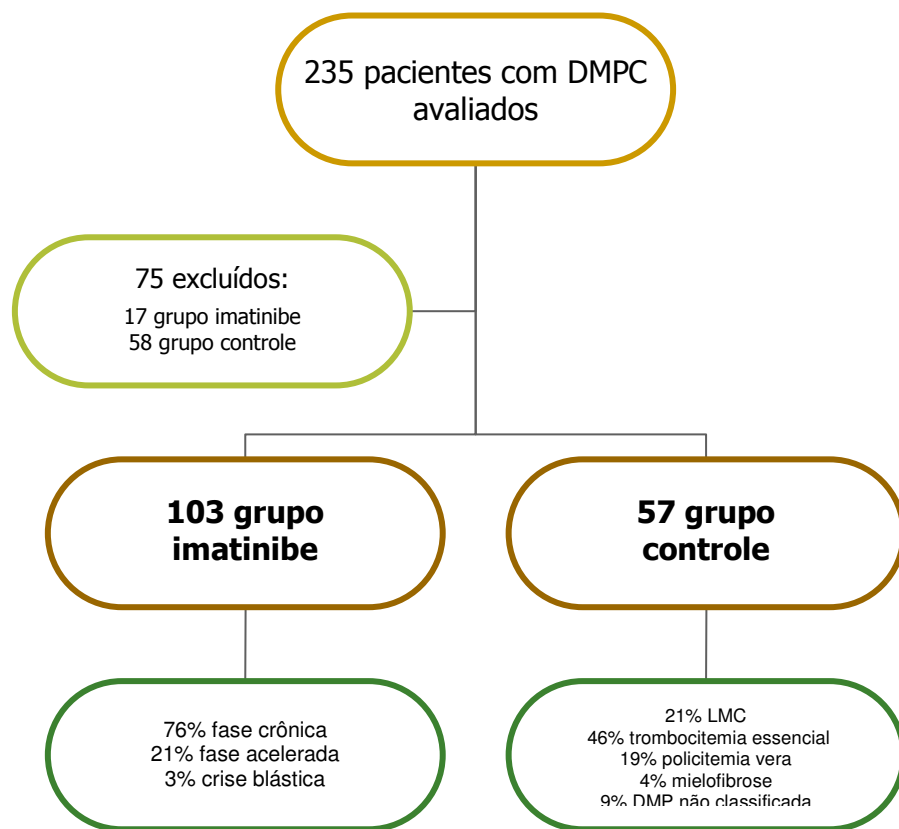
Os pacientes do grupo controle com LMC estavam em uso de outro tratamento por dois motivos: porque o diagnóstico era recente e necessitavam de terapia citorrredutora (hidroxiuréia), ou porque ainda estavam em uso de interferon. Apesar de o imatinibe ser considerado terapia de primeira linha, em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), o Ministério da Saúde só libera como primeira linha para casos de LMC em fase acelerada ou crise blástica e segunda linha para casos de LMC em fase crônica com ausência de resposta hematológica, resistência citogenética ou efeitos colaterais intoleráveis ao interferon (portaria 431 de três de outubro de 2.001).(71)

No grupo imatinibe (120 pacientes), 17 pacientes (14%) foram excluídos: sete devido à história de cardiopatia prévia, incluindo miocardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, arritmia e uso de marca-passo; três eram portadores de outras patologias significativas; um

paciente foi submetido a transplante de medula óssea e evoluiu com choque séptico e óbito e seis recusaram a participar.

No grupo controle (115 pacientes), 58 pacientes (50%) foram excluídos: dez eram portadores de cardiopatia, sendo três com diagnóstico de insuficiência cardíaca, seis com história de miocardiopatia isquêmica e um com arritmia; quatro apresentavam hipertensão arterial de difícil controle; doze apresentavam outras patologias significativas (incluindo anemia grave dependente de transfusões frequentes, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática grave, entre outras) e 32 recusaram a participar (28% do total dos pacientes com doenças mieloproliferativas avaliados no estudo). Entre os excluídos, oito (14%) eram pacientes com diagnóstico de LMC, 18 (31%) trombocitemia essencial, 14 (24%) policitemia vera, nove (16%) mielofibrose, um com policitemia vera e trombocitemia essencial e oito pacientes com doença mieloproliferativa crônica não classificada.

Dessa forma, foram incluídos no estudo 103 pacientes em uso de imatinibe (76% em fase crônica, 21% em fase acelerada e três pacientes em fase blástica no início do tratamento com imatinibe, segundo critérios da OMS)(18) e 57 pacientes de referência (21% portadores de LMC, 46% trombocitemia essencial, 19% policitemia vera, 4% mielofibrose e 9% pacientes com doença mieloproliferativa crônica não classificada). (Figura 3)



**Figura 3- Fluxograma dos pacientes avaliados e incluídos no estudo**

LMC: leucemia mielóide crônica. DMPC: doença mieloproliferativa crônica

### 3.3 Métodos

Os pacientes com LMC e outras doenças mieloproliferativas que não apresentavam critérios de exclusão foram convidados a participar do estudo. Após a assinatura do “termo de consentimento livre e esclarecido” (ANEXO A), foram submetidos à avaliação clínica (entrevista médica e exame físico, realizados pela pesquisadora no momento da inclusão no estudo) direcionada a pesquisa dos fatores de risco para doença cardiovascular, reconhecimento de marcadores de acometimento cardíaco (dispnéia, síncope, palpitações, edema, ingurgitamento jugular e presença de bulhas acessórias) e classificação funcional (segundo critérios da New York Heart Association, NYHA). (51) Foi realizada a análise dos prontuários para obter informações

sobre o tipo de doença mieloproliferativa, a fase da LMC ao início do tratamento, as medicações utilizadas, o tempo de uso do imatinibe e as doses usadas (ANEXO B).

O estudo eletrocardiográfico de 12 derivações foi realizado em 98 pacientes do grupo imatinibe e 53 pacientes do grupo controle e analisado segundo critérios padronizados (72), com medição computadorizada do complexo QRS e dos intervalos PR e QT, sendo o último corrigido pela frequência cardíaca.(73) Todas as alterações foram analisadas e os ECGs classificados de acordo com critérios definidos pelos autores do estudo: (ANEXO C)

- a) normal: ausência de alterações;
- b) alterações mínimas: presença de alterações isoladas, incluindo desvio de eixo cardíaco, uma extra-sístole ventricular ou supra-ventricular, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio incompleto de ramo direito (BIRD), intervalo PR curto, QT longo, sobrecarga de câmaras provável, baixa voltagem e alterações primárias de repolarização, com exceção da presença de infradesnivelamento do segmento ST;
- c) alterado: presença de duas ou mais alterações mínimas, alteração do ritmo cardíaco, duas extra-sístoles ventriculares ou supra-ventriculares, bloqueios intraventriculares (mesmo que fascicular, exceto BIRD), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, sobrecarga de câmaras definida, inatividade elétrica e infradesnivelamento do segmento ST.

Os pacientes foram submetidos a ecodopplercardiograma transtorácico, realizado por dois cardiologistas treinados, sem conhecimento dos dados clínicos dos pacientes. Utilizou-se equipamento modelo Sonos 5500, marca Hewlett-Packard, com transdutores dotados de frequência de emissão de 2,5 a 3,5 Megahertz. O protocolo do estudo ecocardiográfico (ANEXO D) constou da obtenção de imagens bidimensionais, traçados ao modo M, doppler pulsado e contínuo com mapeamento de fluxo em cores, além do doppler tecidual.

A mensuração de câmaras cardíacas, espessura miocárdica e fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo foram realizadas conforme técnica estabelecida pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (74). Considerou-se função sistólica do ventrículo esquerdo normal quando a FE era maior que 50 por cento.(75)

Para análise da função diastólica, foi realizada a análise do fluxo mitral pelo corte apical quatro câmaras, com o Doppler pulsado, com volume de amostra entre um e dois mm,

posicionado entre as pontas dos folhetos da valva, segundo critérios validados.(76) Com essa técnica foram obtidas as seguintes medidas:

- a) velocidade máxima do fluxo transmitral no início da diástole (onda E);
- b) velocidade máxima do fluxo transmitral no final da diástole, relacionada à contração atrial (onda A);
- c) duração da onda A;
- d) tempo de desaceleração mitral, que compreende a rampa do pico de velocidade da onda E até a linha de base do traçado (DT da onda E);
- e) relação entre os picos de velocidade das ondas E e A: relação E/A.

Através de medidas das velocidades miocárdicas registradas no miocárdio adjacente ao anel mitral utilizando o método de Doppler tecidual, foram determinadas as velocidades sistólica (S) precoce (E') e tardia (A') e calculadas a relação E'/A' e relação E/E' na posição septal do anel mitral. (77)

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um neuro-hormônio cardíaco secretado pelas células miocárdicas ventriculares em resposta ao estiramento das fibras relacionado à tensão miocárdica e aumento do volume intravascular. (78-80) Os níveis de BNP refletem a combinação das funções sistólica e diastólica ventricular esquerda, ventricular direita e das valvas cardíacas, e têm valor diagnóstico e prognóstico para insuficiência cardíaca.(51, 79-83)

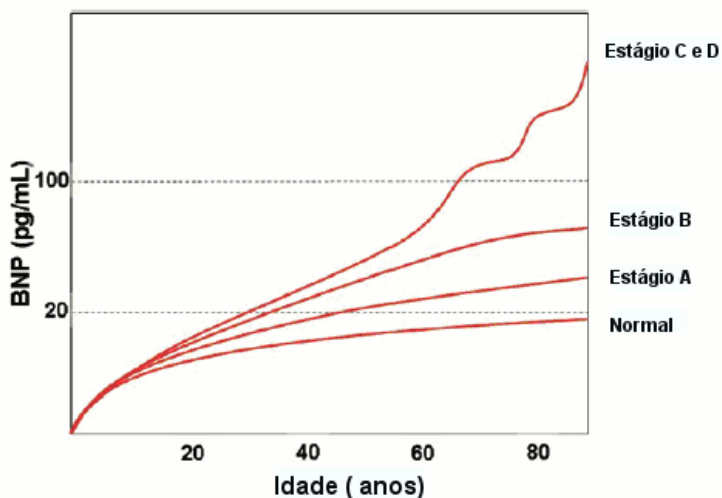
A dosagem foi realizada em amostras de cinco mililitros de sangue periférico, colhidas em antebraço por técnico treinado e experiente, em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA, 1mg/mL de sangue). A amostra era mantida em temperatura ambiente e processada de imediato, utilizando o "Triage BNP test" (Biosite Inc., San Diego, EUA), um imunoenensaio de fluorescência que permite a dosagem rápida (sistema "*point of care*") e quantitativa do BNP. A precisão, estabilidade do sistema, sensibilidade analítica e limite de detecção (5 a 1.300 pg/mL) já foram estabelecidos previamente. (84, 85) O processo é completamente automatizado e não requer separação prévia do plasma do sangue total (este procedimento é realizado pelo aparelho). Antes da análise, cada tubo foi invertido diversas vezes para assegurar a homogeneidade da amostra. Uma gota era colocada na tira e introduzida no aparelho, com obtenção do resultado em cerca de quinze minutos.(84, 86)



Os níveis de BNP variam com idade, sexo e índice de massa corporal, sendo também influenciados pela função renal e classe funcional (Figura 4). (82, 87-90) Cerca de 90% dos pacientes jovens e saudáveis apresentam dosagem menor que 25pg/mL. No “*Breathing Not Properly Multinational Study*”, 1.586 pacientes admitidos no serviço de emergência com queixa de dispnéia aguda foram submetidos à dosagem de BNP. O ponto de corte de 100 pg/mL apresentou 90% de sensibilidade e 76% de especificidade para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, com uma área abaixo da curva ROC (*receiver-operating characteristic curve*) de 0,91. (82, 87)

Vários estudos avaliaram a utilidade da dosagem de peptídeos natriuréticos para identificar pacientes assintomáticos com redução da função ventricular. A maioria desses estudos concluiu que, devido à baixa prevalência da doença e alto valor preditivo negativo do exame, sua maior utilidade é excluir o diagnóstico de insuficiência cardíaca. (82, 83, 91)

O ponto de corte usado no estudo foi de 100pg/mL.



**Figura 4 - Níveis de BNP de acordo com idade e estágio da insuficiência cardíaca segundo classificação ACC/AHA**

Adaptado de: DANIELS, L.B., MAISEL, A.S., 2007, p.2.359

BNP aumenta com a idade, porém geralmente permanece abaixo de 20pg/mL na ausência de disfunção ventricular ou doença cardíaca estrutural. BNP > 100pg/mL é o ponto de corte para o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes sintomáticos. Estágio A: fatores de risco; estágio B: doença cardíaca estrutural assintomática; estágio C: insuficiência cardíaca sintomática; estágio D: insuficiência cardíaca refratária ao tratamento. ACC: *American College of Cardiology*. AHA: *American Heart Association*.

A dosagem de troponina, prevista originalmente no estudo, não foi realizada por motivos econômicos.

### **3.4 Aspectos éticos**

Foram consideradas as recomendações da Organização Mundial de Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975, assim como a Resolução 196/96 sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde, no sentido de salvaguardar os direitos e o bem estar das pessoas estudadas. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, na Câmara Departamental de Clínica Médica e na Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEPE) da Faculdade de Medicina da UFMG. Os exames propostos foram realizados apenas após a obtenção do consentimento por escrito dos indivíduos que aceitaram participar do estudo, que segue em anexo (ANEXO A). Ao fim da avaliação, todos os participantes do estudo receberam, por escrito, os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações e os encaminhamentos apropriados.

### **3.5 Análise estatística**

O cálculo amostral foi realizado com o uso do software *Power and Sample* (92), considerando um erro alfa de 0,05, beta de 0,20 (poder estatístico de 80%), razão casos (imatinibe):controles de 2:1 e frequência de depressão significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE menor ou igual a 50%) de 20% entre os casos e de aproximadamente 2,5% entre os controles.(75) Obteve-se uma amostra mínima de 96 pacientes em uso de imatinibe e 48 pacientes de referência.

O software utilizado para a análise estatística foi o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 15.0. Variáveis categóricas foram expressas por frequência (número

absoluto e proporções), variáveis contínuas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. O teste Kolmogorov-Smirnov foi empregado para análise da distribuição normal das variáveis contínuas e o teste de Levene para homogeneidade das variâncias. Foram aplicados os testes apropriados para a comparação das proporções (exato de Fisher ou qui-quadrado), médias (t de Student) ou medianas (Wilcoxon, Mann-Whitney). Os coeficientes de Pearson e Spearman foram utilizados para medir a correlação entre as variáveis. Quando necessário, foi realizada a transformação de dados cuja distribuição não era normal para permitir análise. Quando apropriado, foi feito ajuste dos valores médios das variáveis de interesse para características basais com distribuição desigual entre os grupos, como a idade, pela técnica da análise da covariância. Um valor-p menor que 0,05 foi considerado significativo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características clínicas

Foram incluídos no estudo 103 pacientes em uso de imatinibe e 57 pacientes de referência. Entre os pacientes do grupo controle, 81 por cento estavam em uso de hidroxiuréia, sete por cento interferon e doze por cento não necessitavam de medicação para controle da doença mieloproliferativa. Doze pacientes eram portadores de LMC, sendo que oito estavam em uso de hidroxiuréia e quatro de interferon

Os pacientes do grupo imatinibe apresentaram uma dose mediana de uso atual de 400 mg, variando de zero (uma paciente em que o uso foi suspenso menos de 90 dias antes da avaliação) a 800 mg, dose por quilograma de peso mediana de 6,3 mg/kg (3,5 a 15,3 mg/kg), tempo mediano de uso de 844 dias (50 a 2122 dias), com dose acumulada mediana de 341 g (20 a 947 g). O uso prévio de hidroxiuréia foi relatado em 100 pacientes (96%), uso atual em um e uso prévio de interferon em 79 (76%). Sete pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea no passado. Em relação à resposta ao tratamento, 97% dos pacientes estavam em remissão hematológica, 80% apresentaram resposta citogenética maior e 63% resposta citogenética completa. Em 95 pacientes havia registro em prontuário da realização do PCR *real time* para avaliação da resposta molecular: 19% apresentaram resposta completa e 32% resposta maior.

Na tabela 4, estão resumidas as características clínicas dos pacientes estudados. O grupo imatinibe incluiu pacientes mais jovens (média 48 versus 54 anos), porém os grupos foram semelhantes em relação à distribuição por gênero e fatores de risco cardiovascular, exceto hipertensão arterial sistêmica, mais freqüente no grupo controle (26 versus 46 por cento). Os sinais e sintomas cardiovasculares também foram semelhantes entre os grupos, com exceção da prevalência de edema (26 versus onze por cento para edema de membros inferiores observado ao exame clínico), mais comum no grupo imatinibe.

**Tabela 4 - Características clínicas de casos e controles**

	Controle (n=57)	Imatinibe (n=103)	p
Idade, anos	54 ± 16	48 ± 15	<b>0,025</b>
Sexo masculino, n (%)	28 (49)	48 (47)	0,76
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	26 (46)	27 (26)	<b>0,002</b>
Diabetes, n (%)	1 (2)	8 (8)	0,16
Obesidade, n (%)	7 (13)	15 (15)	0,81
Dislipidemia, n (%)	9 (16)	16 (16)	0,18
Tabagismo, n (%)	3 (5)	4 (4)	0,70
Etilismo, n (%)	4 (7)	10 (10)	0,77
História familiar de DAC, n (%)	11 (19)	11 (11)	0,15
Dispneia, n (%)	22 (39)	35 (34)	0,61
Edema (relato), n (%)	14 (25)	59 (57)	<b>&lt;0,001</b>
Síncope, n (%)	3 (5)	13 (13)	0,17
Peso (kg)	67,0 ± 14,2	69,3 ± 14,4	0,33
Frequência cardíaca (bpm)	73 ± 11	74 ± 12	0,41
PA sistólica, mmHg*	130 ± 16	124 ± 17	<b>0,027</b>
PA diastólica, mmHg*	85 ± 12	80 ± 12	<b>0,014</b>
Edema (observado ao exame), n (%)	6 (11)	26 (26)	<b>0,025</b>
B3, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
B4, n (%)	12 (21)	15 (15)	0,38
Clearance de creatinina calculado (ml/min) *	83 ± 34	89 ± 29	0,29

DAC: doença arterial coronariana. PA: pressão arterial. B3: terceira bulha. B4: quarta bulha. Valores expressos como mediana ± intervalo interquartil ou número absoluto e proporções, exceto idade, expressa como média ± desvio-padrão. Algumas variáveis \* foram ajustadas para idade.

## 4.2 Propedêutica

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a medidas eletrocardiográficas (frequência cardíaca, intervalo QT, complexo QRS), exceto o intervalo PR, mais curto no grupo imatinibe, porém dentro do valor de referência, portanto

desprovido de significado clínico. Não houve diferença em relação à presença de alterações eletrocardiográficas (Tabela 5) ou classificação do ECG com normal, alterações mínimas ou alterado (Tabela 6).

**Tabela 5 - Alterações eletrocardiográficas em casos e controles**

	Controle (n=53)	Imatinibe (n=98)	p
Frequência cardíaca (bpm)	71 ± 15	70 ± 15	0,85
Duração do QRS (ms)	83 ± 11	83 ± 11	0,84
QTc (ms)	408 ± 28	410 ± 29	0,68
QT longo	6 (11)	9 (9)	0,78
Intervalo PR (ms)	157 ± 22	148 ± 23	<b>0,003</b>
Intervalo PR curto	0 (0)	1 (1)	1,00
Presença de extra-sístoles ventriculares, n (%)	1 (2)	4 (4)	0,66
Fibrilação atrial ou flutter, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA
Bloqueio AV de primeiro grau, n (%)	2 (4)	2 (2)	0,61
Bloqueio intraventricular, n (%)	5 (9)	6 (6)	0,52
BRD, n (%)	1 (2)	4 (4)	0,66
BRE, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA
HBAE, n (%)	3 (6)	1 (1)	0,12
HBPE, n (%)	0 (0)	3 (3)	0,55
Sobrecarga de VE provável, n (%)	1 (2)	4 (4)	0,66
Inatividade elétrica, n (%)	1 (2)	1 (1)	1,00
Alterações primárias da repolarização, n (%)	10 (19)	8 (8)	0,07

ECG: eletrocardiograma. QTc: intervalo QT corrigido. AV: atrioventricular. BRD: bloqueio de ramo direito. BRE: bloqueio de ramo esquerdo. HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo. HBPE: hemibloqueio posterior esquerdo. VE: ventrículo esquerdo. NA: não foi possível avaliar. Valores expressos como mediana ± intervalo interquartil ou números absolutos e proporções.

**Tabela 6 - Classificação dos eletrocardiogramas em casos e controles**

	Controle (n=53)	Imatinibe (n=98)	p
ECG normal, n (%)	34 (64)	72 (74)	
Alterações mínimas, n (%)	12 (23)	16 (16)	0,49
ECG alterado, n (%)	7 (13)	10 (10)	

Valores expressos como números absolutos e proporções.

Os grupos foram semelhantes em relação à análise ecocardiográfica da função sistólica e diastólica, assim como em relação aos níveis de BNP (Tabela 7). Não houve nenhum paciente no grupo controle com alteração da fração de ejeção ou BNP. No grupo imatinibe, quatro pacientes apresentaram dosagem de BNP acima do valor de referência, sendo que um deles apresentou também fração de ejeção reduzida (Tabela 8). O número reduzido de pacientes com BNP alterado impossibilitou a correlação estatística com variáveis como dose atual, dose acumulada e tempo de uso da medicação. É possível observar que três pacientes eram idosos, com idade maior ou igual a 70 anos, todos apresentavam edema ao exame físico, três apresentavam aumento de átrio esquerdo e dois aumento do tempo de desaceleração com redução da relação E/A e relação E/E' septal acima do valor de referência, compatível com disfunção diastólica ventricular esquerda.(93-95) O clearance de creatinina, estimado segundo a fórmula de Cockcroft-Gault (96, 97), estava alterado em três pacientes.

O paciente que apresentou redução da fração de ejeção é relativamente jovem (48 anos), não tem história de uso prévio de interferon e o único fator de risco cardiovascular observado foi obesidade (IMC 31,5), sendo que, após instituição do tratamento para insuficiência cardíaca, incluindo terapia diurética, houve redução significativa do peso, com IMC menor que 30. Encontra-se em classe funcional II, segundo critérios NYHA.(51)

**Tabela 7 - Medidas ecocardiográficas e níveis de BNP em casos e controles**

	Controle (n=57)	Imatinibe (n=103)	p
FE VE (%) *	69 (64-73)	68 (65-74)	0,67
FE VE < 50%	0 (0)	1 (1)	1,00
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	48 (44-53)	50 (46-53)	0,15
VE diastólico aumentado	2 (4)	9 (9)	0,33
AE (mm) *	36 (34-39)	36 (33-39)	0,93
VD (mm) *	18 (15-22)	17 (14-21)	0,49
DT (ms) *	226 (201-274)	224 (195-251)	0,18
Relação E/A	1,0 (0,7-1,2)	1,3 (1,0-1,6)	<b>0,0004</b>
Relação E/E', septal *	7,4 (5,9-10,2)	7,1 (5,9-8,8)	0,34
BNP (pg/mL) *	13 (8-27)	11 (7-22)	0,20
BNP acima de 100 pg/ml, n (%)	0 (0)	4 (4)	0,30

FE VE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. VD: ventrículo direito. DT; tempo de desaceleração mitral. BNP: peptídeo natriurético tipo B. Valores expressos como mediana (Q1-Q3) ou números absolutos e proporções. Valores de referência: diâmetro diastólico final do VE:  $\leq 55$  mm; AE:  $\leq 39$  mm; VD:  $\leq 28$ mm (98); DT:  $>150$  a  $220$  ms; relação E/A:  $>1,0$ ; relação E/E':  $<8,0$  (95); BNP:  $\leq 100$ pg/mL. Foi considerado VE diastólico aumentado quando acima do valor de referência. Algumas variáveis \* foram ajustadas para idade.



**Tabela 8 - Características dos pacientes que apresentaram BNP alterado**

Idade (anos)	Sexo	Dose imatinibe (mg)	Dose acumulada (g)	Dose/peso (mg/kg)	Tempo de uso imatinibe (dias)	Uso prévio de interferon	Fração de ejeção do VE (%)	Diâmetro diastólico final do VE (mm)	DT (ms)	E/A	E/E'S	AE (mm)	BNP (pg/mL)
74	F	400	294,4	7,4	811	-	70	50	200	1,3	12,6	41	213
71	F	600	459,8	10,5	953	-	51	55	287	0,9	12,1	44	109
70	M	600	959,7	8,2	1631	+	65	55	344	0,7	18,7	40	153
48	M	600	160,8	6,0	272	-	38	64	NA	NA	NA	44	190

F: feminino; M: masculino; VE: ventrículo esquerdo; DT: Tempo de desaceleração (valor de referência: >150-220 ms); E/A: relação E/A (valor de referência: >1,0); E/E'S: relação E/E' septal (valor de referência: <8,0); AE: átrio esquerdo (valor de referência: ≤ 40mm); BNP: peptídeo natriurético tipo B (valor de referência: ≤100pg/dL). Valor de referência do diâmetro diastólico final do VE: ≤ 55 mm. No último paciente, não foi possível calcular DT, relação E/A e relação E/E' septal devido à taquicardia.

Idade (anos)	Sexo	BNP (pg/mL)	HAS	DM	Dislipidemia	HF DAC	HF MS	Tabagismo	Etilismo	Obesidade	Clearance creatinina calculado (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
74	F	213	+	-	-	-	-	-	-	-	28
71	F	109	+	-	-	-	+	Progresso	-	-	27
70	M	153	-	-	Hipertrigliceridemia	-	-	-	-	-	54
48	M	190	-	-	-	-	-	-	-	+	126

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; HF DAC: história familiar de doença arterial coronariana (definida como história de eventos coronarianos em parentes de primeiro grau do sexo masculino com idade menor ou igual a 45 anos e do sexo feminino menor ou igual a 55 anos). (99)

**Tabela 8 - Características dos pacientes que apresentaram BNP alterado (continuação)**

Idade (anos)	Sexo	BNP (pg/mL)	Dispnéia	Síncope	Palpitações	Edema	Ictus desviado	B3	B4
74	F	213	-	-	-	2+/4+	-	-	+
71	F	109	-	-	+	+/4+	-	-	+
70	M	153	+	-	-	2+/4+	-	-	-
48	M	190	+	-	+	2+/4+	NP	-	-

NP: Ictus não palpável ao exame clínico

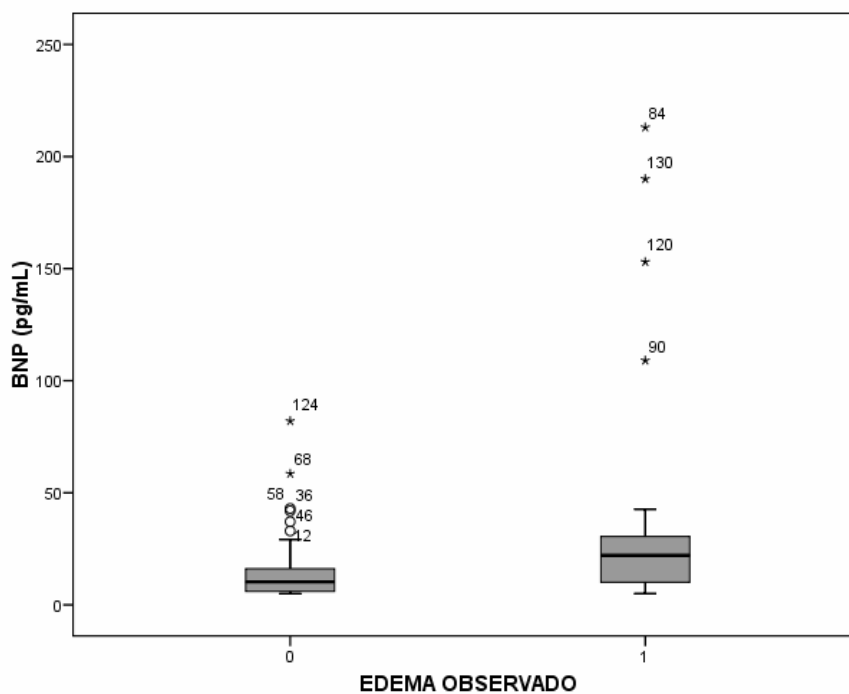
Analisando os pacientes em uso de imatinibe com edema ao exame físico (Tabela 9), foi observado que a mediana dos níveis de BNP foi maior que em pacientes sem edema e tal diferença foi estatisticamente significativa (Figura 5). Houve diferença entre os grupos em relação a alterações eletrocardiográficas: alterações primárias de repolarização e presença de QT longo, além de diferença em relação à classificação do ECG, sendo que no grupo com edema o número de pacientes com alterações mínimas ou ECG alterado foi maior. Não houve diferença em relação à fração de ejeção, diâmetro diastólico final ou DT, porém os pacientes com edema apresentaram menor relação E/A, com mais de 25 por cento dos pacientes com relação E/A diminuída, e maior tamanho de átrio esquerdo, com 25 por cento com átrio esquerdo acima do valor de referência. Essas alterações podem estar relacionadas à disfunção diastólica ventricular esquerda.(100) Os pacientes com edema apresentaram também maior relação E/E' septal, porém com valores abaixo dos níveis correlacionados a aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (acima de 12).(77)

**Tabela 9 - Medidas ecocardiográficas, alterações eletrocardiográficas e dosagem de BNP em pacientes do grupo imatinibe com e sem edema ao exame físico**

	Edema ausente (n=77)	Edema presente (n=26)	p
Idade (anos)	46 (34-55)	54 (43-70)	<b>0,014</b>
FE VE (%) *	68 (64-73)	70 (66-75)	0,48
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	49 (46-53)	50 (48-53)	0,13
VE diastólico aumentado	7 (9)	2 (8)	1,00
AE (mm) *	36 (33-38)	38 (35-40)	<b>0,009</b>
DT (ms) *	223 (193-243)	249 (200-263)	0,10
Relação E/A	1,4 (1,1-1,7)	1,1 (0,8-1,4)	<b>0,001</b>
Relação E/E', septal *	7,1 (5,8-8,6)	8,3 (6,4-10,3)	<b>0,044</b>
Alterações primárias da repolarização, n (%)**	2 (3)	6 (23)	<b>0,004</b>
Intervalo QT longo, n (%)**	3 (4)	6 (23)	<b>0,010</b>
ECG com alterações mínimas ou alterado**	13 (18)	13 (50)	<b>0,004</b>
BNP (pg/mL) *	10 (6-16)	22 (10-33)	<b>0,002</b>
BNP acima de 100 pg/ml, n (%)	0 (0)	4 (15)	<b>0,004</b>

FE VE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. DT: tempo de desaceleração mitral. ECG: eletrocardiograma. BNP: peptídeo natriurético tipo B. Valores expressos como mediana (Q1-Q3) ou números absolutos e proporções. Algumas variáveis \* foram ajustadas para idade.

\*\*No grupo de pacientes em uso de imatinibe sem edema ao exame físico apenas 72 pacientes realizaram eletrocardiograma (n=72).



**Figura 5 – Níveis de BNP em pacientes com e sem edema observado ao exame físico**

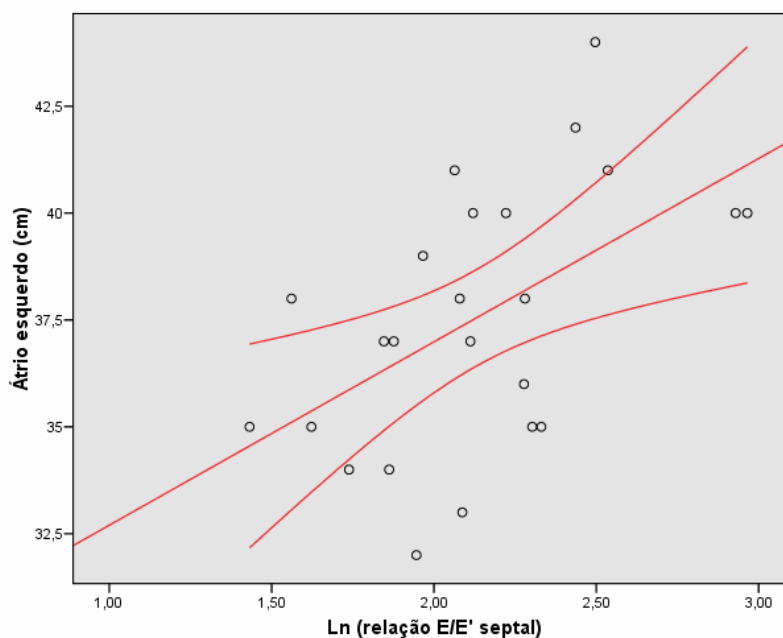
0: ausência de edema ao exame físico. 1: edema observado ao exame físico.

Ao analisar a correlação entre tamanho de átrio esquerdo, relação E/A, relação E/E' septal, DT e dosagem de BNP em pacientes com edema, foi observada uma correlação significativa e moderada entre tamanho de átrio esquerdo e relação E/E' septal (Figura 6), boa estimativa das pressões de enchimento ventricular esquerda (77), além de correlação significativa e moderada entre tamanho de átrio esquerdo e dosagem de BNP (Tabela 10).

**Tabela 10 - Coeficiente de correlação de Spearman entre tamanho de átrio esquerdo, variáveis de análise da função diastólica e dosagem de BNP em pacientes em uso de imatinibe com edema ao exame físico**

	E/A	DT	E/E' septal	BNP
Coeficiente de correlação	-0,332	0,359	<b>0,547</b>	<b>0,536</b>
Valor p	0,113	0,092	<b>0,006</b>	<b>0,006</b>

AE: átrio esquerdo (mm). E/A: Relação E/A. DT: tempo de desaceleração (ms). E/E' septal: relação E/E' septal. BNP: peptídeo natriurético tipo B (pg/mL).



**Figura 6 – Diagrama de dispersão entre tamanho de átrio esquerdo e logaritmo da relação E/E' septal em pacientes em uso de imatinibe com edema ao exame físico**

Coeficiente de determinação ( $r^2$ ) = 0,284

Em uma paciente foi possível observar ao ecodopplercardiograma achados incidentais: alteração da valva mitral compatível com endocardite prévia, o que justifica profilaxia para endocardite em procedimentos de risco aumentado. Ela recebeu as orientações necessárias.

## 5 DISCUSSÃO

O imatinibe revolucionou o tratamento da LMC. Sua liberação pelo FDA é relativamente recente (aprovação acelerada em maio de 2001, regular em dezembro de 2003). O estudo IRIS, que acompanhou o maior número de pacientes em uso de imatinibe em diferentes centros, é um estudo de fase III, sendo os últimos resultados publicados relativos ao seguimento de cinco anos. O uso de drogas aprovadas em estudos clínicos em situação menos controlada pode demonstrar efeitos adversos não reconhecidos.(101) Tendo em vista que as evidências disponíveis até o momento são de que a droga deve ser usada indefinidamente (1, 7), relatos de casos de toxicidade são muito importantes e servem como um alerta para novos estudos. A possibilidade de cardiotoxicidade ao imatinibe, efeito adverso grave, relacionado à grande morbidade e mortalidade, ainda é assunto controverso.

O presente estudo avaliou a cardiotoxicidade usando métodos sensíveis e não invasivos, que possibilitam o diagnóstico da insuficiência cardíaca em fase assintomática, importante por suas implicações prognósticas.(51) Em uma amostra de pacientes em uso de imatinibe em situação não controlada os níveis medianos de BNP, as variáveis eletrocardiográficas e os índices ecocardiográficos de análise das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo foram semelhantes aos valores encontrados em pacientes que não estavam em uso da droga. Embora quatro pacientes tratados com imatinibe tenham apresentado níveis elevados de BNP, apenas um deles apresentou redução da fração de ejeção ao ecodopplercardiograma. Os pacientes com BNP alterado apresentaram aumento de átrio esquerdo e em dois foi observado aumento do tempo de desaceleração, redução da relação E/A e aumento da relação E/E' septal, alterações relacionadas à disfunção diastólica.(77, 102)

Além disso, foi observado que pacientes com edema ao exame físico apresentaram níveis mais elevados de BNP, porém dentro do valor de referência, além de maior frequência de alterações ao eletrocardiograma, maior tamanho de átrio esquerdo (25 por cento dos pacientes apresentaram tamanho de átrio esquerdo acima do valor de referência), com correlação moderada entre tamanho de átrio esquerdo e relação E/E' septal, e menor relação E/A (mais de 25 por cento dos pacientes apresentaram relação diminuída). Essas alterações podem estar relacionadas à disfunção diastólica leve a moderada.(102)

Dessa forma, este estudo mostrou que não há deterioração sistemática da função ventricular esquerda, confirmando achados de outros autores.(62-64, 66) Sua originalidade reside no fato de ter sido delineado especificamente para avaliar a ocorrência de disfunção ventricular, sendo que todos os pacientes foram submetidos à propedêutica, que incluiu dosagem de BNP e ecodopplercardiograma, métodos sensíveis para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Assim, diferiu dos estudos de Verweij e colaboradores (62), Atallah e colaboradores (63) e Breccia e colaboradores (64), estudos com delineamento retrospectivo em que não foi realizada avaliação cardiológica de rotina em todos os pacientes. Foram baseados em bancos de dados: efeitos adversos relatados pelos pacientes e classificados pelo examinador como possivelmente com origem cardíaca. O critério utilizado para associar as manifestações à possível origem cardíaca não foi claro (61), pois a incidência dessas manifestações foi surpreendentemente baixa (um a 1,8%), considerando que edema e dispnéia, sinal e sintoma de insuficiência cardíaca, foram muito frequentes em ensaios clínicos em pacientes que usavam imatinibe (63 a 66% e 12 a 16%, respectivamente). O estudo de Atallah e colaboradores incluiu apenas indivíduos com toxicidade grau III e IV.(63) Dessa forma, a real incidência de disfunção ventricular possivelmente foi subestimada nesses estudos e eles não possibilitaram a detecção de insuficiência cardíaca assintomática. Segundo Rosti e colaboradores, “forneceram apenas uma estimativa dos óbitos com causa cardíaca e efeitos adversos cardíacos graves” (ROSTI et al., 2007, p. 15, tradução nossa). Da mesma forma, no estudo IRIS (7) foi observada uma incidência de um por cento de insuficiência cardíaca, porém ele também não incluiu avaliação prospectiva da função ventricular e não incluiu como desfecho clínico predefinido a ocorrência de eventos cardíacos.(7, 65)

O estudo de Perik e colaboradores (66) foi especificamente delineado para detectar disfunção cardíaca associada ao imatinibe. Acompanhou prospectivamente pacientes com GIST em uso da medicação e dosou o fragmento N-terminal do pró-BNP, método sensível para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, com desempenho semelhante ao BNP.(82) Entretanto, incluiu amostra pequena (55 pacientes), apresentou tempo de seguimento curto (três meses) e não usou medidas objetivas da função ventricular. Nosso estudo incluiu medidas objetivas da avaliação da função ventricular, avaliou amostra maior de pacientes e apresentou tempo mediano de uso de imatinibe de 28 meses. Mostrou que mesmo em pacientes em uso de imatinibe em longo prazo o desenvolvimento sistemático de cardiotoxicidade à droga não foi observada.



Entretanto, casos de elevação do BNP e alteração da fração de ejeção sugerem que casos isolados de toxicidade podem ocorrer. O estudo de Kerkelä e colaboradores (50) apresentou importante falha metodológica, pois não relatou o universo de pacientes avaliados, entre os quais dez apresentaram disfunção ventricular. Porém, esses achados, aliados às evidências de miocardiopatia tóxica observadas à microscopia eletrônica, sugerem que a cardiotoxicidade ao imatinibe é fato, possivelmente não detectada em outros estudos por se tratar de evento raro e ainda subestimado devido aos fatores já relatados. A observação da ocorrência de cardiotoxicidade com o tratamento com outros inibidores tirosina-quinases corroboram nossa hipótese. Recentemente, Chu e colaboradores (103) descreveram toxicidade cardíaca em pacientes em tratamento com sunitinibe, inibidor de receptores do fator de crescimento do endotélio vascular, tirosina-quinase-3 similar a *fms (FMS-like)*, receptor do fator-1 estimulador de colônia (CSF-1R), receptor RET (produto de proto-oncogene RET) e, da mesma forma que o imatinibe, também inibe receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e *c-kit* (receptor do fator de crescimento de células germinativas). Entre os 75 pacientes avaliados, vinte por cento apresentaram redução da fração de ejeção a níveis abaixo do normal (acima de 50%), oito por cento desenvolveram insuficiência cardíaca classe III e IV segundo classificação NYHA, onze por cento desenvolveram eventos adversos cardíacos (desfecho combinado insuficiência cardíaca sintomática, infarto e morte por causa cardíaca) e dezoito por cento apresentaram elevação da troponina acima dos valores de referência. Dois pacientes e ratos tratados com a droga foram submetidos à biópsia miocárdica. À microscopia eletrônica, foram observadas alterações semelhantes às observadas por Kerkelä e colaboradores, com alterações mitocondriais e de membrana, liberação de citocromo-c no citossol e indução de morte celular.(50, 103) O desenvolvimento de insuficiência cardíaca também é descrito com o uso de dasatinib, inibidor das tirosina-quinases BCR-ABL, *c-kit*, PDGFR, EphA2 e tirosina-quinases da família Src, com incidência de quatro por cento em pacientes incluídos em estudos de fase I e II, com tempo mediano de acompanhamento de seis meses. (104)

A ocorrência de toxicidades inesperadas com o uso de inibidores de tirosina-quinases, incluindo cardiotoxicidade, pode estar relacionada à inibição de variantes normais de tirosina-quinases em células não cancerosas, sendo essas tirosina-quinases o alvo para determinado tumor ou não envolvidas na tumorigênese (alvos “*bystander*”), ou ainda interrupção de vias de transdução de sinais. (65, 103) Aparentemente a cardiotoxicidade não é efeito de classe, pois é

incomum com alguns inibidores de tirosina-quinases, como aqueles que inibem o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, também conhecido com ERBB1).(65)

A fisiopatologia da provável cardiotoxicidade ao imatinibe ainda não foi esclarecida. Sabe-se que os cardiomiócitos são células contráteis, com demanda de ATP extremamente elevada. Consequentemente, são susceptíveis a agentes que perturbam a função mitocondrial e alterações na geração de energia. Dessa forma, a disfunção mitocondrial parece ter papel central, mas o mecanismo da cardiotoxicidade parece ser resultado da indução de resposta de estresse do retículo endoplasmático pela droga.(65) No estudo de Kerkelä e colaboradores, uma quinase com papel desconhecido na manutenção da integridade do cardiomiócito foi identificada como alvo-chave responsável pela toxicidade: em experimento com mutante ABL resistente ao imatinibe, foi observado que a inibição da ABL é o mecanismo mais provável, que desencadearia todo o processo. Os autores sugeriram que a ABL pode ter uma função na sobrevivência dos cardiomiócitos.(50) Segundo Force e colaboradores, a ABL (localizada na membrana plasmática ou no retículo endoplasmático) aparentemente mantém a homeostase do retículo endoplasmático por mecanismos ainda desconhecidos. Eles sugeriram que o imatinibe, ao induzir a resposta de estresse do retículo endoplasmático, levaria à ativação de duas vias de sinalização, a via da quinase semelhante à PKR (proteína quinase dependente de RNA) do retículo endoplasmático (PERK) e a via da proteína treonina quinase endoribonuclease (IRE1), além da superexpressão da proteína quinase C, uma quinase com efeitos pró-apoptóticos em cardiomiócitos. Como consequência do estresse sustentado do retículo endoplasmático, a IRE1 ativaria quinases Jun N-terminais (JUNKs), levando a fosforilação da proteína 14-3-3 e liberação da proteína X associada a BCL2 (BAX) seguida de despolarização mitocondrial, depleção de ATP, liberação do citocromo c e achados de morte celular necrótica e apoptótica.(65)

O motivo da ocorrência de disfunção cardíaca relacionada ao imatinibe em determinados pacientes e em outros não ainda é uma questão a ser respondida. Os eventos cardíacos relacionados ao imatinibe foram observados com maior frequência em pacientes idosos, com condições predisponentes (62-64) Outros autores levantaram a hipótese de algum fator genético associado, que aumentaria a susceptibilidade à droga. (65)

A baixa frequência de disfunção cardíaca observada em pacientes em uso de imatinibe contrasta com o observado em ratos no experimento de Kerkelä e colaboradores (50), em que a alteração da função contrátil foi sistemática. Existem duas possíveis explicações para

esse achado: diferenças espécie-específicas na sinalização ABL e efeitos de modificadores genéticos na resposta do cardiomiócito ao imatinibe em ratos geneticamente uniformes, comparados a pacientes, geneticamente heterogêneos.(65) A última explicação corrobora a hipótese de que algum fator genético estaria envolvido no aumento da susceptibilidade ao efeito cardiotoxíco do imatinibe.

A avaliação da toxicidade em pacientes previamente cardiopatas é muito importante. Esses pacientes geralmente são excluídos dos ensaios clínicos, porém deve ser lembrado que a idade mediana de diagnóstico da LMC é de 65 anos, faixa etária com alta prevalência de doenças cardiovasculares. O estudo de Perik e colaboradores (66) incluiu dois pacientes com insuficiência cardíaca prévia, sendo que um deles apresentou elevação importante da dosagem do NT pró-BNP após início do imatinibe (2.384 a 4.014 ng/L após três meses). Não há relato de deterioração funcional ou melhora após instituição do tratamento adequado. O segundo paciente apresentou redução dos níveis de NT pró-BNP após instituição do tratamento da insuficiência cardíaca (19.229 a 437ng/L). (66)

Park e colaboradores sugeriram que a dosagem de BNP pode ser usada como rastreamento do desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes em uso de imatinibe e deveria ser usada para monitorização dos pacientes, principalmente aqueles com outros fatores de risco. (105) Nosso estudo confirmou essa afirmativa, pois foram observadas quatro dosagens alteradas. O número reduzido de pacientes impediu a correlação com outras variáveis, porém foi observado que um desses pacientes também apresentava redução da fração de ejeção ventricular esquerda e nos outros pacientes aparentemente o aumento do BNP estava relacionado à disfunção diastólica. É importante ressaltar que três dos quatro pacientes com BNP alterado apresentavam redução do clearance de creatinina. É descrito que pacientes com alteração de função renal, com clearance menor que  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , frequentemente apresentam concentrações de BNP elevadas, e que tal alteração pode estar relacionada à expansão de volume conseqüente a insuficiência renal ou hipertrofia ventricular esquerda (90, 106, 107), o que não descarta o uso do BNP como rastreamento de disfunção ventricular nesse grupo de pacientes.

Este estudo mostrou também que apesar de edema ser uma complicação freqüente em pacientes em uso de imatinibe, não pode ser atribuído à disfunção sistólica ventricular, mas pode ser um alerta ao desenvolvimento de disfunção diastólica. Em pacientes em uso de imatinibe com

edema ao exame físico, foram observados níveis mais elevados de BNP, maior tamanho de átrio esquerdo e menor relação E/A. Além disso, foi observada correlação significativa e moderada entre tamanho de átrio esquerdo e dosagem de BNP e entre tamanho de átrio esquerdo e relação E/E' septal. A relação E/E' septal tem relação significativa com a pressão capilar pulmonar em cunha, portanto é um bom índice para estimar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. (77, 108) Dessa forma, as alterações observadas poderiam ser explicadas pela maior frequência de disfunção diastólica nos pacientes em uso de imatinibe que apresentam edema. O relaxamento miocárdico diastólico é um processo ativo, com gasto de energia. (108) A redução do conteúdo de ATP celular, observado no estudo de Kerkelä e colaboradores (50), poderia estar envolvida no desenvolvimento da disfunção diastólica.

A reversibilidade da disfunção ventricular associada ao uso de imatinibe ainda é desconhecida. Relatos de casos indicam que possa ser possível, pelo menos em alguns pacientes. (62, 65) Dessa forma, a detecção precoce da disfunção ventricular e instituição do tratamento adequado podem ser fundamentais na prevenção da progressão da injúria reversível ao cardiomiócito a perda celular irreversível.(65) Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de outros sintomas de disfunção ventricular e, possivelmente, submetidos a dosagem de BNP. O uso frequente de diuréticos nesse grupo de pacientes pode mascarar sintomas de disfunção ventricular, retardando o diagnóstico (61), sendo interessante o rastreamento com exame não invasivo, que possibilite o diagnóstico e o tratamento adequado ainda em fase assintomática. A dosagem de BNP é bom exame nesse sentido, porém o custo ainda é um problema, o que dificulta sua implantação na prática clínica.

É importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações. O delineamento transversal impossibilita estabelecer uma relação causal entre o uso de imatinibe e redução da fração de ejeção ou elevação dos níveis de BNP. O tamanho da amostra não foi calculado para reconhecer um efeito raro (foi usada uma frequência esperada de redução da fração de ejeção de 20% entre casos e 2,5% entre controles). Os pacientes em uso de imatinibe foram comparados a pacientes do mesmo grupo de doenças que não estavam em uso da droga. Como o imatinibe é considerado tratamento de primeira linha para LMC, o grupo controle consistia predominantemente de pacientes com outras doenças mieloproliferativas, que eram mais velhos e com maior frequência de hipertensão arterial sistêmica. Embora variáveis de análise da função ventricular tenham sido ajustadas para idade para tentar atenuar tal diferença entre os grupos, um

viés não pôde ser eliminado, pois é esperado que a frequência de deterioração da função ventricular esquerda seja maior em pacientes mais velhos com níveis pressóricos mais elevados. Além disso, o estudo não foi designado a avaliar o efeito do imatinibe em pacientes com cardiopatia prévia, uma questão muito importante que deve ser avaliada em estudos clínicos.

Tendo em vista a gravidade da reação adversa e o uso cada vez mais freqüente de inibidores de tirosina-quinases, é fundamental que sejam realizados mais estudos. A magnitude clínica do problema ainda não está clara. A única maneira de avaliar de forma mais ampla a cardiotoxicidade ao imatinibe, incluindo disfunção ventricular assintomática, é através da avaliação prospectiva da função ventricular, com seguimento em longo prazo de pacientes de diferentes grupos etários, que apresentem outras comorbidades e fatores de risco para doença cardiovascular (não apenas indivíduos saudáveis) e realização de exames sensíveis, com medidas objetivas de avaliação das funções sistólica e diastólica ventricular. Além disso, são necessários mais estudos para elucidar o real mecanismo da cardiotoxicidade.

## 6 CONCLUSÃO

- Métodos sensíveis para avaliação da função ventricular foram utilizados e não demonstraram diferença entre pacientes em uso ou não de imatinibe, o que indica ausência de deterioração sistemática da função ventricular esquerda, mesmo em pacientes em uso prolongado da medicação.
- Quatro pacientes em uso de imatinibe apresentaram níveis elevados de BNP, sendo que em um deles havia também redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que sugere a possibilidade de casos isolados de cardiotoxicidade.

## REFERÊNCIAS

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. Jul 2007; 370(9584):342-50.
2. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. Fev 2002;346(9):683-93.
3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Abr 1999;340(17):1330-40.
4. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Jul 1999;341(3):164-72.
5. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. Jul 2000;110(1):2-11.
6. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. Jul 2007;357(3):258-65.
7. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Dez 2006;355(23):2408-17.
8. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. Abr 2005;105(7):2640-53.
9. Kurzrock R, Bueso-Ramos CE, Kantarjian H, Freireich E, Tucker SL, Siciliano M, et al. BCR rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol*. Jun 2001; 19(11):2915-26.
10. Kurzrock R, Kantarjian HM, Shtalrid M, Gutterman JU, Talpaz M. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia without breakpoint cluster region rearrangement: a chronic myeloid leukemia with a distinct clinical course. *Blood*. Jan 1990; 75(2):445-52.
11. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. Nov 2007;8(11):1018-29.
12. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:132-52.

13. O'Brien S, Berman E, Bhalla K, Copelan EA, Devetten MP, Emanuel PD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines: Chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. Mai 2007;5(5):474-96.
14. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *Oncologist*. 2004;9(3):259-70.
15. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate--the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Mar 2003;348(11):1048-50.
16. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. *Clin Cancer Res*. Jan 2005;11(1):12-9.
17. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. Mai 2003;101(10):3794-800.
18. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. Out 2002;100(7):2292-302.
19. Deininger MW. Management of early stage disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:174-82.
20. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. Out 2003;349(15):1451-64.
21. Schiffer C. BCR-ABL Tyrosine Kinase inhibitors for Chronic Myelogenous Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):258-65.
22. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. Out 2007;110(8):2828-37.
23. Pasquini R. Leucemia Mielóide Crônica. Variantes da Leucemia Mielóide Crônica. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R *Hematologia - Fundamentos e Prática*. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 539-50.
24. Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol*. Set 2000;110(3):573-6.



25. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Manag Care Pharm. Out* 2007;13(8 Suppl A):8-12.
26. Goldman JM, Apperley JF, Jones L, Marcus R, Goolden AW, Batchelor R, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* Jan 1986; 314(4):202-7.
27. Biggs JC, Szer J, Crilley P, Atkinson K, Downs K, Dodds A, et al. Treatment of chronic myeloid leukemia with allogeneic bone marrow transplantation after preparation with BuCy2. *Blood.* Set 1992;80(5):1352-7.
28. McGlave P. Bone marrow transplants in chronic myelogenous leukemia: an overview of determinants of survival. *Semin Hematol.* Jul 1990;27(3 Suppl 4):23-30.
29. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* Set 2004;104(6):1898-906.
30. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* Nov 2000;96(10):3343-56.
31. Dobbin JdA, Gadelha MIP. Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2002;48(3):429-38.
32. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* Fev 2002;346(9):645-52.
33. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* Set 2006;108(6):1809-20.
34. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, Rossi P, Pecori-Giraldi F, Mariani L, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib. *Lancet.* Jun 2003; 361(9373):1954-6.
35. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* Mai 2006; 354(19):2006-13.
36. Loong HH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J.* Fev 2007;13(1):61-5.

37. Blay JY, Cesne L. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2007;18(Supplemento 2):i27-i9.
38. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. Jan 2001;438(1):1-12.
39. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol*. Set 2006;17 Suppl 10:x280-6.
40. de Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res*. 2003;9(1):13-9.
41. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. Jan 1998; 279(5350):577-80.
42. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. Abr 2001;344(14):1052-6.
43. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. Jan 1999; 23(1):82-7.
44. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg*. 2003; 92(3):195-9.
45. Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci*. Abr 2003;94(4):315-20.
46. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Abr 2001;344(14):1031-7.
47. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. Set 2004;364(9440):1127-34.

48. Imatinib para o tratamento dos tumores gastrointestinais. Centro Cochrane do Brasil, São Paulo, 48p 2005. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/imatinibe\\_para\\_tumores\\_gastrointestinais\\_txt.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/imatinibe_para_tumores_gastrointestinais_txt.pdf)> . Acesso em 03/01/2008.
49. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. Mar 2007;25(9):1107-13.
50. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. Ago 2006;12(8):908-16.
51. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. Set 2005;112(12):e154-235.
52. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. Set 1992;327(10):685-91.
53. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. Ago 1991;325(5):293-302.
54. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, et al. Veterans Administration Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure: influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation*. Mai 1987;75(5 Pt 2):IV49-54.
55. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. Jun 1987;316(23):1429-35.
56. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. Mai 2002;8(5):935-42.

57. Atallah E, Kantarjian H, Cortes J. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med.* Jan 2007;13(1):14.
58. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Franceschino A, Piazza R, Corneo G, Pogliani E. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med.* Jan 2007;13(1):13-4.
59. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med.* Jan 2007;13(1):13.
60. Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med.* Jan 2007;13(1):15.
61. Force T. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nature Medicine.* 2007;13(1):15-6.
62. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer.* Abr 2007;43(6):974-8.
63. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood.* Ago 2007;110(4):1233-7.
64. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. *Leuk Res.* Set 2007. *In press*
65. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* Mai 2007;7(5):332-44.
66. Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol.* Out 2007. *In press*
67. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* Nov 2007;116(19):2216-33.
68. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.

69. Rigler SK. Alcoholism in the elderly. *Am Fam Physician*. Mar 2000;61(6):1710-6.
70. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. Dez 2006; 355(23):2452-66.
71. Portaria nº 431, de 3 de outubro de 2001. Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <[www.glivec.com.br](http://www.glivec.com.br)>. Acesso em 05/01/2008.
72. Luna ABd. *Clinical Electrocardiography: A Textbook*. 2a ed. Armonk: Futura Publishing Company; 1998. 398p.
73. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 8a ed. Boston: Little Brown; 1979.
74. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. Ago 1980;62(2):212-7.
75. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. Ago 2003; 108(8):977-82.
76. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. Out 1998;32(4):865-75.
77. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1997;30(6):1527-33.
78. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Fev 2006;47(4):742-8.
79. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. Fev 2001;37(2):379-85.
80. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. Mar 2005; 330(7492):625.

81. Korenstein D, Wisnivesky JP, Wyer P, Adler R, Ponieman D, McGinn T. The utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review. *BMC Emerg Med.* 2007;7:6.
82. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* Dez 2007; 50(25):2357-68.
83. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician.* Dez 2006;74(11):1893-8.
84. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* Jan 2002;39(2):202-9.
85. *Product information* disponível em: <[www.biosite.com/products/bnp.aspx](http://www.biosite.com/products/bnp.aspx)>, 2006. Acesso em 15/11/2007.
86. Villacorta Junior H, Mesquita ET. Clinical applications of B-type natriuretic peptide assays. *Arq Bras Cardiol.* Abr 2006;86(4):251-5.
87. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* Jul 2002;347(3):161-7.
88. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* Set 2002;40(5):976-82.
89. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* Mar 2003;41(3):571-9.
90. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis.* Set 2004;44(3):420-8.
91. Cosson S. Usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* Set 2004;30(4):381-6.
92. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials.* Abr 1990;11(2):116-28.

93. Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J. Out* 1987;114(4 Pt 1):836-51.
94. Hatle L. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic function in hypertensive cardiomyopathies. *Eur Heart J. Nov* 1993;14 Suppl J:88-94.
95. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol. Jun* 1996;27(7):1753-60.
96. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med. Jun* 2006;354(23):2473-83.
97. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron. 1976*;16(1):31-41.
98. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr. Dez* 2005;18(12):1440-63.
99. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation. Ago* 2004;110(9):e82-292.
100. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol. Jan* 2005;45(1):87-92.
101. Goldim JR. Investigational new drugs and ethical review: the adequacy of clinical research phases. *Rev HCPA. 2007*;27(1):66-72.
102. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA. Jan* 2003;289(2):194-202.

103. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. Dez 2007; 370(9604):2011-9.
104. Sprycel (dasatinib) Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb, 2006. Disponível em: <[www.sprycel.com/pdf/pi.pdf](http://www.sprycel.com/pdf/pi.pdf)>. Acesso em 19/01/2008.
105. Park YH, Park HJ, Kim BS, Ha E, Jung KH, Yoon SH, et al. BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer Lett*. Nov 2006;243(1):16-22.
106. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int*. Jan 2005;67(1):278-84.
107. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc*. Nov 2001; 76(11):1111-9.
108. Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:34.



## ANEXOS

### ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG  
Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular

#### CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

1. **Pesquisador principal:** Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: 32489379.

2. **Nome do projeto de pesquisa:** EFEITOS CARDIOVASCULARES DO IMATINIBE.

3. **Justificativa:** O mesilato de imatinibe (Glivec) é um medicamento muito útil no tratamento de Leucemia Mielóide Crônica. É importante saber se essa substância tem efeitos sobre o coração.

4. **Objetivos:** Esta pesquisa pretende avaliar os efeitos do mesilato de imatinibe sobre o coração em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC), comparado a um grupo-controle de pacientes portadores de doenças mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose ou LMC que não usa mesilato de imatinibe) através do exame físico, da dosagem de substâncias no sangue, do eletrocardiograma, do ecocardiograma e da monitorização eletrocardiográfica prolongada (sistema Holter).

5. **Procedimentos:** Pacientes que fazem controle no Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG serão convidados a participar desta pesquisa, que consiste na realização dos seguintes testes:

- **Entrevista e exame físico** médico comum, durando cerca de 20 minutos;
- **Eletrocardiograma**, durando cerca de 15 minutos;
- **Dosagem de BNP e troponina** no sangue: é feita uma punção na veia do antebraço para coleta de sangue; procedimento idêntico ao necessário para qualquer outra coleta de sangue, durando menos que 10 minutos, habitualmente;
- **Ecocardiograma:** ultra-som do coração, que permite a visualização das estruturas cardíacas, demorando de 20 a 40 minutos de duração;
- **Monitorização eletrocardiográfica prolongada (sistema Holter):** registro do eletrocardiograma por 24 horas, nas quais o paciente mantém vida normal. Eletrodos (pequenas estruturas de tecido, metal e gel) são colocados colados à pele do peito, transmitindo o eletrocardiograma para um pequeno gravador, usado pelo paciente durante todo o exame. A colocação do aparelho demora cerca de 20 minutos, sendo necessário o retorno no dia seguinte para sua retirada, que demora cerca de 10 minutos.

Estes exames são testes cardíacos de rotina e não existem exames semelhantes que possam fornecer as mesmas informações. Todos os exames serão realizados, gratuitamente, no Hospital das Clínicas da UFMG. Atestados de presença serão fornecidos, para justificação junto ao trabalho ou à escola.

5. **Benefícios:** O principal benefício para o paciente é a avaliação completa do funcionamento do coração. Todos os pacientes receberão, por escrito, o resultado de seus exames. Caso seja encontrada alguma alteração, serão feitas as recomendações e os encaminhamentos necessários, dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

6. **Riscos e desconfortos:** Não existem riscos envolvidos com a realização da entrevista, do exame físico, do eletrocardiograma ou do ecocardiograma. O Holter pode, às vezes, provocar leve irritação ou vermelhidão da pele onde o eletrodo ficou encostado. A punção da veia pode provocar dor no local e, ocasionalmente, pequenos hematomas.

Caso ocorra qualquer complicação, o paciente será assistido pelos médicos responsáveis pela pesquisa, que providenciarão a melhor assistência disponível para o tratamento dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

7. **Direito de recusa:** O paciente tem todo direito de se recusar a participar desta pesquisa, sem que isto acarrete qualquer prejuízo sobre seu atendimento em qualquer setor do Hospital das Clínicas.

8. **Garantia de esclarecimento:** Em qualquer momento da pesquisa, o indivíduo tem direito de receber informações acerca da pesquisa e dos exames que serão realizados.

9. **Garantia de sigilo:** Os dados obtidos durante a pesquisa são confidenciais e não serão usados para outros fins.

10. **Ressarcimento e indenização:** Será fornecido ressarcimento pelo gasto realizado com transporte. Não se espera o aparecimento de nenhuma complicação, mas a equipe de pesquisadores e o Hospital das Clínicas se responsabilizam pelo encaminhamento do tratamento de eventuais complicações, dentro de seus serviços.

#### 11. **Contato Com Os Pesquisadores:**

Caso seja necessário, o contato poderá ser feito diretamente com o pesquisador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Telefone de contato: 32489379.

Caso venha a ter alguma dúvida quanto aos seus direitos como paciente de pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), através dos telefones 3499-4592 e 34994027. Tal comitê localiza-se no edifício da Reitoria da Universidade Federal de Minas Gerais à Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31270-90

#### **Consentimento:**

Eu, após receber informações sobre os exames que serão realizados, concordo em participar desta pesquisa.

---

Paciente:

---

Assinatura:

---

Testemunha:

---

Assinatura:

---

Pesquisador:

---

Assinatura:

---

---

## ANEXO B – PROTOCOLO CLÍNICO

### EFEITOS CARDIOVASCULARES DO IMATINIBE

#### I. IDENTIFICACAO

Nome: \_\_\_\_\_

Número na pesquisa: \_\_\_\_ Data exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Endereco: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data nasc.: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo (0. fem. 1. masc.): \_\_\_\_

SAME: \_\_\_\_\_

Nome/parentesco do contato: \_\_\_\_\_

Telefone do contato: \_\_\_\_\_

#### II. DOENCA MIELOPROLIFERATIVA: \_\_\_\_

(0. Leucemia mieloide cronica 1. Policitemia vera 2. Mielofibrose 3. Trombocitemia  
4. Indefinida)

Data da primeira consulta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Data de diagnostico: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Peso ao diagnostico: \_\_\_\_ Kg

Fase da doenca ao inicio do tratamento: \_\_\_\_ (0. cronica 1. acelerada 2. crise blastica)

#### LMC - DIAGNOSTICO:

##### Exame Fisico:

Tamanho baco (abaixo RCE): \_\_\_\_ cm

Hemograma: Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Hb (g/dL): \_\_\_\_, \_\_\_\_, plaquetas: \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup>

Leucocitos: \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup>

Bast \_\_\_\_% eos \_\_\_\_% mono \_\_\_\_% meta \_\_\_\_% blastos \_\_\_\_%

Seg \_\_\_\_% baso \_\_\_\_% linfo \_\_\_\_% mielo \_\_\_\_% promielo \_\_\_\_%

**Citogenetica** – translocacao t(9;22): \_\_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Porcentagem: \_\_\_\_ %

Outras alteracoes: \_\_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Qual: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Biologia molecular** – BCR-ABL: \_\_\_\_ (0. ausente 1. presente 9.não realizada)

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### III. TRATAMENTO

**III.1. MEDICACOES:** (0. nunca usou 1. uso pregresso 2. uso atual )

**Hidroxiureia:** \_\_\_\_

**Interferon alfa:** \_\_\_\_

**Imatinibe:** \_\_\_\_

Uso de anfetaminicos: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim) Qual: \_\_\_\_\_

Uso antiarritmicos: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim) Qual: \_\_\_\_\_

Outras medicacoes utilizadas: \_\_\_\_\_

Uso drogas ilicitas: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim) Quais: \_\_\_\_\_

### III.2. TRANSPLANTE

Transplante alogenico de celulas tronco hematopoeticas: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim)

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### IV. DOENCA CARDIOVASCULAR manifesta

(0. nao 1. sim 7. nao sabe 8. nao realizado 9. nao se aplica)

**Evento Coronariano Previo:** \_\_\_\_ DataECoP: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

HP angioplastia: \_\_\_\_ HP CRVM: \_\_\_\_ HP IAM: \_\_\_\_

**Dor toracica:** \_\_\_\_ DataDorT: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

ClasseCass: \_\_\_\_ (0. nao 1. Nao cardiaca 2. Dor precordial atipica 3. *Angina pectoris*)

ClasseCCS: \_\_\_\_ (0. ausente 1. Classe I 2. Classe II 3. Classe III 4. Classe IV)

Numero de episodios no ultimo mes: \_\_ \_\_

Restringe atividades: \_\_

Necessitou atendimento em servico de urgencia: \_\_

Ex. compl. confirma ICo se *Angina pectoris* ou dor atipica: \_\_

TE: \_\_ DataTE: \_\_ / \_\_ / \_\_

Cintilografia: \_\_ DataCINT: \_\_ / \_\_ / \_\_

Cat: \_\_ DataCat: \_\_ / \_\_ / \_\_

**Dispneia:** \_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

Classe Funcional NYHA: \_\_ (0. ausente 1. Classe I 2. Classe II 3. Classe III 4. Classe IV)

Ortopneia: \_\_

Dispneia paroxistica noturna: \_\_

**Edema:** \_\_

Membros inferiores: \_\_ Simetrico: \_\_

Varizes em membros inferiores: \_\_

Periorbital: \_\_

Generalizado: \_\_

Resposta a diureticos: \_\_

Derrame pleural, derrame pericardico ou ascite: \_\_

Resposta a diureticos: \_\_

Ganho de peso desde o inicio da medicacao: \_\_ Quanto? \_\_. \_\_ kg

**Sincope:** \_\_

Episodio de perda subita e transitoria consciencia: \_\_

Data inicio sincope: \_\_ / \_\_ / \_\_

Numero de episodios: \_\_

Intervalo entre episodios: \_\_ meses

Posicao: \_\_ (1. supina 2. sentado 3. de pe 9. nao se aplica)

Atividade: \_\_ (1. repouso 2. mudanca postural 3. durante ou apos exercicio 4. durante ou apos urinar, defecar, deglutir ou tossir)

Prodromos: visao borrada: \_\_ tonteira: \_\_ nauseas, vomitos: \_\_

sudorese fria: \_\_ palpitacoes: \_\_ dor toracica tipica: \_\_

aura: \_\_

Precipitantes: estresse: \_\_\_ dor intensa: \_\_\_ medo: \_\_\_  
 segundos a minutos apos levantar-se: \_\_\_  
 rotacao da cabeça, colar ou colarinho apertado: \_\_\_  
 exercicio membro superior: \_\_\_  
 ficar de pe tempo prolongado, locais quentes e cheios: \_\_\_  
 pos-prandial: \_\_\_  
 migranea: \_\_\_  
 durante exercicio: \_\_\_

Relacao temporal com inicio de medicacao ou alteracao de dose: \_\_\_

Associado a vertigem, disartria, diplopia: \_\_\_

Trauma durante episodio: \_\_\_

Movimentos tonico-clonicos por tempo prolongado, precedendo a perda de consciencia: \_\_\_

Confusao mental ou sonolencia apos episodio durando mais de 5min: \_\_\_

**Palpitações em repouso:** \_\_\_

**Arritmia:** \_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_

Uso de marca-passo \_\_\_ DataMP: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Valvulopatia:** \_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_

Etiologia: \_\_\_ (1. reumatica 2. degenerativa 3. outra)

Cirurgia previa: \_\_\_ (0. nao 1. plastia 2. troca biologica 3 . troca metalica)

**AVC isquemico ou AIT:** \_\_\_ DataAVC: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Ins. Vasc. Perif.:** \_\_\_

Claudicaçao Intermitente: \_\_\_

Amputaçao: \_\_\_ DataAmp: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Bypass de MMII: \_\_\_ DataBy: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

## V. COMORBIDADES:

**HAS** (0. nao 1. pregressa 2. atual 7. nao sabe): \_\_\_

Data de inicio da HAS: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Tempo total de HAS: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ meses

Uso de anti-hipertensivo (0. nao 1. progresso 2. atual): \_\_\_

Uso regular (0. nao 1. sim): \_\_\_

**Diabetes mellitus** (0. nao 1. pregresso 2. atual 7. nao sabe): \_\_\_\_

Data de inicio DM: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Tempo total de DM: \_\_\_\_ meses

Uso de hipoglicemiante oral (0. nao 1. pregresso 2. atual): \_\_\_\_

Uso de insulina (0. nao 1. pregresso 2. atual): \_\_\_\_

**Obesidade** (0. nao 1. sim): \_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

Altura: \_\_\_\_ m Peso: \_\_\_\_ Kg

**Dislipidemia** (0. nao 1. sim 7. nao sabe 8. nao realizado 9. nao se aplica): \_\_\_\_

Hipercolesterolemia: \_\_\_\_

Elevacao LDL: \_\_\_\_

Hipertrigliceridemia: \_\_\_\_

HDL reduzido: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

Uso de hipolipemiante: \_\_\_\_

**Insuficiencia renal** (0. nao 1. sim 7. nao sabe): \_\_\_\_

Ultima creatinina: \_\_\_\_ mg/dL Clearance calculado: \_\_\_\_ mL/min

**Doencas pulmonares** (0. nao 1. sim 7. nao sabe): \_\_\_\_

Asma: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

DPOC: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

Diagnostico espirometrico: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

**Tireoidopatias** (0. nao 1. sim 7. nao sabe): \_\_\_\_

Hipotireoidismo: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

Hipertireoidismo: \_\_\_\_ (0. nao 1. sim 7. nao sabe 9. nao se aplica)

Outra: \_\_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_

**VI. HISTORIA FAMILIAR** (0. nao 1. sim 7. nao sabe):

Doenca arterial coronariana: \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos

Sexo: \_\_\_\_ (0. fem 1. masc)

Morte subita: \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos

Sexo: \_\_\_\_ (0. fem 1. masc)



**VII. HABITOS DE VIDA:****Tabagismo** (0. nao 1. pregresso 2. atual): \_\_\_\_\_

Anos-maco:                    \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_

Tempo total de tabagismo:  \_\_\_ \_\_\_ anos

**Etilismo** (0. nao 1. pregresso 2. atual): \_\_\_\_\_

Tempo total de etilismo:    \_\_\_ \_\_\_ anos

**VIII. O paciente foi excluido da pesquisa?** \_\_\_ (0. nao 1. sim)

**IX. EXAME CLINICO**

Decubito - PA sistolica: \_\_\_ \_\_\_ mmHg PA diastolica: \_\_\_ \_\_\_ mmHg

Ortostatismo - PA sistolica: \_\_\_ \_\_\_ mmHg PA diastolica: \_\_\_ \_\_\_ mmHg

FC: \_\_\_ \_\_\_ bpm

Peso: \_\_\_ \_\_\_ . \_\_\_ Kg Variacao peso desde o diagnostico: \_\_\_ \_\_\_ . \_\_\_ Kg

Tolera decubito a 0°: \_\_\_ (0. nao 1. sim)

Edema de membros inferiores: \_\_\_ (0 a 4+)

Ingurgitamento jugular: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Ictus desviado: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

B3: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

B4: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Crepitacoes: \_\_\_ (0. ausente 1. bases 2. ate terco medio 3. ate terco superior)

Sibilos: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Hepatomegalia: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Ascite: \_\_\_ (0. ausente 1. presente)

Pulsos em membros inferiores: \_\_\_ (0. ausentes 1. amplitude reduzida 2. amplos)

**X. Impressao clinica:** Cardiopatia \_\_\_ (0. ausente 1. presente)**XI. TROPONINA:**

Dosagem: \_\_\_ \_\_\_ ng/mL

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**XII. PEPTIDEO NATRIURETICO:**

Dosagem: \_\_\_ \_\_\_ pg/mL

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

<b>Data:</b>												
<b>Peso:</b>												
<b>HU</b>												
<b>IFN</b>												
<b>Imatinib (dose)</b>												
<b>Outra medicacao</b>												
<b>R Hem<sup>1</sup></b>												
<b>R Citog<sup>2</sup></b>												
<b>R molec<sup>3</sup></b>												
<b>Q PCR<sup>4</sup></b>												
<b>Ev Clon<sup>5</sup></b>												
<b>Fac/CB<sup>6</sup></b>												
<b>Observacoes</b>												

<sup>1</sup> – R Hem = Resposta Hematologica ( 0. ausente 1. presente )

<sup>2</sup> – R Citog = Resposta Citogenetica ( % celulas Ph1 positivas )

<sup>3</sup> – R Molec = Resposta Molecular qualitativa ( 0. ausente 1. presente)

<sup>4</sup> – Q PCR = PCR tempo real / Quantitativo ( Relacao BCR-ABL/ABL

<sup>5</sup> – Ev Clon = Evolucao Clonal ( 0. ausente 1. presente )

<sup>6</sup> – Fac/CB = Fase Acelerada/Crise Blástica ( 0. ausente  
1. Fase Acelerada 2. Crise Blástica)

## ANEXO C – PROTOCOLO ELETROCARDIOGRAMA

**NUMERO:** \_\_\_\_ **INICIAIS:** \_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_  
**FC:** \_\_\_\_ bpm **PR:** \_\_, \_\_\_\_ s  
**QRS:** \_\_, \_\_\_\_ s **SAQRS:** \_\_\_\_ graus **Pos?** \_ \_  
**QT:** \_\_, \_\_\_\_ s **QTc:** \_\_, \_\_\_\_ s  
**RV5:** \_\_, \_\_\_\_ mV **SV1:** \_\_, \_\_\_\_ mV **R+S:** \_\_, \_\_\_\_  
**Ritmo Sinusal?:** \_\_ **Arritmias?:** \_\_  
**Brad.sinusal:** \_\_ **Taq.sinusal:** \_\_  
**R.atrial estópico:** \_\_ **R. atrial multifocal:** \_\_  
**BSA:** \_\_ **Parada sinusal:** \_\_ **Maior pausa:** \_\_.\_\_\_\_ s  
**Ritmo juncional:** \_\_ **Ritmo idioventricular:** \_\_  
**Extra-sístolia SV:** \_\_ **Número:** \_\_ **Pares:** \_\_  
**Taquicardia SV:** \_\_ **Número:** \_\_ **Maior:** \_\_  
**Fibrilação atrial:** \_\_ **Paroxística:** \_\_ **Flutter:** \_\_  
**ES vent.:** \_\_ **Número:** \_\_ **Polim:** \_\_ **Pares:** \_\_  
**Taq. vent:** \_\_ **Número:** \_\_ **Maior:** \_\_  
**(0: ausente, 1:atrial, 2:juncional, 3:vent.)** **Para-sístolia:** \_\_ **Escape:** \_\_  
**Bloqueio AV:** \_\_ **BAV1ºg:** \_\_  
**BAV2ºg:** \_\_ **MI:** \_\_ **MII:** \_\_ **BAV avançado:** \_\_  
**BAVT:** \_\_ **DAV:** \_\_ **MP:** \_\_  
**Bloqueio IV:** \_\_ **BRD:** \_\_ **BIRD:** \_\_ **BRE:** \_\_ **BIRE:** \_\_  
**HBAE:** \_\_ **HBPE:** \_\_ **HBIAE:** \_\_ **HBIBE:** \_\_ **BRD+HBAE:** \_\_ **BRD+HBPE:** \_\_  
**B.inesp.:** \_\_ **Cond. IV Aberrante:** \_\_ **Bloq. IA:** \_\_ **WPW:** \_\_ **PR curto:** \_\_  
**Sobrecargas:** \_\_ **SAD:** \_\_ (0:(-), 1:p, 2:c) **SAE:** \_\_ **SBA:** \_\_  
**(0:(-), 1:provável, 2:definida)** **SVD:** \_\_ **SVE:** \_\_ **SBV:** \_\_  
**Inatividade elétrica:** \_\_ **Tipo:** \_\_ (1:diaf,2:post,3:septo,4:ant, 5:lat, 6:lat.alta, 7:ant.ext., 8:comb.)  
**Alt.1ªRepolarização:** \_\_ **Infra:** \_\_. \_\_ mm **Supra:** \_\_. \_\_ mm **Repol.precoce:** \_\_  
**Baixa voltagem:** \_\_ **Intervalo QT longo:** \_\_  
**ECG NORMAL:** \_\_ **SOMA ALT:** \_\_ \_\_

## ANEXO D – PROTOCOLO ECODOPPLERCARDIOGRAMA

**IDENTIFICAÇÃO :**
**Data :** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome :		Idade :	Número :
Rua :		Cidade :	CEP :
Data Nascimento : ____/____/____	Sexo : 1- M  __  2- F  __	Cor : 1-Parda  __  2- Branca  __  3- Negra  __	

**DOPPLER ECOCARDIOGRAMA**
**MÉDICO:** \_\_\_\_\_

**NÚMERO :**
**FITA/DVD :**
**DATA:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Medidas Modo M e Bi		Doppler :		Ventrículo Esquerdo	
<b>FC</b>	_____	<b>Fluxo Mitral:</b>		<b>Doppler tissular septal</b>	
<b>VD (mm)</b>	____	<b>E (cm/s)</b>	_____	<b>E' (cm/s)</b>	____
<b>VEd (mm)</b>	____	<b>A (cm/s)</b>	_____	<b>A' (cm/s)</b>	____
<b>VEs (mm)</b>	____	<b>E/A</b>	_____	<b>S (cm/s)</b>	____
<b>SIV (mm)</b>	____	<b>DT (ms)</b>	_____	<b>Doppler tissular lateral</b>	
<b>PP (mm)</b>	____	<b>A dur. (ms)</b>	_____	<b>E' (cm/s)</b>	____
<b>FE (%)</b>	____	<b>Triv (ms)</b>	_____	<b>A'(cm/s)</b>	____
<b>FS (%)</b>	____	<b>Tac.F.P.(ms)</b>	_____	<b>S (cm/s)</b>	____
<b>Ao (mm)</b>	____	<b>Vmáx IT(cm/s)</b>	_____	Veia Pulmonar	
<b>AE (mm)</b>	____	<b>PSAP (mmHg)</b>	_____	<b>VPs (cm/s)</b>	____
<b>FE AC</b>	____			<b>VPd (cm/s)</b>	____
<b>VDF (ml)</b>	_____	<b>Padrão DD:</b>		<b>Rev A (cm/s)</b>	____
<b>VSF (ml)</b>	_____	1-Normal 2- Grau I 3-grau II 4- Grau III	_____	<b>Dur Rev (cm/s)</b>	____
				<b>Regurgitações Valvares:</b>	
				<b>IM :</b> 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	____
				<b>IAo :</b> 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	____
				<b>IT :</b> 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	____

