

**AVALIAÇÃO TARDIA DA FUNÇÃO VENTRICULAR
ESQUERDA EM PACIENTES SOBREVIVENTES DE CÂNCER
PEDIÁTRICO PÓS-TRATAMENTO COM ANTRACICLINAS:
CORRELAÇÃO CLÍNICO-ECOCARDIOGRÁFICA**

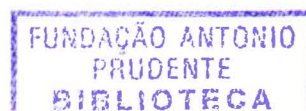
JÚLIO CESAR SANTIN

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra Beatriz de Camargo
Co-orientador: Dr. Sérgio Cunha Pontes Junior

São Paulo
2003



Ficha Catalográfica

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Santin, Júlio Cesar

Avaliação tardia da função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico pós-tratamento com antraciclinas: correlação clínico-ecocardiográfica / Júlio Cesar

Santin. --São Paulo, 2003.

81p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração:
Oncologia.

Orientadora: Beatriz de Camargo

Descritores: 1. CARDIOMIOPATIAS/quimioterapia. 2.
ECOCARDIOGRAFIA DOPLER. 3. ANTRACICLINAS/efeitos adversos.
4. NEOPLASIA PEDIÁTRICA.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Carlos Santin (Carlito) e Maria Chacon Santin, exemplos de total doação aos seus filhos e netos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra Beatriz de Camargo, pela sua dedicação e pelos seus ensinamentos.

Ao meu co-orientador, Dr. Sérgio Cunha Pontes Junior, por sua colaboração.

Ao Hospital do Câncer, pelo estímulo incondicional à pesquisa e por sua sólida estrutura académica, que proporcionaram a realização deste trabalho.

Ao Departamento de Imagem do Hospital do Câncer, pelo apoio e incentivo.
Aos colegas do Setor de Ultrassonografia pela compreensão e colaboração.

Ao Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer pela abertura de suas portas ao meu trabalho. Pelo carinho recebido de todos os seus integrantes.

Aos colegas do GEPETTO (Grupo Especializado em Pediatria dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico) o meu mais profundo respeito e a minha gratidão.

A Biblioteca do Hospital do Câncer pela revisão bibliográfica, elaboração da ficha catalográfica e formatação desta tese.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela minha formação em cardiologia e ecocardiografia.

Agradecimento especial às Seções Médicas de Cardiopatias Congênitas, de Ecocardiografia e ao Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE) do Instituto Dante Pazzanese.

À Ângela Tavares Paes, pela inestimável contribuição na análise estatística.

Ao Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), pelo apoio permanente.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa.

Aos pacientes e integrantes do grupo controle que com espírito fraterno e gesto de doação, permitiram a realização deste estudo.

Aos meus irmãos e amigos, pela constante e incansável ajuda.

RESUMO

Santin JC. **Avaliação tardia da função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico pós-tratamento com antraciclinas: correlação clínico-ecocardiográfica.** São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

As antraciclinas têm sido utilizadas de maneira efetiva no tratamento do câncer, mas a toxicidade cardíaca limita o seu uso. Quadros tardios de miocardiopatia dilatada não são raros. O objetivo deste trabalho foi avaliar tardiamente os parâmetros da função ventricular esquerda pelo ecocardiograma, em crianças e adolescentes tratados de câncer com antraciclinas. Os objetivos específicos foram: avaliar a função ventricular, correlacionar as variáveis clínico-epidemiológicas aos parâmetros ecocardiográficos da função ventricular esquerda e determinar fatores de risco para alterações cardíacas. Avaliamos 70 pacientes do ambulatório de efeitos tardios pós-uso de antraciclinas há pelo menos sete anos. O grupo controle foi constituído por 70 indivíduos voluntários normais pareados pela idade e superfície corpórea. Dezenove pacientes (27,1%) foram tratados de osteossarcoma, 13 (18,6%) de leucemia e 13 (18,6%) de linfomas. A idade ao realizar o tratamento variou de 1 a 17 anos de idade (média de 7,39 anos). A dose total utilizada variou de 150 a 868 mg/m² (média 321,60 mg/m²); media do tempo de seguimento variou de sete a 30 anos (média 13,89 anos). Queixas relacionadas ao aparelho cárdio-vascular estavam presentes em apenas cinco pacientes (7,1 %). Sete pacientes (10 %) fizeram radioterapia do mediastino associada ao uso de antraciclinas. Os exames e cálculos foram realizados por um único observador. As médias da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e septo estavam diminuídas. Quinze pacientes (21,4%) apresentaram redução da fração de ejeção e 14 pacientes (20,0%) redução da fração de encurtamento. As médias da fração

de ejeção e fração de encurtamento do grupo de pacientes foram menores quando comparadas as do grupo controle e a maioria das frações de ejeção e das frações de encurtamento encontraram-se abaixo do percentil 5% do grupo controle. Apesar da maioria dos pacientes apresentarem valores normais dos índices sistólicos, estes encontravam-se reduzidos quando comparados aos valores do grupo controle. Os índices ecocardiográficos que avaliam a função diastólica sugerem alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo. O pico , velocidade média, integral de tempo-velocidade da onda de enchimento rápido diastólico encontravam-se reduzidos no grupo de pacientes. A relação entre a onda E e onda A (relação E/A), estava diminuída e o tempo de desaceleração (TD) e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) prolongados. O Doppler Tecidual (relação entre o pico de velocidade da onda E / pico de velocidade da onda E' do Doppler Tecidual (E/E')) não se mostrou alterado. O IPM mostrou-se alargado e com correlação significativa com a FE ($r = -0,499$, $p < 0,001$) e $\% \Delta D$ ($r = -0,493$, $p < 0,001$). As variáveis clínico-epidemiológicas e as alterações do grupo de pacientes não se correlacionaram. Nesta casuística não houvera fatores de risco para cardiotoxicidade. Os resultados mostraram que crianças tratadas com antraciclinas requerem monitorização permanente.

SUMMARY

Santin JC. **Avaliação tardia da função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico pós tratamento com antraciclinas: correlação clínico-ecocardiográfica** [Late assessment of left ventricular function in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy: clinic and echocardiographic correlation]. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

The anthracyclines have been used as effective antibiotic agents in the treatment of cancer and the cardiac toxicity limited their usefulness. Late cardiomyopathies are not rare. The purpose of this study was to evaluate cardiac function by Doppler echocardiographic indexes in children and adolescents previously treated for malignancy with anthracycline. The specific objectives were to evaluate ventricular function; correlate the clinic variables and echocardiographic indices; identify risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity. We evaluated 70 patients from the Late Effects Clinic with at least 7 years out of treatment. The control group was composed of 70 healthy volunteers and they were matched for age as well as body-surface. Nineteen patients (27,1%) had been treated for osteogenic sarcoma, thirteen (18,6%) had been treated for leukemia and thirteen (18,6%) for lymphoma. The age of treatment ranged from 1 to 7 years (mean 7,39). The total dose of anthracycline ranged from 150 to 868 mg/m² (mean 321,6 mg/m²) and the diagnosis and evaluation time ranged from 7 to 30 years (mean 13,89). The cardiac vascular symptoms were referred in only 5 patients (7,1%). Seven patients (10%) have received mediastinal irradiation. A single observer analyzed the echocardiographic data. The mean of the left ventricular posterior wall and septal thickness decreased. Fifteen patients (21,4%) had a reduced ejection fraction (EF) and in fourteen patients (20,0%) a reduced shortening fraction (SF) was observed. The mean of ejection

fraction and shortening fraction decreased when the groups were matched and most of ejection fraction and shortening fraction were smaller than 5% percentile. Despite of this, the patients had normal values for systolic indexes, they had decreased values comparable with healthy volunteers. The echocardiographic indices for evaluating diastolic function suggested an abnormal left ventricular relaxation. The maximal, mean and velocity integral time of initial diastolic filling (E) were reduced in the patients group. E/A relations were decreased; DT and IVRT were prolonged. However TDI index (E/E') were normal. The combining indexes of systolic and diastolic function evaluation (MPI) were abnormal. The MPI was prolonged and correlated to EF ($r = -0,499$, $p < 0,001$) and to SF ($r = -0,493$, $p < 0,001$) also. The clinic variables did not correlate with echocardiographic indices. We did not identify any risk factors for increased cardio toxicity. Our results showed that children receiving anthracycline need a constant follow-up.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1	Registro ecocardiográfico do fluxo transvalvar mitral normal	31
Figura 2	Modelo normal do Doppler de veia pulmonar	32
Figura 3	Doppler Tecidual do anel Mitral	33
Figura 4	Onda de Doppler do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo	34
Gráfico 1	Comparação das médias das variáveis FE (A), $\% \Delta D$ (B), relação E/A (C), IPM (D), TD-c (E), TRIV-c (F) entre grupo PACIENTES e CONTROLES	45
Gráfico 2	Comportamento das variáveis ecocardiográficas do grupo PACIENTES baseado nos percentis do grupo CONTROLES	47
Gráfico 3	Distribuição em percentis da relação E/A segundo a idade ao diagnóstico	48
Gráfico 4	Correlações entre IPM e FE (A) e $\% \Delta D$ (B).	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência relativa e absoluta dos pacientes para cada grupo segundo sexo e raça	23
Tabela 2	Estatística descritiva das variáveis quantitativas segundo o grupo	23
Tabela 3	Distribuição dos pacientes segundo os diagnósticos	37
Tabela 4	Distribuição dos pacientes segundo idade ao diagnóstico, dose total, quadro clínico e radioterapia do mediastino	39
Tabela 5	Variáveis morfométricas do ventrículo esquerdo, segundo o grupo	40
Tabela 6	Variáveis do fluxo transvalvar mitral segundo o grupo	41
Tabela 7	Variáveis do Doppler de veias pulmonares segundo o grupo	42
Tabela 8	Índices ecocardiográficos que avaliam a função ventricular esquerda segundo o grupo	44
Tabela 9	Correlações entre variáveis clínicas e índices ecocardiográficos da função sistólica e diastólica	49
Tabela 10	Correlações entre as principais variáveis ecocardiográficas	50
Tabela 11	Regressão logística: variável dependente FE, sexo, raça, idade ao realizar o diagnóstico, período de seguimento e dose total como variáveis explicativas	53
Tabela 12	Regressão logística: variável dependente % Δ D, sexo, raça, idade ao realizar o diagnóstico, período de seguimento, dose total como variáveis explicativas	53

LISTA DE ABREVIATURAS

VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

- SC - superfície corpórea atual;
- Dose T - dose total da medicação em mg/m^2 ;
- RTX - radioterapia do mediastino.

VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS

- DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo;
- DSVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo;
- SEPTO S – septo em sístole;
- SEPTO D – septo em diástole;
- PP D – parede posterior em diástole;
- PP S – parede posterior em sístole;
- ONDA - E – pico de velocidade da onda E;
- ONDA E-m – velocidade média da onda E;
- ONDA E-VTI – integral de tempo-velocidade da onda E;
- ONDA - A – pico de velocidade da onda A;
- ONDA A-m – velocidade média da onda A;
- ONDA A-VTI – integral de tempo-velocidade da onda A;
- ONDA A-dur – duração da onda A;
- VPSIS – pico da onda sistólica da veia pulmonar superior direita;

- VPSIS -m – velocidade média da onda sistólica da veia pulmonar superior direita;
- VPSIS-VTI – integral de tempo-velocidade da onda sistólica da veia pulmonar superior direita;
- VPDIAS – pico de velocidade da onda diastólica da veia pulmonar superior direita;
- VPDIAS-m – velocidade média da onda diastólica da veia pulmonar superior direita;
- VPDIAS-VTI – integral de tempo-velocidade da onda diastólica da veia pulmonar superior direita;
- VPREVERS – pico de velocidade da onda reversa pulmonar;
- VPREV-m – velocidade média da onda reversa pulmonar;
- VPREV-VTI – integral de tempo-velocidade da onda reversa pulmonar;
- VPREV-dur – duração da onda reversa pulmonar;
- B – tempo de ejeção do ventrículo esquerdo;
- A – soma dos tempos de ejeção do ventrículo esquerdo, contratilidade e relaxamento isovolumétrico;
- Onda E' – pico de velocidade da onda diastólica precoce do Doppler Tecidual obtido em região do anel da valva mitral;
- IPM - índice de performance miocárdica;
- FE – fração de ejeção;
- $\% \Delta D$ – fração de encurtamento;
- FC – frequência cardíaca;

- S/D – relação entre pico da onda sistólica da veia pulmonar e pico da onda diastólica da veia pulmonar;
- E/A – relação onda E / onda A;
- TD – tempo de desaceleração;
- TD-c – tempo de desaceleração corrigido pela frequência cardíaca;
- TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico;
- TRIV-c – tempo de relaxamento isovolumétrico corrigido pela frequência cardíaca;
- E/E' – relação entre velocidade máxima da onda E e velocidade máxima da onda E';

RA-dur – relação entre onda reversa pulmonar e duração da onda A.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Farmacologia e patogênese celular	1
1.2	Fatores de risco	4
1.2.1	Dose e administração	5
1.2.2	Radioterapia do mediastino	7
1.2.3	Associação com outros quimioterápicos	7
1.2.4	Clínicos epidemiológicos	8
1.2.4.1	Sexo	8
1.2.4.2	Raça	9
1.2.4.3	Idade ao realizar o diagnóstico	9
1.2.4.4	Doenças e anomalias pré-existentes	10
1.3	Sintomatologia e quadro clínico	10
1.4	Avaliação tardia	12
1.5	Prevenção e acompanhamento tardio	17
2	OBJETIVOS	21
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
3.1	Casuística	22
3.1.1	Estratégias de seleção	22
3.1.2	Critérios de inclusão	24
3.1.3	Critérios de exclusão para os dois grupos	24
3.2	Métodos	25
3.2.1	Entrevista e consentimento pós-informado	25
3.2.2	Variáveis sócio-demográficas	25
3.2.3	Exames ecocardiográficos	26
3.2.3.1	Variáveis ecocardiográficas	26
3.2.3.2	Estudo da função sistólica	29
3.2.3.3	Estudo da função diastólica	30
3.2.3.4	Doppler Tecidual	32

3.2.3.5	Índice de Performance Miocárdica (IPM)	33
3.2.4	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	37
4.1	Análise descritiva	37
4.1.1	Variáveis clínicas	37
4.1.1.1	Diagnósticos	37
4.1.1.2	Idade ao realizar o diagnóstico	38
4.1.1.3	Dose total de antracíclicos	38
4.1.1.4	Período de acompanhamento	38
4.1.1.5	Sintomatologia	38
4.1.1.6	Radioterapia de mediastino	38
4.1.2	Variáveis ecocardiográficas	39
4.1.2.1	Medidas morfométricas do ventrículo esquerdo	39
4.1.2.2	Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral	40
4.1.2.3	Doppler pulsátil do fluxo das veias pulmonares	41
4.1.2.4	Índices de quantificação da função sistólica e diastólica	42
4.1.3	Índices ecocardiográficos do grupo PACIENTES baseado nos percentis do grupo CONTROLES	46
4.2	Análise das correlações	48
4.3	Regressão logística	52
5	DISCUSSÃO	54
6	CONCLUSÕES	65
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de consentimento pós-informado

Anexo 2 Ficha do grupo CONTROLES

APÊNDICE

1 INTRODUÇÃO

As antraciclinas foram utilizadas a partir da década de sessenta devido à sua atividade citotóxica efetiva no combate de alguns tipos de câncer (MASSIMO et al. 1968; BLUM e CARTER 1974). Nos dias atuais, aproximadamente 60% dos pacientes tratados de câncer na faixa etária pediátrica fazem uso desse grupo de medicações. Como resultado, tem ocorrido considerável melhora dos índices de cura nesses pacientes, possibilitando maior sobrevida e permitindo com isso, que os efeitos tardios do tratamento se manifestem sobre os diversos órgãos e sistemas e, em especial sobre o coração.

1.1 FARMACOLOGIA E PATOGÊNESE CELULAR

As antraciclinas, classificadas no grupo dos antibióticos, foram inicialmente isoladas a partir da fermentação aeróbica do fungo "*Streptomyces peucetius*".

Elas são formadas por um anel benzênico ligado a uma molécula de açúcar (daunosamina) e a um núcleo denominado adriamicinone. Após a infusão, as antraciclinas desaparecem rapidamente do plasma, impregnando quase que imediatamente fígado, baço, rins, pulmões e coração; no entanto, não consegue atravessar a barreira hemato-encefálica. Posteriormente, elas são metabolizadas pelo fígado e excretadas pelo fígado e pelos rins. Em

consequência, deve-se considerar a possibilidade de redução na dose total de antracíclicos a ser administrada nos pacientes com insuficiência hepática ou com dosagens séricas elevadas de bilirrubinas, mesmo não havendo diretrizes definidas para esses casos. A excreção renal ocorre lentamente sendo que decorridos 5 dias após o início da infusão, apenas 5% da medicação terá sido eliminada, devido à sua alta afinidade tecidual (BLUM e CARTER 1974). As antraciclina se intercalam entre os pares de base da molécula do DNA, impedindo a síntese do RNA durante o ciclo celular (STEINHERZ e YAHALOM, 2001). As antraciclina inibem a ação da topoisomerase II (possivelmente também a ação da topoisomerase I), das helicases e da angiogênese tumoral.

A sua atividade antitumoral, no entanto, não se limita ao combate das células neoplásicas, afeta também células normais do organismo humano, especialmente os miócitos. A interrupção da produção de energia celular e a conseqüente redução da contratilidade da fibra miocárdica são os eventos finais que levam à morte do miócito. Vários mecanismos de lesão estão envolvidos na morte celular. Dentre eles destacam-se as mutações deletérias no DNA mitocondrial e a destruição de sua membrana. A ligação da antraciclina com a cardiolipina na face interna da membrana mitocondrial bloqueia a ligação da cardiolipina ao citocromo c, interrompendo a cadeia de transferência de elétrons. Além disso, o complexo doxorubicina-cardiolipina contribui para a produção de radicais livres (radicais hidroxila e hidrogênio peroxidase) que promovem a peroxidação lipídica e destroem diretamente a

membrana mitocondrial (EWER et al. 1996; SINGAL e ILISKOVIC, 1998, STEINHERZ e YAHALOM, 2001).

A produção de radicais livres tem sido destacada como um dos principais responsáveis pela destruição celular. Foi demonstrado, experimentalmente, a liberação desses radicais livres a partir de miócitos de camundongos tratados com antraciclinas (RAJAGOPALAN et al. 1988). O anel benzênico presente na estrutura das antraciclinas é considerado fator importante na formação dos radicais livres. A redução de um elétron no anel benzênico produz o radical semiquinona que, em condições aeróbicas, transforma-se em radical superóxido. Estes radicais dificultam o transporte do cálcio, alterando a concentração intracelular e levando o miócito à morte. Na presença de íons de ferro livres, os radicais semiquinonas também participam do processo de regeneração da molécula de adriamicina, o que permite o reinício do ciclo de formação de radicais livres (SINGAL et al. 2000). O aumento na produção de radicais livres e a diminuição de compostos antioxidantes endógenos determinam por sua vez o aumento do estresse oxidativo (SINGAL e ILISKOVIC, 1998).

Apesar de inúmeros fatores aumentarem a resposta ao estresse oxidativo, existe um componente de predisposição para a resposta individual mais intensa. Em última instância, a lesão celular é irreversível, havendo perda de função, morte e substituição de miócitos viáveis por fibroblastos.

Outros mecanismos de lesão celular envolvidos são (SHAN et al. 1996; MEINARDI et al. 1999; STEINHERZ e YAHALOM, 2001):

- inibição da síntese de ácidos nucléicos e proteínas;

- liberação de aminas vasoativas;
- ação tóxica direta sobre a função adrenérgica;
- edema e destruição mitocondrial;
- alterações lisossomais;
- mudanças na atividade das enzimas adenilato ciclase, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase e Ca^{++} ATPase, levando à alteração no transporte iônico e conseqüentemente à diminuição da contratilidade miocárdica;
- mecanismo de apoptose;
- liberação do fator-alfa de necrose tumoral dos macrófagos e interleucina-2 dos monócitos;
- liberação de citocinas durante tratamento dos vários tipos de tumores;
- redução da atividade de algumas enzimas antioxidantes como a superoxidase desmutase, glutathion peroxidase e catalase;
- inibição da expressão gênica no músculo cardíaco para alfa actina, troponina, miosina de cadeia leve e estreptoquinase isofórmica M (ITO et al. 1990).

1.2 FATORES DE RISCO

A gravidade da cardiotoxicidade das antraciclinas está associada a alguns fatores de risco bem estabelecidos na literatura. Esses fatores de risco estão relacionados a dose, a forma de administração da droga, a associação com outras drogas quimioterápicas e a fatores clínicos

epidemiológicos, tais como sexo, raça, idade ao realizar o diagnóstico, doenças pré-existentes e presença ou ausência de trissomia do cromossomo 21.

1.2.1 Dose e Administração

Desde o princípio da utilização das antraciclinas, ficou evidente sua resposta tóxica cumulativa, estabelecendo-se uma correlação positiva entre a dose total e a lesão miocárdica. BU'LOCK et al. (1996) evidenciaram que para cada 100 mg/m² da droga infundida há, em média, redução de 1% na fração de ejeção ventricular esquerda. Estudando 3941 pacientes tratados com antraciclinas, VON HOFF et al. (1979) mostraram insuficiência cardíaca em 0,14% nos pacientes que utilizaram doses menores que 400 mg/m², 7% naqueles que receberam 550 mg/m² e 18% nos pacientes com 700 mg/m². STEINHERZ e YAHALOM (1991) detectaram redução mais expressiva da função ventricular esquerda em 11% dos casos que utilizaram doses menores que 400 mg/m², em 23% dos pacientes que receberam doses entre 400 a 599 mg/m², em 47% daqueles medicados com doses entre 600 e 799 mg/m² e em 100% dos casos com doses superiores a 800 mg/m². NYSOM et al. (1998) estudaram 189 pacientes sobreviventes de câncer pediátrico e observaram que a redução da fração de encurtamento (%Δ D) e a dilatação ventricular esquerda foram incomuns nos pacientes que utilizaram doses menores que 300 mg/m².

BILLINGHAM et al. (1978) observaram algum grau de lesão celular a partir de doses de adriamicina superiores a 180 mg/m² por meio da análise

de biópsia de fragmentos de endocárdio. Essas alterações foram caracterizadas gradualmente por edema do retículo sarcoplasmático e das mitocôndrias, perda miofibrilar, vacuolização citoplasmática e finalmente pela morte e necrose da célula.

No passado, acreditava-se que a infusão endovenosa rápida da medicação contribuísse para maior cardiotoxicidade. Com o objetivo de esclarecer esse aspecto, foram testados diversos modos de infusão por via endovenosa da medicação. Inicialmente, experimentou-se a administração a cada três semanas e a infusão de doses semanais. TORTI et al. (1983) e VON HOFF et al. (1979) demonstraram que o uso semanal estava associado à menor incidência de lesão miocárdica. BERRAK et al. (2001) utilizaram a infusão contínua por 24 ou 72 horas, comparando seus pacientes a um grupo controle de pacientes previamente tratados sob regime de infusão rápida ou em “bolus”. Eles observaram maior cardiotoxicidade ($p=0,03$) e morbidade ($p<0,01$) no grupo controle. PRAGA et al. (1979) em uma série ampla de pacientes ($n=1156$) não constataram maior cardioproteção ao utilizar infusão contínua (tempo de infusão maior que 30 minutos) ou infusão em “bolus”. Em estudo mais recente LIPSHULTZ et al. (2002b) compararam três modos de infusão da medicação: infusão rápida (tempo de infusão menor que 1 hora), infusão contínua (tempo de infusão maior que 48 horas) e infusão a cada 3 semanas. Eles não observaram vantagens em relação aos três modos de infusão. GUPTA et al. (2003) avaliaram pacientes submetidos ao uso contínuo da medicação (por mais de 24 horas) e a infusão em “bolus” (administração em tempo inferior a 30 minutos) por meio

de variáveis ecocardiográficas obtidas antes do tratamento e com pelo menos 3 anos após a administração da medicação. Ambos não evidenciaram melhora da cardioproteção em nenhum dos métodos.

1.2.2 Radioterapia do Mediastino

Alguns tipos de tumores requerem a associação de radioterapia do mediastino com a quimioterapia pelo emprego das antraciclinas. No entanto, parece existir um efeito sinérgico entre o uso desses quimioterápicos e a irradiação do mediastino (GILLADOGA et al. 1976; VON HOFF et al. 1979; TRUESDALL et al. 1994; STEINHERZ e YAHALOM, 2001). Acredita-se que a radioterapia do mediastino aumenta a cardiotoxicidade, quando associada a qualquer dose de antraciclina (STEINHERZ et al. 1992). Os linfomas, que acometem o mediastino, requerem freqüentemente essa associação, constituindo-se assim em grupo de risco para desenvolvimento de disfunção miocárdica tardia (LIPSHULTZ et al. 1991).

1.2.3 Associação com Outros Quimioterápicos

Vários quimioterápicos apresentam cardiotoxicidade quando utilizados isoladamente: ansacrine, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, mitoxantrone, cisplatina, bleomicina, paclitaxel e ifosfamida (EWER et al. 1996). Frequentemente, utiliza-se protocolos de tratamento nos quais várias drogas encontram-se associadas, aumentando, muitas vezes, o potencial de cardiotoxicidade. Uma associação quimioterápica freqüente, cujo potencial cardiotóxico é significativo, é aquela na qual se utiliza a ciclofosfamida

(GOTTDIENER et al. 1981). Em estudo cooperativo com 3941 pacientes, (VON HOFF et al. 1979) encontraram 1231 pacientes que haviam recebido antraciclinas associadas à outras drogas. No entanto, no grupo de 496 pacientes em que se utilizou a associação antraciclina-clofosfamida, não foi possível mostrar maior intensidade dos fenômenos de cardiotoxicidade.

KRISCHER et al. (1997) verificaram que a ansacrine apresenta risco 2,58 vezes maior de causar cardiotoxicidade quando associada às antraciclinas.

1.2.4 Clínicos-epidemiológicos

1.2.4.1 Sexo

Alguns autores constataram que pacientes do sexo feminino são mais vulneráveis aos efeitos adversos do tratamento quimioterápico, chegando a ter duas vezes mais chance de alterações cardiológicas do que o sexo masculino (KRISCHER et al. 1997). Em algumas casuísticas, o sexo feminino predomina nos pacientes que apresentam contratilidade miocárdica deprimida após tratamento com antraciclinas (TRUESDALL et al. 1994; SILBER e BARBER 1995; LIPSHULTZ et al. 1995). Supõe-se que no sexo feminino ocorra maior concentração sérica da medicação, em consequência à presença da maior quantidade de gordura corporal e, conseqüentemente maior superfície corpórea. Como efeito secundário a impregnação dos tecidos pela medicação é maior, particularmente do miocárdio (LIPSHULTZ et al. 1995). Outras possíveis causas de maior incidência de cardiotoxicidade no sexo feminino seriam: diferença de expressão de genes de resistência a

múltiplas drogas que seriam responsáveis pelo mecanismo regulador da excreção das antraciclinas; diferenças no estresse oxidativo e menor clearance da droga (KRISCHER et al. 1997).

1.2.4.2 Raça

Estudo realizado em 6.493 crianças que receberam antraciclinas, KRISCHER et al. (1997) mostraram maior incidência de comprometimento miocárdico nos representantes da raça negra. Observou-se que os negros americanos portadores de miocardiopatia dilatada, apresentaram maior mortalidade e morbidade que os pacientes da raça branca e morrem mais precocemente (nos dois primeiros anos após o diagnóstico da doença (KRISCHER et al. 1997).

1.2.4.3 Idade ao realizar o Diagnóstico

Crianças mais jovens e com idade acima de 6 meses têm maior risco de desenvolver alterações cardíacas ao utilizar antraciclinas (KRISCHER et al. 1997). Durante o desenvolvimento normal o miocárdio sofre hiperplasia até o sexto mês de vida, possuindo a capacidade de regeneração dos miócitos lesados. Após essa idade ocorre apenas o fenômeno de hipertrofia celular e havendo uma lesão qualquer, o tecido miocárdico é substituído por fibrose (TRUESDALL et al. 1994). A perda da capacidade de regeneração frente à lesão celular (por antraciclinas, por exemplo) estaria relacionada ao menor desenvolvimento da musculatura

cardíaca e, conseqüentemente, a menor reserva miocárdica na idade adulta (GOORIN et al. 1990; LIPSHULTZ et al. 1991; IARUSSI et al. 2001a).

1.2.4.4 Doenças e Anomalias Pré-existentes

Doenças cardíacas pré-existentes como doença coronária e hipertensão arterial sistêmica podem aumentar o risco de lesão miocárdica (VON HOFF et al. 1979; MEINARDI et al. 1999). VON HOFF et al. (1979) encontraram 475 (n= 3941) pacientes com hipertensão arterial sistêmica e/ou doença cardíaca prévia ao tratamento. Observaram, também, alta probabilidade da relação entre esses fatores de risco e a miocardiopatia desenvolvida após o uso de antraciclinas, próximo à significância estatística ($p= 0,08$).

Pacientes portadores de síndrome de Down têm maior incidência de alterações cardíacas sob uso de antraciclinas (KRISCHER et al. 1997). Os fatores que contribuem para piora da função cardíaca nesses pacientes são: cardiopatia congênita; hipotireoidismo assintomático; hipertensão arterial pulmonar; hipotonia muscular respiratória; infecções respiratórias de repetição e traqueolaringomalácea (GRENIER e LIPSHULTZ 1998).

1.3 SINTOMATOLOGIA E QUADRO CLÍNICO

Efeitos colaterais sobre o coração foram descritos desde os primórdios da utilização das antraciclinas (TAN et al. 1967; LEFRAK et al.

1973; TAN et al. 1973). Os efeitos colaterais podem ocorrer nas formas aguda, subaguda e tardia.

A forma aguda caracteriza-se pelo desenvolvimento de miopericardite, no momento ou poucos dias após a infusão da medicação. Os danos ocorrem pela exposição à droga e à liberação de catecolaminas e histaminas (BRISTOW et al. 1978). A forma aguda manifesta-se clinicamente por meio de taquiarritmias transitórias (supraventriculares ou ventriculares), derrame pericárdico e disfunção miocárdica, podendo às vezes levar à morte (WORTMAN et al. 1979).

O quadro subagudo é mais insidioso, aparecendo no período compreendido entre o término da quimioterapia até 231 dias, em média (VON HOFF et al. 1979; STEINHERZ e YAHALOM, 2001). Este quadro se caracteriza pelo desenvolvimento progressivo de falência miocárdica até o aparecimento de edema agudo de pulmão. Nesta fase, a mortalidade atinge 60% dos casos (GOORIN et al. 1981). Os sobreviventes podem apresentar melhora insipiente dos sintomas nos anos que se seguem. No entanto, alterações hemodinâmicas podem ser encontradas em pacientes assintomáticos cujos exames se apresentam normais no repouso (YEUNG et al. 1991).

O quadro tardio ou crônico tem evolução lenta, podendo se manifestar após alguns anos (STEINHERZ e YAHALOM, 1991). São potencialmente irreversíveis, dose-dependentes e evoluem muitas vezes para quadros de miocardiopatia dilatada com disfunção cardíaca significativa (EWER et al. 1996). Observa-se durante o período de acompanhamento

que, com o passar do tempo, há maior número de alterações cardíacas. KREMER et al. (2001) demonstraram que mais de 5% dos pacientes desenvolveram sinais de insuficiência cardíaca após período de acompanhamento de 15 anos. Pacientes que exibem alterações ecocardiográficas ao final da quimioterapia, têm maior risco de apresentarem manifestações cardíacas tardias, quando comparados àqueles que realizam exame normal (STEINHERZ et al. 1991; TRUESDALL et al. 1994).

O comprometimento hemodinâmico costuma ocorrer após a perda de determinado percentual crítico de miócitos (McKILLOP et al. 1983; DARDIR et al. 1989), que se dá no momento da administração do medicamento ou mesmo após muitos anos. Alguns pacientes evoluem sem sintomas por um longo período após o tratamento, graças a reserva miocárdica. Ainda não foi desenvolvido um método de monitorização capaz de prever a falência cardíaca. Entretanto, foi possível verificar alterações em várias fases do seguimento por meio de métodos diagnósticos e laboratoriais como eletrocardiograma, biópsia miocárdica, fração de ejeção (Medicina Nuclear e Ecocardiograma), estudo ecocardiográfico com estresse teste (uso de dobutamina) e pesquisa de anticorpos monoclonais antimiosina (GANZ et al. 1996).

1.4 AVALIAÇÃO TARDIA

O método mais utilizado na monitorização tardia do efeito tóxico da antraciclina é o cálculo da fração de ejeção, seja por meio da Medicina

Nuclear ou pelo estudo ecocardiográfico. Ambos os métodos complementam-se no estudo e no controle da função cardíaca, conforme descreve STEINHERZ et al. (1992) no guia de diretrizes de monitorização de antraciclina.

Existem vantagens e desvantagens inerentes a cada método (SHAN et al. 1996). O estudo ecocardiográfico tem sido utilizado com maior frequência na faixa etária pediátrica por ser totalmente não invasivo e permitir obtenção de excelente qualidade de imagem. Ele permite a obtenção do cálculo da fração de encurtamento que é bastante utilizada para controle da função cardíaca. Segundo LIPSHULTZ et al. (1991), esse método apresenta uma sensibilidade de 64% e especificidade de 81% para diagnosticar contratilidade miocárdica anormal ou pós-carga elevada durante seguimento tardio. No entanto, descreveram alterações de outras variáveis ecocardiográficas medidoras da função miocárdica, quanto maior foi o tempo de seguimento. Pacientes que apresentam valores normais da fração de encurtamento após término do tratamento, evoluem com boa função miocárdica no seguimento tardio.

Além das variáveis da função sistólica, o estudo ecocardiográfico permite a avaliação da função diastólica. As células mortas durante o uso da medicação são substituídas por fibroblastos, gerando espessamento fibrótico do endocárdio. Este seria o fator de importância na gênese da disfunção diastólica. Acredita-se que o relaxamento anormal seja a primeira alteração observada da função miocárdica neste grupo de pacientes (LEE et al. 1987, SCHMITT et al. 1995; POSTMA et al. 1996; GRENIER e LIPSHULTZ 1998,).

A diastologia ganhou importância à medida que pacientes sem alterações da função sistólica, evoluíram com dispnéia e fadiga aos esforços, sem causa aparente. Entretanto, a análise das variáveis da função diastólica mostram anormalidades características nos fluxos transvalvar mitral e nas veias pulmonares (POSTMA et al. 1996; SUNG et al. 1997; BUTERA et al. 1998). Alguns índices da função diastólica, como tempo de relaxamento isovolumétrico prolongado (BU'LOCK et al. 1995), redução do pico de velocidade da onda de enchimento rápido diastólico ou onda E (SHAN et al. 1996), precedem precocemente qualquer anormalidade da função sistólica.

Nos dias atuais a metodologia que traz maiores informações sobre a quantificação do movimento parietal ventricular é o Doppler Tecidual (ISAAZ et al. 1989; GARCIA et al. 1998). KAPUSTA et al. (2000) demonstraram a piora da movimentação parietal em 20% dos pacientes por eles estudados. Esses mesmos autores testaram um escore baseado em diversas variáveis ecocardiográficas e no Doppler Tecidual, mostrando que esta última técnica possui potencial para detectar anormalidades miocárdicas em indivíduos assintomáticos de uma população de pacientes que utilizaram antraciclina (KAPUSTA et al. 2001).

Outro índice que vem sendo aplicado no estudo da cardiotoxicidade pelas antraciclina foi elaborado por TEI et al. (1997). O índice de Tei ou Índice de Performance Miocárdica (IPM) estuda, simultaneamente, aspectos da função diastólica (tempo de relaxamento isovolumétrico) e da função sistólica (tempo de contração isovolumétrica). Tal índice foi utilizado por ISHII et al. (2000) e EIDEM et al. (2001) que encontraram valores alterados

em pacientes nos quais as demais variáveis ecocardiográficas se mantinham dentro da normalidade. ÖCAL et al. (2002), em estudo mais recente, mostraram correlação entre os valores anormais do IPM e as alterações das frações de encurtamento e fração de ejeção, com correlação significativa ($r = -0,532$, $p < 0,001$; $r = -0,58$, $p < 0,002$, respectivamente).

A biópsia miocárdica é o método de maior sensibilidade e especificidade na detecção do comprometimento miocárdico pelas antraciclinas. Esse método apresenta os inconvenientes de estar disponível em poucos centros, requer profissional com experiência, ser altamente invasivo e ter custo elevado. BILLINGHAM e BRISTOW (1984), desenvolveram um escore semi-quantitativo, para a gravidade da toxicidade, baseado nos achados histológicos; esse mostrou boa correlação com a dose de medicação utilizada.

O eletrocardiograma tem-se mostrado um método sensível na avaliação tardia dos pacientes submetidos ao tratamento com antraciclinas. Dentre as anormalidades destaca-se o aumento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), que é um indicador da repolarização miocárdica. O alargamento do QTc reflete dano celular e pode ter valor preditivo para o risco de descompensação cardíaca tardia (SCHWARTZ et al. 1993). O registro eletrocardiográfico de 24 horas (Holter) também pode ser utilizado no diagnóstico de arritmias com risco potencial de morte súbita, durante a evolução tardia (STEINHERZ et al. 1991; LARSEN et al. 1992). Outro método eletrocardiográfico empregado é a pesquisa de potenciais elétricos tardios, relacionados à atividade elétrica fragmentada, secundária à

propagação não homogênea da atividade elétrica em tecidos miocárdicos lesados. FUKUMI et al. (2002) mostraram maior sensibilidade dos potenciais elétricos tardios na detecção de alterações miocárdicas, quando estes foram comparados ao estudo ecocardiográfico e ao Holter. Os potenciais tardios foram detectados nos pacientes que receberam doses de até 117,3 mg/m².

O estudo ecocardiográfico com estresse farmacológico (dobutamina) é outro excelente exame para a avaliação tardia dos efeitos tóxicos dos quimioterápicos, sendo mais sensível que o estudo ecocardiográfico de rotina. DE WOLF et al. (1996) avaliaram 23 pacientes fora de terapia para o câncer há mais de 2 anos e constataram disfunção sistólica em alguns dos pacientes assintomáticos. Eles atribuíram essa depressão da função sistólica ao aumento do estresse de parede, secundário à redução da espessura da parede posterior. HAUSER et al. (2001) também constataram redução da fração de encurtamento após o estresse farmacológico. Observaram, ainda, baixo limiar anaeróbico pela avaliação cárdio-pulmonar, nos pacientes com redução da função sistólica.

A avaliação cárdio-pulmonar realizada por TAKAYUKI et al. (2001) demonstrou queda do consumo de oxigênio e do limiar anaeróbio, além de boa correlação com o índice de performance miocárdica ($r = -0,64$ e $r = -0,60$, respectivamente), no grupo de pacientes tratados com antraciclinas.

Outro método diagnóstico utilizado no manejo e diagnóstico precoce da insuficiência cardíaca, é a dosagem sérica dos peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP). Recebem esse nome por terem sido isolados a partir do cérebro de suínos. Eles são produzidos pelos ventrículos e seus níveis

séricos são bastante sensíveis, aumentando na insuficiência cardíaca. NOUSIAINEN et al. (2002) verificaram que o BNP é capaz de detectar alterações sub-clínicas da função diastólica. SUTER e MEIER (2002) em editorial, referiram-se a esse marcador de insuficiência cardíaca como, uma possível “luz no final do túnel”, que virá facilitar a monitorização dos pacientes que trazem algum grau de lesão cardíaca sub-clínica, como herança do tratamento quimioterápico.

1.5 PREVENÇÃO E ACOMPANHAMENTO TARDIO

A prevenção da cardiotoxicidade causada pelos antracíclicos é o ponto fundamental das diversas etapas do tratamento quimioterápico pediátrico, devido à gravidade das seqüelas cardiológicas. Estas diminuem a expectativa de vida nas crianças sobreviventes do câncer. Modificações no modo de prescrever o quimioterápico, uso de análogos sintéticos e de antracíclicos lipossomais são algumas dentre as medidas que podem surtir efeito protetor sobre o coração. A utilização de agentes antioxidantes, como a vitamina E, N-acetilcisteína, não parece oferecer segurança comprovada (EWER et al. 1996). Os quelantes do ferro (dexrazoxane) foram utilizados inicialmente em portadores de câncer de mama. Posteriormente, WEXLER et al. (1996) testaram o agente ICRF-187 em um grupo de pacientes pediátricos com osteossarcoma, mostrando diminuição da cardiotoxicidade sub-clínica nos indivíduos que receberam doses superiores a 410 mg/m². Em estudo mais recente, IARUSSI et al. (2001b) mostraram o efeito

cardioprotetor de quelantes de ferro em curto prazo, sem evidência da redução da atividade antitumoral das antraciclinas. Eles sugerem, no entanto, a necessidade de estudos com casuísticas maiores.

Tem-se proposto e testado o papel da carnitina sérica como agente cardioprotetor em pacientes sob uso de antraciclinas. Não há resultados efetivos comprovados até o momento (YARIS et al. 2002).

LIPSHULTZ et al. (2002a) estudaram os efeitos do enalapril em pacientes fora da terapia com antraciclinas, que evoluíram com déficit contrátil miocárdico e dilatação dos ventrículos. Tais pacientes apresentavam idade média de 8 anos ao diagnóstico, encontravam-se, em média, há 7 anos fora da quimioterapia ao iniciar o uso do enalapril e estavam, em média, há 10 anos em uso contínuo desse medicamento. Nesse grupo observou-se normalização das dimensões cardíacas, redução da pós-carga ventricular, normalização da massa cardíaca e da fração de encurtamento nos primeiros anos após o uso do enalapril. Tal efeito, entretanto, não permaneceu, tendo ocorrido deterioração desses índices no período compreendido entre 6 e 10 anos de uso.

Com o avanço terapêutico e suporte ao tratamento oncológico houve, sem dúvida, aumento na sobrevida dos pacientes. Atualmente na Holanda, existe um paciente tratado de câncer para cada 700 a 800 habitantes (KREMER et al. 2002), e estima-se que em 2010, nos Estados Unidos, haverá um paciente para cada 250 habitantes. Os efeitos colaterais tardios do tratamento oncológico serão, conseqüentemente, mais evidentes nesse grupo de indivíduos. Há que se destacar os efeitos relacionados ao

sistema cardiovascular, já que aproximadamente 60% dos pacientes tratados de câncer na faixa etária pediátrica, fazem uso de antraciclinas durante o curso dos tratamentos (LIPSHULTZ et al. 1991; BUTERA et al. 1998) e pelo menos 20% deles, manifestam clinicamente ou, mais comumente, de forma sub-clínica algum grau de comprometimento miocárdico. Um estudo multicêntrico americano demonstrou que 15% dos pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada, foram tratados de câncer na infância (LIPSHULTZ et al. 1993) e são potencialmente candidatos a transplante cardíaco.

A avaliação criteriosa da função miocárdica nos pacientes fora de terapia de câncer está bem estabelecida (SUTER e MEIER, 2002; SORENSEN et al. 2003) e visa detectar possíveis alterações precoces. O diagnóstico da disfunção cardíaca diastólica ventricular em pacientes assintomáticos, permite intervenção medicamentosa precoce, favorecendo a manutenção da qualidade de vida dos doentes. O seguimento clínico, por sua vez, é indispensável para a determinação do caráter evolutivo da miocardiopatia secundária ao uso de antraciclinas, estabelecendo a melhor conduta para cada paciente.

O Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer organizou, desde 1999, um grupo denominado "Grupo Especializado em Pediatria dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico" (GEPETTO). Este grupo tem atuação ambulatorial, com um dos objetivos de avaliar os efeitos colaterais tardios do tratamento quimioterápico. A detecção precoce de alterações

cardíacas incipientes, por meio de reavaliações periódicas, tem por objetivo retardar o aparecimento de complicações graves.

2 OBJETIVOS

1. **Avaliar tardiamente os parâmetros da função ventricular esquerda pelo estudo ecocardiográfico, em crianças tratadas com antraciclinas e fora de terapia para o câncer.**
2. **Correlacionar as variáveis clínico-epidemiológicas das crianças tratadas com antraciclinas aos parâmetros ecocardiográficos da função ventricular esquerda.**
3. **Determinar fatores de risco para alterações cardíacas nas crianças tratadas de câncer com antraciclinas.**

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 Estratégias de Seleção

A casuística constituiu-se de um grupo de 70 pacientes, denominado grupo PACIENTES, que compareceram ao ambulatório de efeitos tardios (GEPETTO) do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, no período de outubro de 2000 a outubro de 2002. Todos eles estavam fora de terapia com antraciclina há pelo menos 7 anos.

A opção pela elaboração do grupo controle baseou-se no fato de que os valores das variáveis da função diastólica, encontrados na literatura, não eram consistentes para serem empregados como referência da normalidade. Havia uma variedade na faixa etária que não se assemelhava ao grupo dos pacientes estudado. Também não eram representativos da população brasileira. Então, com a finalidade de comparar-se os resultados com os da população brasileira, estudou-se um grupo controle, denominado CONTROLES, de 70 indivíduos normais. Este grupo foi composto por estudantes que freqüentavam o período noturno da Escola Estadual Napoleão de Barros e pelos funcionários do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, convidados aleatoriamente a participarem do trabalho. Os grupos foram pareados primeiramente segundo sexo e idade considerando-se, para este último, uma diferença de ± 2 anos de idade (Tabela 1). Outra

avaliação levou em conta o índice da massa corpórea e a superfície corpórea (Tabela 2).

Empregou-se a fração de ejeção e a fração de encurtamento tomando-se por base os valores-referência obtidos na literatura e no grupo CONTROLES.

Tabela 1 - Frequência relativa e absoluta dos pacientes para cada grupo segundo sexo e raça.

Variável		Grupo		Total N (%)	P*
		PACIENTES N (%)	CONTROLES N (%)		
Sexo	Feminino	26 (37,1)	26 (37,1)	52 (37,1)	0,145
	Masculino	44 (62,9)	44 (62,9)	88 (62,9)	
Raça	Branca	52 (74,3)	44 (62,9)	96 (68,6)	
	Não branca	18 (25,7)	26 (37,1)	44 (31,4)	
Total		70 (100,0)	70 (100,0)	140 (100,0)	

*Teste *t* de student

Tabela 2 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas segundo o grupo.

Variável	Grupo		P*
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES média (DP)	
Idade (anos)	22,86 (5,06)	22,79 (5,75)	0,938
IMC (Kg/ m ²)	22,2 (3,37)	22,3 (2,88)	0,873
SC (m ²)	1,64 (0,20)	1,67 (0,19)	0,428

DP=desvio padrão, SC= superfície corpórea, IMC= índice de massa corpórea.

*Teste *t* de student

3.1.2 Critérios de Inclusão

a) grupo PACIENTES:

- uso pregresso regular de adriamicina ou daunorrubicina em dose superior a $150\text{mg}/\text{m}^2$ associado ou não à radioterapia de mediastino;
- uso pregresso regular de adriamicina ou daunorrubicina em dose inferior a $150\text{mg}/\text{m}^2$ associado à radioterapia de mediastino;
- fora da terapia por pelo menos 7 anos;
- sobreviventes de câncer diagnosticados na infância ou adolescência tratados no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer;
- preenchimento do consentimento pós-informado.

b) grupo CONTROLES:

- indivíduos sadios e sem antecedentes de doença sistêmica ou oncológica;
- preenchimento do consentimento pós-informado.

3.1.3 Critérios de Exclusão para os dois Grupos

- pacientes portadores de:
 - cardiopatias congênita ou adquirida;
 - hipertensão arterial sistêmica;
 - obesidade (índice de massa corpórea superior a $30\text{ Kg} / \text{m}^2$);
 - arritmias cardíacas diagnosticadas pelo eletrocardiograma;
- usuários de drogas ilícitas em qualquer época da vida;

- tabagismo.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Entrevista e Consentimento Pós-informado

Nos dois grupos, antes da realização do estudo ecocardiográfico, o paciente ou o familiar responsável era submetido à entrevista, sendo fornecidas explicações a respeito do projeto, do exame a ser realizado e sobre o preenchimento do consentimento pós-informado (ANEXO 1). Para cada indivíduo do grupo CONTROLES era feita uma avaliação clínica, antes do estudo ecocardiográfico, que era constituída por anamnese e exame físico cardiológico (Anexo 2).

3.2.2 Variáveis Sócio-Demográficas e Clínicas

Os dados sócio-demográficos e clínicos referentes ao grupo PACIENTES, obtidos a partir do prontuário médico, foram:

- sexo;
- raça;
- idade atual e idade na época do diagnóstico (início do tratamento);
- superfície corpórea atual (SC);
- diagnóstico histológico do câncer;
- período de acompanhamento;
- dose total da medicação em mg/m² (DoseT);
- emprego ou não de radioterapia do mediastino (RTX);
- sintomatologia;

3.2.3 Exames Ecocardiográficos

Todos os registros ecocardiográficos e a análise dos dados foram realizados por um único examinador (o proponente do trabalho).

O aparelho utilizado para a realização dos exames ecocardiográficos foi o modelo Logic 500 da marca GE. Utilizou-se um transdutor multifrequencial eletrônico de 2,5 a 3,75 MHz. Os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma durante o registro ecocardiográfico. Os exames foram realizados com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, dos quais obtiveram-se imagens nos cortes paraesternal longitudinal e transversal e nos apicais de quatro e duas câmaras. As medidas do modo-M e do modo bidimensional foram obtidas segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN et al. 1978; TAJIK et al. 1978). Todos os exames foram gravados em fita de vídeo (VHS ou super VHS) para posterior análise do observador. Os dados foram coletados e registrados em um banco de dados (SPSS).

Em todas as medidas e cálculos realizados utilizou-se o sistema de vídeo e "software" cardiológico do aparelho System Five –GE.

3.2.3.1 Variáveis Ecocardiográficas

As variáveis ecocardiográficas estudadas foram:

Estudo morfométrico do ventrículo esquerdo

- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE);
- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE);

- espessura do septo ventricular em sístole (SEPTO S);
- espessura do septo ventricular em diástole (SEPTO D);
- espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PP D);
- espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em sístole (PP S);

Estudo com Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral

- pico de velocidade da onda E (ONDA E);
- velocidade média da onda E (ONDA E-m);
- integral de velocidade-tempo da onda E (ONDA E-VTI)
- pico de velocidade da onda A (ONDA A);
- velocidade média da onda A (ONDA A-m);
- integral de velocidade-tempo da onda A (ONDA A-VTI);
- duração da onda A (ONDA A-dur);

Estudo com Doppler pulsátil do fluxo das veias pulmonares

- pico da onda sistólica da veia pulmonar (VPSIS);
- velocidade média da onda sistólica da veia pulmonar (VPSIS -m);
- integral de velocidade-tempo da onda sistólica da veia pulmonar (VPSIS-VTI) ;
- pico de velocidade da onda diastólica da veia pulmonar (VPDIAS);
- velocidade média da onda diastólica da veia pulmonar (VPDIAS-m);

- integral de velocidade-tempo da onda diastólica da veia pulmonar (VPDIAS-VTI);
- pico de velocidade da onda reversa pulmonar (VPREVERS);
- velocidade média da onda reversa pulmonar (VPREV-m);
- integral de velocidade-tempo da onda reversa pulmonar (VPREV-VTI);
- duração da onda reversa pulmonar (VPREV-dur);

Variáveis de função miocárdica

- tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (B);
- soma dos tempos de ejeção do ventrículo esquerdo, contratilidade e relaxamento isovolumétrico (A);
- pico de velocidade da onda diastólica precoce do Doppler Tecidual obtida na região do anel da valva mitral (Onda E');
- índice de performance miocárdico (IPM);
- fração de ejeção (FE);
- fração de encurtamento (% Δ D);
- frequência cardíaca (FC);
- relação entre pico da onda sistólica e da onda diastólica da veia pulmonar (S / D);
- relação onda E / onda A (E/A);
- tempo de desaceleração (TD);
- tempo de desaceleração corrigido pela frequência cardíaca (TD-c);
- tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV);

- tempo de relaxamento isovolumétrico corrigido pela frequência cardíaca (TRIV-c);
- relação entre velocidade máxima da onda E e velocidade máxima da onda E' - (E/E');
- relação entre duração da onda reversa pulmonar e duração da onda A (RA-dur);

3.2.3.2 Estudo da Função Sistólica

A função sistólica foi analisada pelo modo-M, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN et al. 1978; TAJIK et al. 1978) fazendo-se a média de 5 ciclos cardíacos.

Foram calculados:

- Fração de encurtamento ($\% \Delta D$) dada pela fórmula abaixo, considerando-se valores normais maiores ou iguais a 29%.

$$\frac{\text{Diâmetro diastólico do VE} - \text{Diâmetro sistólico do VE}}{\text{Diâmetro diastólico do VE}}$$

Diâmetro diastólico do VE

VE= ventrículo esquerdo

- Fração de ejeção (FE) pelo método de Teichholz dada pela fórmula, considerando-se valores normais maiores ou iguais a 0,56.

$$\frac{\text{Volume diastólico final do VE} - \text{Volume sistólico final do VE}}{\text{Volume diastólico final do VE}}$$

Volume diastólico final do VE

onde o volume é calculado pela seguinte fórmula (FOLLAND et al. 1979):

$$V = \left(\frac{7,0}{2,4 + D} \right) \cdot D^3$$

D= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

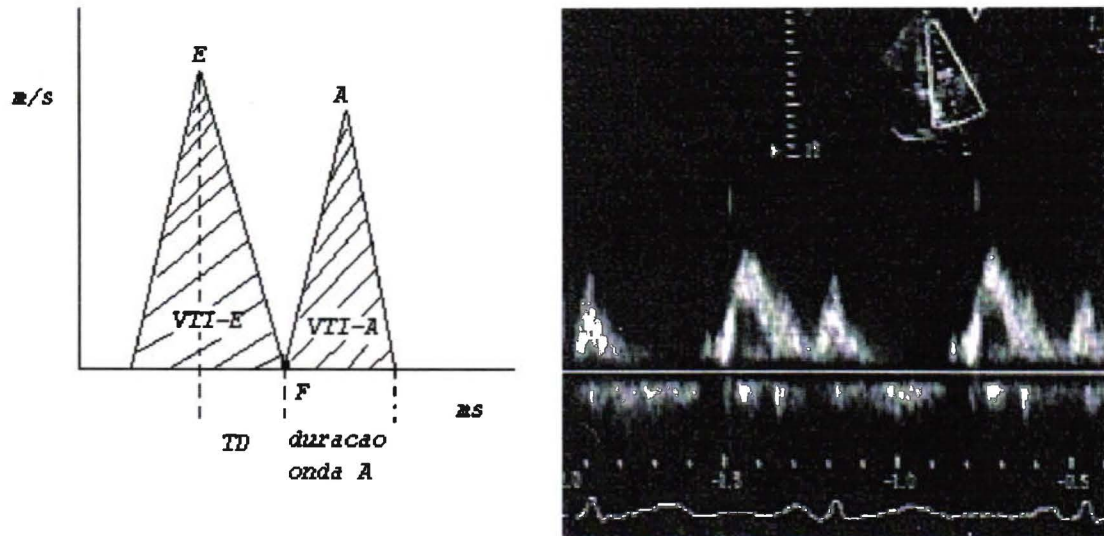
3.2.3.3 Estudo da Função Diastólica

O estudo da função diastólica pelo ecocardiograma foi realizado pela análise dos fluxos transvalvar mitral e das veias pulmonares, Doppler Tecidual e Índice de Performance Miocárdica (IPM). Cada medida foi obtida da média de 5 ciclos cardíacos consecutivos.

- DOPPLER PULSÁTIL DO FLUXO TRANSVALVAR MITRAL

Foi obtido a partir do fluxo transvalvar mitral, adquirido a partir da imagem em corte ecocardiográfico apical das 4 câmaras cardíacas. A amostra volume do Doppler pulsátil foi posicionada na região da extremidade dos folhetos da valva mitral na diástole, aceitando-se a angulação entre o feixe de ultra-som e o fluxo sanguíneo não superior a 30 graus. Com a utilização desta técnica foram obtidos traçados característicos do fluxo valvar mitral composto de duas ondas positivas (Figura 1) denominadas ondas E (enchimento diastólico rápido) e onda A (contração atrial).

Foram medidos os picos de velocidade das ondas E e A, suas respectivas velocidades médias e integrais de velocidade, tempo de desaceleração (TD) da rampa EF e o tempo de duração da onda A (Figura 1).



VTI-E = integral de tempo-velocidade da onda E
 VTI-A = integral de tempo-velocidade da onda A

Figura 1 - Registro ecocardiográfico do fluxo transvalvar mitral normal

• DOPPLER PULSÁTIL DO FLUXO DA VEIA PULMONAR

O fluxo da veia pulmonar foi obtido colocando-se a amostra volume do Doppler pulsátil na veia pulmonar superior direita, aproximadamente 2 cm da sua desembocadura no átrio esquerdo. O Mapeamento do Fluxo em Cores foi utilizado para melhor mapeamento do fluxo desta veia. O traçado obtido era composto de uma onda sistólica (onda S), uma onda diastólica (onda D) e uma onda de fluxo reverso (onda R), conforme demonstrado na Figura 2.

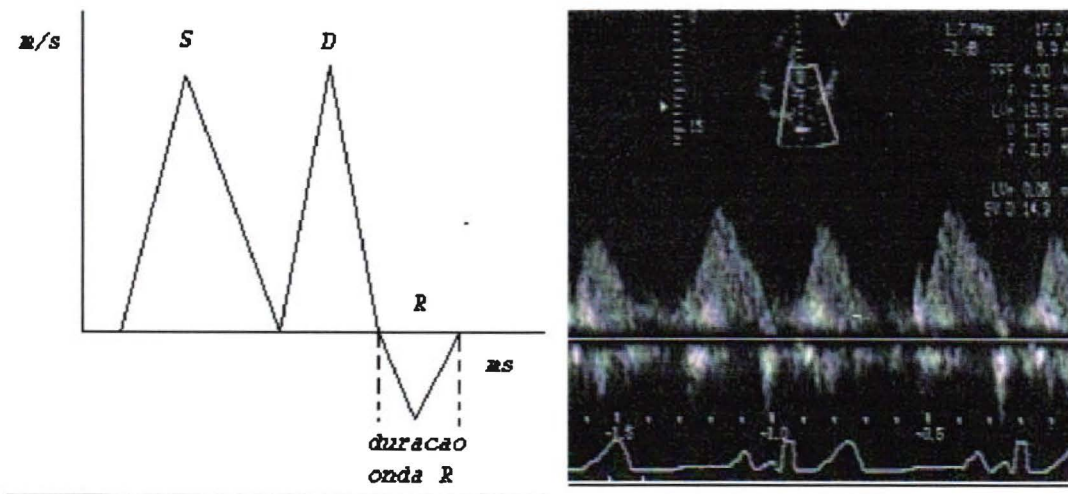
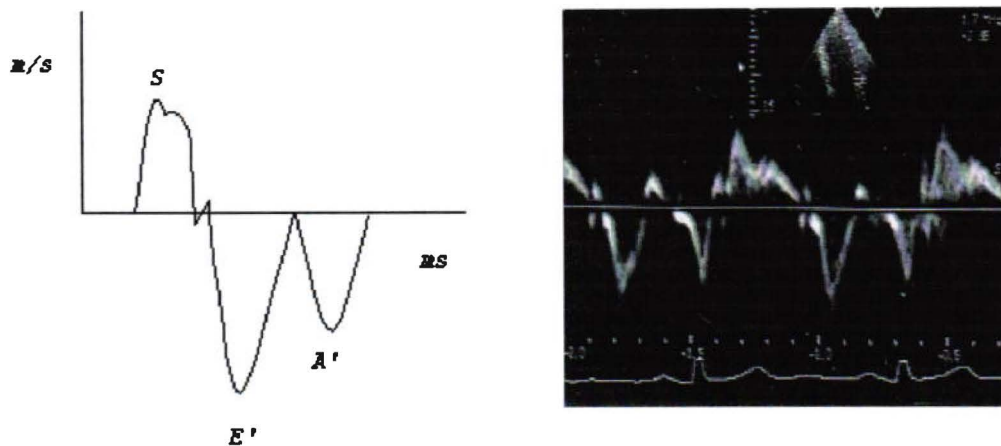


Figura 2 - Modelo normal do Doppler de veia pulmonar.

3.2.3.4 Doppler Tecidual

O registro do Doppler Tecidual foi obtido posicionando-se a amostra volume na região do anel mitral que faz contato com a parede lateral do ventrículo esquerdo. Respeitou-se um ângulo reto entre o cursor do Doppler pulsado e o anel mitral. O registro está demonstrado na Figura 3. Foi de interesse deste estudo a medida da velocidade precoce diastólica do anel mitral (Onda E').



S = sinal sistólico de velocidade em direção ao ápice;
 E' = velocidade precoce diastólica do anel mitral;
 A' = velocidade tardia diastólica do anel mitral.

Figura 3 - Doppler Tecidual do anel Mitral

3.2.3.5 Índice de Performance Miocárdica (IPM)

O IPM permite avaliar a função miocárdica, englobando fenômenos sistólicos e diastólicos sendo, portanto, influenciado pela pré-carga e pós-carga. Ele estabelece relação entre o período de contração isovolumétrica, o período de ejeção e o período de relaxamento isovolumétrico.

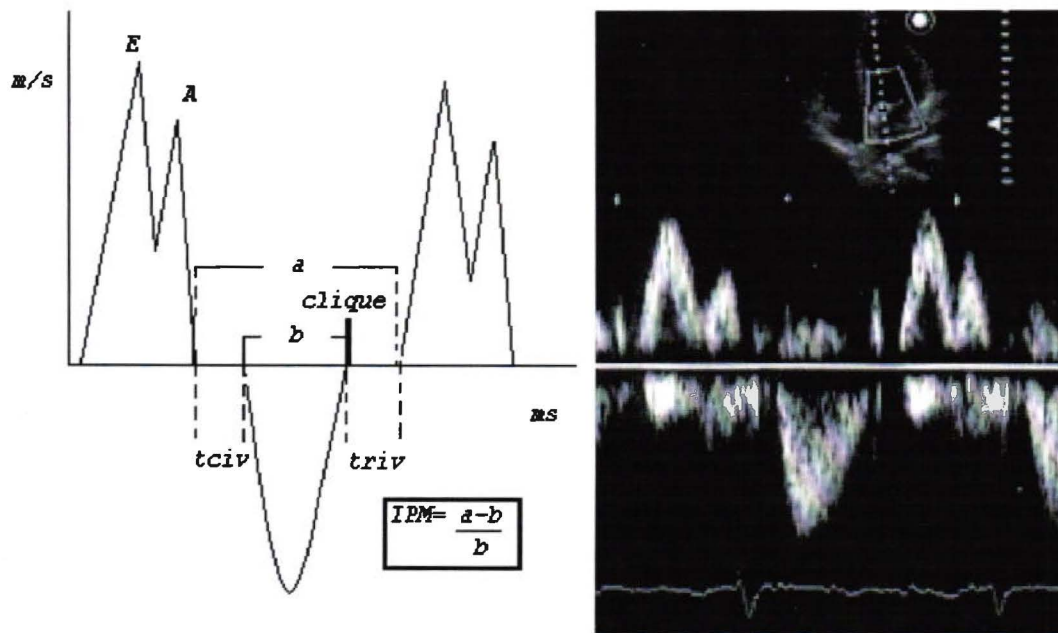


Figura 4 - Onda de Doppler do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo

- onde b = tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; a = intervalo de tempo medido após fechamento da valva mitral em um ciclo cardíaco até a abertura da valva mitral no ciclo seguinte. Portanto, inclui-se a soma dos tempos de ejeção do ventrículo esquerdo (b), da contratilidade isovolumétrica (TCIV) e do relaxamento isovolumétrico (TRIV).

Com a amostra volume entre a via de saída do ventrículo esquerdo e o folheto anterior da valva mitral, obteve-se onda de ejeção do ventrículo esquerdo, clique de fechamento da aorta, abertura e fechamento da valva mitral (Figura 4). O IPM é dado pela fórmula exibida na Figura 4.

Outra informação fundamental no estudo da função diastólica obtida desse registro é o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), ou seja, o intervalo que vai do fechamento da valva aórtica (clique de fechamento) até a abertura da valva mitral (Figura 4).

3.2.4 Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas; as quantitativas na forma de médias e desvios-padrão. Na análise das variáveis quantitativas, a hipótese de distribuição normal foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis em que a suposição de normalidade não foi rejeitada, as médias dos dois grupos foram comparadas pelo teste t de student, do contrário utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. (BERQUÓ ES et al., 1981; MORETTIN e BUSSAB, 1982; DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

Como alternativa à análise das comparações de médias, estudou-se os valores dos índices ecocardiográficos dos pacientes, tomando por referência os percentis do grupo CONTROLES. Realizou-se um estudo de frequências, identificando os percentis 5% e 95% do grupo CONTROLES e analisando, em seguida, a distribuição dos pacientes em cada faixa (<5%, entre 5% e 95% ou > 95%). Para a análise das relações entre variáveis clínicas e variáveis ecocardiográficas (percentis), foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

As relações entre as variáveis quantitativas foram analisadas pelo coeficiente de correlação linear de Pearson. Finalizou-se tal estudo

aplicando a análise de regressão logística, na tentativa de estabelecer fatores de risco para cardiotoxicidade.

O nível de significância utilizado foi 0,05, e o programa estatístico para os processamentos foi o "SPSS for Windows", versão 8.0.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

4.1.1 Variáveis Clínicas

4.1.1.1 Diagnósticos

O grupo PACIENTES distribuiu-se, em relação ao diagnóstico, em osteossarcoma (27,1%), seguido de Leucemias e linfomas (18,6 %) e Tumor de Wilms (12,9) (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo os diagnósticos.

Diagnóstico	N	%
Osteossarcoma	19	27,1
Leucemias	13	18,6
Linfomas	13	18,6
Tumor de Wilms	9	12,9
Rabdomiossarcomas	4	5,7
Tumor de células germinativas	2	2,9
Outros	10	14,3
TOTAL	70	100,0

4.1.1.2 Idade ao Realizar o Diagnóstico

A idade dos pacientes ao realizar o tratamento variou de 1 a 17 anos de idade (média de 7,39 anos; Desvio Padrão = 4,71). Dentre os pacientes, 45,70% apresentavam idade menor que 5 anos ao diagnóstico (Tabela 4).

4.1.1.3 Dose Total de Antracíclico

A dose total de antracíclico variou de 150 a 868 mg/m² (média de 321,60 mg/m²; Desvio Padrão = 122,31), sendo que a maior parte dos pacientes recebeu doses menores que 350 mg/m² (65,70%) (Tabela 4).

4.1.1.4 Período de Acompanhamento

O período de acompanhamento foi de 7 a 30 anos (média de 13,89 anos; Desvio Padrão = 4,09), e a maior parte encontrava-se há mais de 12 anos (57,20%) fora de terapia (Tabela 4).

4.1.1.5 Sintomatologia

Apenas 5 pacientes (7,10%) referiram queixas clínicas durante a entrevista, e do tipo dispnéia a grandes esforços (Tabela 4).

4.1.1.6 Radioterapia do Mediastino

Apenas 7 pacientes (10%) fizeram radioterapia do mediastino associada ao uso de antraciclina (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo idade ao diagnóstico, dose total, quadro clínico e radioterapia do mediastino.

Variável	Categoria	N	%
Idade ao Diagnóstico (anos)	Até 5	32	45,70
	6 a 10	18	25,70
	11 e +	20	28,60
Dose total (mg/ m²)	até 350	46	65,70
	> 351	24	34,30
Acompanhamento (anos)	7 a 12	30	42,80
	> 12	40	57,20
Sintomas	não	65	92,90
	sim	5	7,10
Radioterapia de Mediastino	não	63	90,00
	sim	7	10,00
TOTAL		70	100

4.1.2 Variáveis Ecocardiográficas

4.1.2.1 Medidas Morfométricas do Ventrículo Esquerdo

No grupo PACIENTES a média do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) foi maior quando comparado ao grupo CONTROLES ($p < 0,001$). Observou-se redução da espessura miocárdica septal em sístole (SEPTO S), da parede posterior em sístole (PP S) e em diástole (PP D) no grupo PACIENTES (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis morfométricas do ventrículo esquerdo, segundo o grupo.

Variável (mm)	GRUPO		p-valor
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	
DDVE	48,67 (5,88)	49,23 (3,93)	0,511 ^t
DSVE	32,26 (4,61)	28,84 (2,71)	<0,001 ^m *
SEPTO D	7,69 (0,84)	7,90 (0,90)	0,104 ^m
SEPTO S	12,26 (1,58)	14,01 (1,71)	<0,001 ^t *
PP D	7,00 (0,95)	7,47 (0,93)	0,002 ^m *
PP S	12,40 (1,75)	14,71(2,03)	<0,001 ^m *

^m - nível descritivo do teste Mann-Whitney.^t - nível descritivo do teste t-student.

4.1.2.2 Doppler Pulsátil do Fluxo Transvalvar Mitral

Ao avaliar-se o fluxo transvalvar mitral observou-se valores significativamente menores da onda E (pico-ONDA E, velocidade média-ONDA E-m, integral de tempo-velocidade-ONDA E-VTI) no grupo PACIENTES. As demais variáveis estudadas não se diferenciaram significativamente do grupo CONTROLES (Tabela 6).

Tabela 6 – Variáveis do fluxo transvalvar mitral, segundo o grupo.

Variável	GRUPO		p-valor
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	
ONDA E (m/seg)	0,89 (0,17)	0,96 (0,17)	0,015 ^T
ONDA E-m (m/seg)	0,54 (0,09)	0,59 (0,10)	0,037 ^M
ONDA E-VTI (cm)	11,19 (2,45)	12,40 (2,69)	0,007 ^T
ONDA A (m/seg)	0,57 (0,13)	0,54 (0,12)	0,276 ^T
ONDA A-m (m/seg)	0,37 (0,08)	0,36 (0,08)	0,261 ^T
ONDA A-VTI (cm)	4,55 (1,50)	4,22 (1,18)	0,159 ^T
ONDA A-dur (ms)	100,49 (9,94)	103,00 (8,39)	0,108 ^T

^M - nível descritivo do teste Mann-Whitney.^T - nível descritivo do teste t-student.

4.1.2.3 Doppler do Fluxo da Veia Pulmonar

A análise da veia pulmonar superior direita realizada pelo Doppler no grupo PACIENTES mostrou diferença significativa da velocidade média (VPSIS-m) e da integral de tempo-velocidade (VPSIS-VTI) (Tabela 7).

Tabela 7 - Variáveis do Doppler da veia pulmonar superior direita, segundo o grupo.

Variável	GRUPO		p-valor
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	
VPSIS (m/Seg)	0,46 (0,10)	0,50 (0,12)	0,055 ^T
VPSIS-m (m/seg)	0,35 (0,33)	0,34 (0,08)	0,034 ^M
VPSIS VTI (cm)	11,40 (2,55)	12,45 (3,00)	0,028 ^T
VPDIAS (m/Seg)	0,60 (0,13)	0,61 (0,11)	0,704 ^T
VPDIAS-m (m/Seg)	0,37 (0,09)	0,37 (0,07)	0,880 ^M
VTI-VPDIAS (cm)	10,86 (2,86)	10,72 (2,22)	0,750 ^T
VPREV (m/Seg)	0,23 (0,06)	0,24 (0,05)	0,115 ^M
VPREV-m (m/Seg)	0,16 (0,05)	0,17 (0,04)	0,114 ^M
VTI-VPREV (cm)	1,65 (0,39)	1,68 (0,38)	0,620 ^T
VPREV-dur (ms)	98,29 (12,17)	97,77 (9,44)	0,784 ^T

^M - nível descritivo do teste Mann-Whitney.^T - nível descritivo do teste t-student.

4.1.2.4 Índices de Quantificação das Funções Sistólica e Diastólica

A fração de ejeção (FE) e a fração de encurtamento (% Δ D) mostraram-se reduzidas no grupo PACIENTES ($p < 0,01$) quando comparou-se as médias dos dois grupos (Tabela 8). Ao analisar-se estes índices, considerando-se valores de normalidade da literatura (FE > 0,56; % Δ D > 29%), observou-se que havia ocorrido redução da FE em 15 pacientes (21,4%) e do % Δ D em 14 pacientes (20,0%). Nenhuma alteração foi observada no grupo CONTROLES. Os valores mínimos destes índices, encontrados no grupo PACIENTES, foram 0,48 para FE e 24% para % Δ D. Estes valores foram considerados compatíveis com a disfunção ventricular esquerda de grau discreto.

As relações E/A, E/A-VTIc apresentaram-se reduzidas no grupo PACIENTES em relação ao grupo CONTROLES ($p=0,022$ e $p=0,011$, respectivamente). O IPM encontrau-se prolongado no grupo PACIENTES ($p < 0,001$). A relação S/D-VTI, obtida a partir do Doppler da veia pulmonar mostrou diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos. Os resultados do Doppler Tecidual, representados pela relação E/E', não mostraram diferenças quando comparou-se os grupos ($p= 0,241$).

O tempo de desaceleração (TD-c) e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV-c) corrigidos pela frequência cardíaca mostraram-se prolongados em relação ao grupo CONTROLES, tendendo ao relaxamento anormal do ventrículo esquerdo como observado em índices anteriores (Tabela 8).

Tabela 8 - Índices ecocardiográficos que avaliam a função ventricular esquerda, segundo o grupo.

Variável	GRUPO		p-valor
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	
FE	0,59 (0,05)	0,67 (0,03)	<0,001 ^m
%Δ D	33,60 (4,68)	41,42 (2,96)	<0,001 ^m
E/A	1,63 (0,49)	1,81 (0,45)	0,022 ^t
E/A-VTlc	2,65 (0,89)	3,15 (1,15)	0,011 ^m
IPM	0,55 (0,14)	0,45 (0,09)	<0,001 ^t
S/D	0,81 (0,25)	0,84 (0,18)	0,482 ^t
S/D-VTI	1,10 (0,34)	1,18 (0,27)	0,026 ^m
RA-dur	1,03 (0,17)	1,06 (0,12)	0,044 ^m
E/E'	5,21 (1,60)	4,86 (1,00)	0,241 ^t
TD	166,51 (28,08)	155,14 (14,62)	0,004 ^m
TRIV	91,20 (13,89)	80,41 (7,92)	<0,001 ^m
TD-c	180,91 (32,37)	168,29 (20,73)	0,008 ^t
TRIV-c	97,7 (15,5)	87,18 (9,72)	<0,001 ^t

^m - nível descritivo do teste Mann-Whitney.

^t - nível descritivo do teste t-student.

No gráfico a seguir (Gráfico 1), estão ilustradas as variáveis: fração de ejeção (FE), fração de encurtamento (%Δ D), relação E/A, índice de performance miocárdica (IPM), tempo de desaceleração (TD-c) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV-c), corrigidos pela frequência cardíaca,

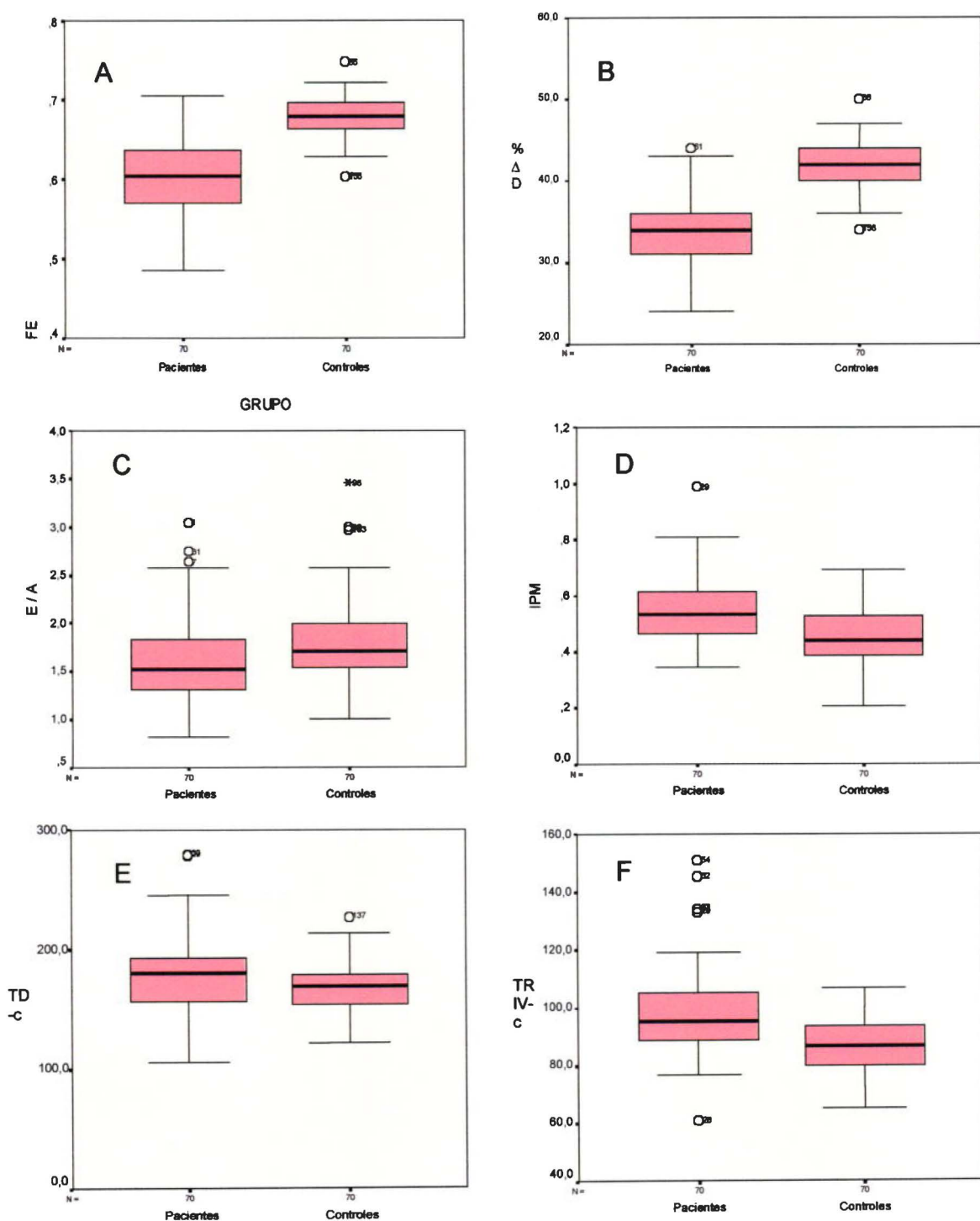


Gráfico 1 - Comparação de médias das variáveis FE (A), % Δ D (B), relação E/A (C), IPM (D), TD-c (E), TRIV-c (F) entre grupo PACIENTES e CONTROLES.

4.1.3 Índices ecocardiográficos do grupo pacientes baseado nos percentis do grupo controles

Para cada variável do grupo CONTROLES foram calculados os percentis 5% e 95%, verificando-se a distribuição dos pacientes em cada uma das 3 faixas: menor que 5% (abaixo do esperado), entre 5% e 95% ("faixa de normalidade") e maior que 95% (acima do esperado). Essas proporções estão representadas no Gráfico 2.

A maior parte das frações de ejeção ($n=51$, 72,9%) e das frações de encurtamento ($n=46$, 65,7%) do grupo PACIENTES apresentaram-se menor que o percentil 5% (Gráfico 2).

Quando analisou-se os demais índices ecocardiográficos, observou-se que a maior parte dos pacientes (entre 68% e 89% - representados em amarelo no Gráfico 2) apresentou seus índices ecocardiográficos entre os percentis 5% e 95%. Em relação aos tempos de desaceleração (TD), de relaxamento isovolumétrico (TRIV), de desaceleração corrigido pela frequência cardíaca (TD-c), de relaxamento isovolumétrico corrigido pela frequência cardíaca (TRIV-c) e do índice de performance miocárdica (IPM), obteve-se um número expressivo de pacientes acima do percentil 95% (pelo menos 20%, enquanto o esperado na curva normal seria de no máximo 5%). Tal resultado mostra a tendência ao prolongamento destes índices.

Com exceção da relação S/D e E/E', as demais variáveis mostraram médias estatisticamente diferentes entre os dois grupos. No entanto, a proporção de pacientes dentro da faixa de normalidade foi de 80%, ou seja, próximo do esperado (90%) para uma população normal.

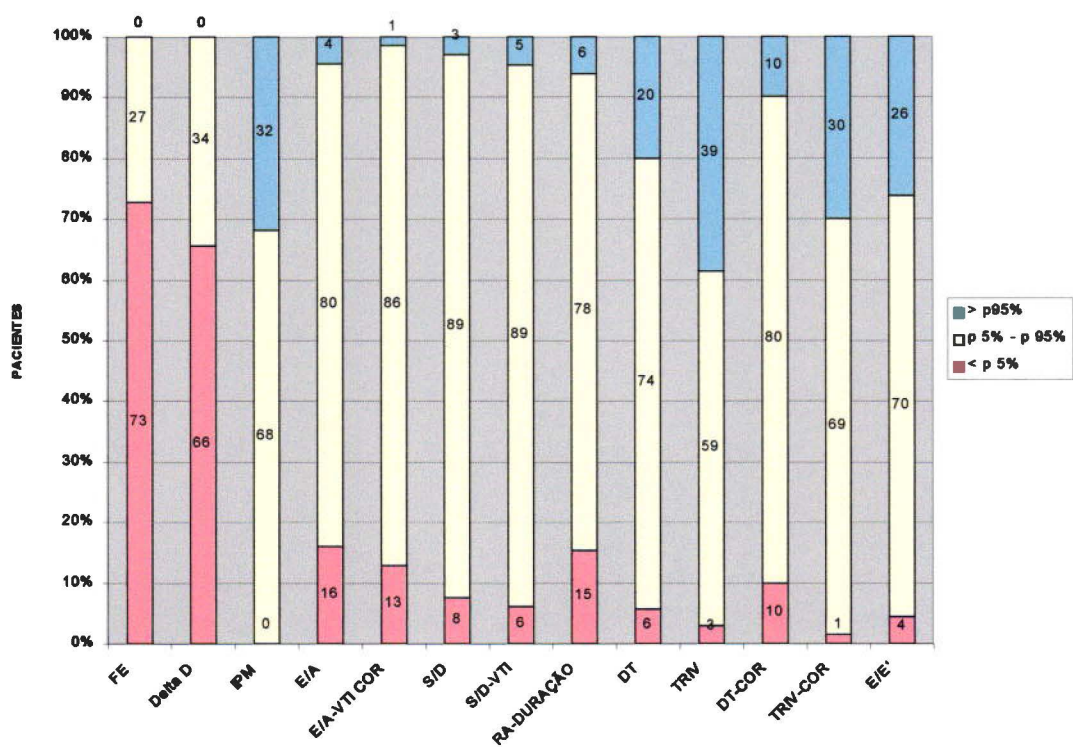


Gráfico 2 - Comportamento das variáveis ecocardiográficas do grupo PACIENTES baseado nos percentis do grupo CONTROLES.

Avaliou-se a relação entre as variáveis ecocardiográficas e as variáveis clínicas: sexo, raça, radioterapia do mediastino, sintomatologia, dose total e tempo de acompanhamento. Para isso, comparou-se a distribuição dos subgrupos formados pelas variáveis clínicas em cada faixa de percentil, não encontrando relação significativa. Quanto à variável “idade ao diagnóstico”, observamos que o grupo etário tratado, acima de 5 anos de idade, apresentou relação E/A significativamente abaixo do percentil 5% (representados em vermelho no Gráfico 3) ($p = 0,008$).

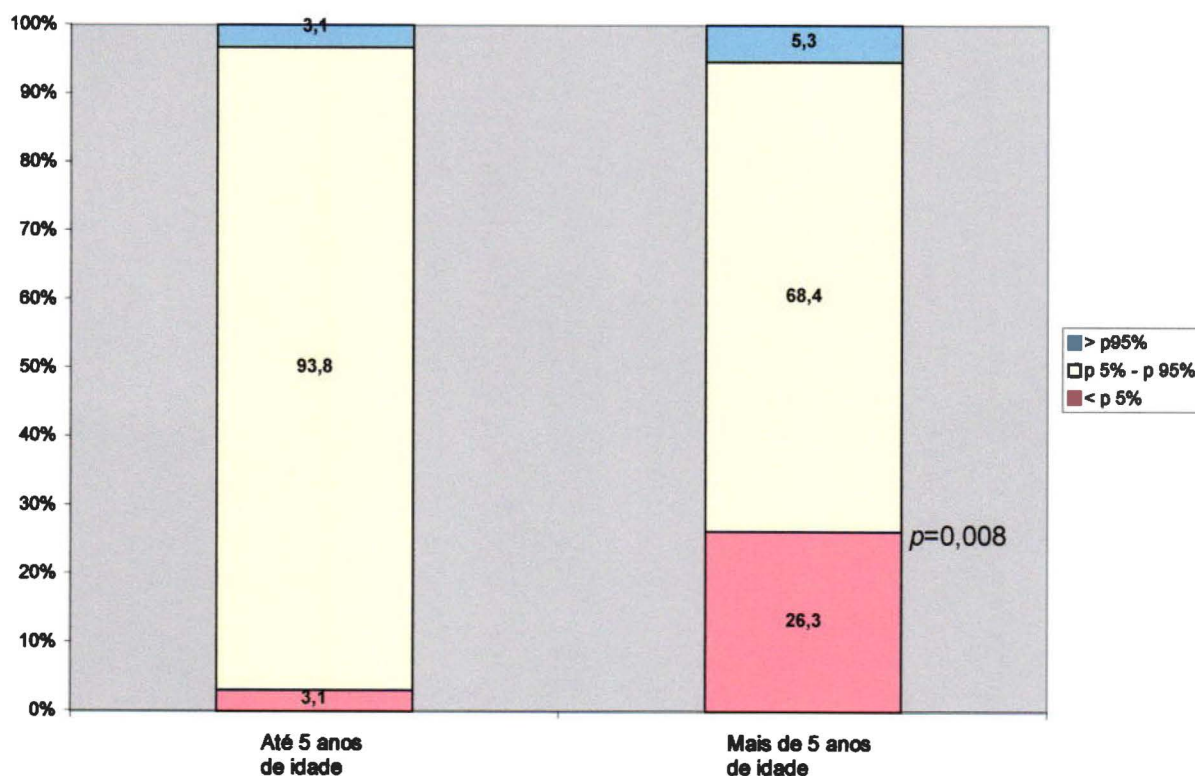


Gráfico 3 - Distribuição em percentis da relação E/A segundo a idade ao diagnóstico.

4.2 ANÁLISE DAS CORRELAÇÕES

Os coeficientes de correlação entre as variáveis clínicas (dose total, idade ao diagnóstico e tempo de acompanhamento) e as variáveis ecocardiográficas que avaliam a função sistólica e diastólica estão representados na Tabela 9. Apesar de algumas correlações terem mostrado algum significado do ponto de vista estatístico, elas não alcançaram índice de correlação superior a 0,5, o que representaria apenas uma correlação razoável. A maior correlação (em vermelho na Tabela 9) foi obtida entre a

idade ao diagnóstico e a relação E/A ($r=-0,416$), sugerindo que quanto maior a idade menor a relação E/A.

Tabela 9 - Correlações entre variáveis clínicas e índices ecocardiográficos das funções sistólica e diastólica.

	Idade ao diagnóstico	Tempo de seguimento	Dose total
FE	$r= 0,120$ $p= 0,321$	$r= -0,238$ $p= 0,048$	$r= -0,277$ $p= 0,020$
% Δ D	$r= 0,274$ $p= 0,022$	$r= -0,250$ $p= 0,037$	$r= -0,253$ $p= 0,035$
IPM	$r= 0,124$ $p= 0,307$	$r= 0,115$ $p= 0,343$	$r= -0,039$ $p= 0,750$
E/E'	$r= -0,058$ $p= 0,792$	$r= 0,253$ $p= 0,244$	$r= 0,200$ $p= 0,359$
E/A	$r= -0,416$ $p= <0,001$	$r= -0,064$ $p= 0,599$	$r= -0,116$ $p= 0,339$
S/D	$r= 0,044$ $p= 0,726$	$r= 0,024$ $p= 0,845$	$r= 0,224$ $p= 0,069$
VPREV	$r= -0,230$ $p= 0,063$	$r= -0,028$ $p= 0,826$	$r= -0,152$ $p= 0,222$
RA-dur	$r= -0,008$ $p= 0,951$	$r= 0,038$ $p= 0,763$	$r= -0,206$ $p= 0,099$
TD	$r= 0,274$ $p= 0,022$	$r= -0,040$ $p= 0,743$	$r= 0,212$ $p= 0,078$
TRIV	$r= 0,251$ $p= 0,036$	$r= 0,019$ $p= 0,879$	$r= 0,285$ $p= 0,017$
TDc	$r= 0,315$ $p= 0,008$	$r= -0,050$ $p= 0,683$	$r= 0,134$ $p= 0,268$
TRIVc	$r= 0,311$ $p= 0,009$	$r= 0,008$ $p= 0,949$	$r= 0,213$ $p= 0,077$

A Tabela 10 mostra as correlações entre as principais variáveis ecocardiográficas.

Tabela 10 - Correlações entre as principais variáveis ecocardiográficas.

r=valor	%Δ D	IPM	E/E'	E/A	S/D	VP REV	TD	TRIV	TDc	TRIVc
p=valor										
FE	0,925 <0,001	-0,499 <0,001	-0,169 0,115	0,211 0,012	0,13 0,882	0,132 0,125	-0,269 0,001	-0,507 <0,001	-0,222 0,008	- 0,466 <0,001
%Δ D		-0,493 <0,001	-0,175 0,104	0,199 0,018	-0,027 0,758	0,148 0,086	-0,241 0,004	-0,488 <0,001	-0,198 0,019	-0,453 <0,001
IPM			0,177 0,098	-0,272 0,001	-0,075 0,384	-0,028 0,743	0,268 0,001	0,487 <0,001	0,220 0,009	0,450 <0,001
E/E'				0,075 0,490	0,287 0,007	0,002 0,982	0,039 0,720	0,311 0,003	-0,038 0,728	0,207 0,053
E/A					-0,178 0,037	0,042 0,628	-0,231 0,006	-0,315 <0,001	-0,350 <0,001	-0,454 <0,001
S/D						-0,058 0,506	0,081 0,348	0,158 0,065	0,089 0,299	0,174 0,042
VPRE V							-0,172 0,045	-0,239 0,005	-0,091 0,293	-0,160 0,062
TD								0,394 <0,001		0,356 <0,001

Nesta análise, houve fraca correlação, embora significativa entre algumas variáveis que espelham a função ventricular esquerda.

O índice de performance miocárdica (IPM) (Gráfico2), o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de relaxamento isovolumétrico corrigido pela frequência cardíaca (TRIV-c) apresentaram tendência para aumentar nos pacientes e tendência para o relaxamento anormal do ventrículo esquerdo, por vezes acompanhados de queda da fração de ejeção (FE) e da fração de encurtamento (%Δ D). O tempo de desaceleração (TD) e o tempo de desaceleração corrigidos pela frequência cardíaca (TDc) não mostraram correlação com a fração de ejeção (FE) e com a fração de encurtamento (%Δ D).

O índice de performance miocárdica (IPM) correlacionou-se negativamente com a fração de ejeção (FE) e com a fração de encurtamento (% Δ D), como mostra o Gráfico 4.

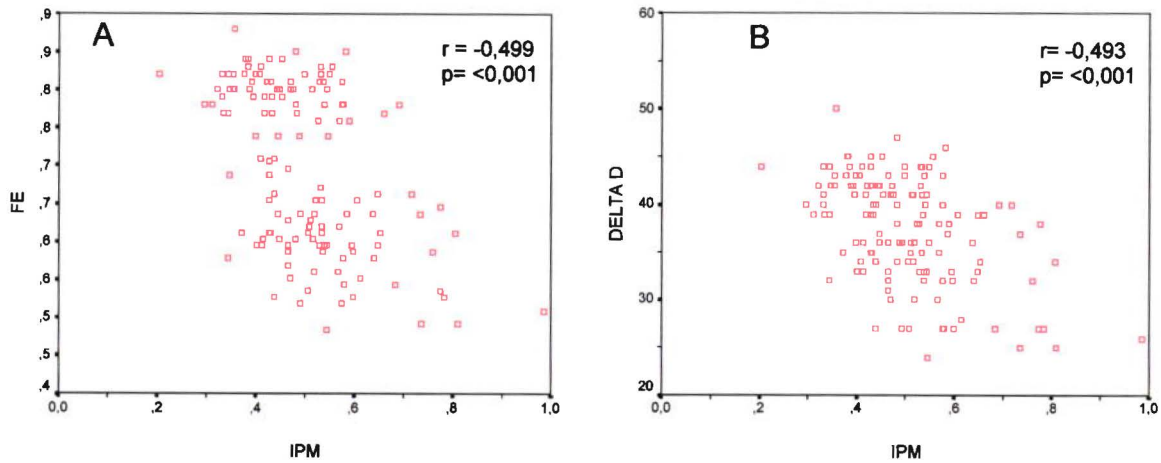


Gráfico 4 – Correlações entre IPM e FE (A) e % Δ D (B).

O índice de performance miocárdica (IPM) tendeu a aumentar conforme o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de relaxamento isovolumétrico corrigidos pela frequência cardíaca (TRIV-c) alargaram.

Quando estudou-se a relação E/A, observou-se que houve tendência, que quanto menor foi a relação E/A, mais prolongado tendeu a ficar o tempo de relaxamento isovolumétrico corrigido ou não pela frequência cardíaca e o tempo de desaceleração corrigido pela frequência cardíaca (TD-c).

O comportamento do tempo de desaceleração (TD) e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), apesar da correlação, foi o esperado. Quanto maior a tendência ao prolongamento do tempo de desaceleração (TD), maior o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

4.3 REGRESSÃO LOGÍSTICA

No intuito de identificar quais fatores clínicos (sexo, raça, idade, tempo de acompanhamento e dose) estariam associados às alterações na função sistólica, foram ajustados dois modelos de regressão logística, considerando como variável dependente a FE alterada (valores menores que 0,55) (Modelo 1 - Tabela 11) e $\% \Delta D$ alterada (valores menores que 28%) (Modelo 2 - Tabela 12). Os dados não permitem estabelecer fatores de risco. Porém, vale ressaltar que, em ambos os modelos as variáveis que apresentaram menores níveis descritivos foram tempo de seguimento e dose total, sugerindo, embora sem significância estatística, que quanto maiores estes valores, maior a chance de alteração na função sistólica, controlando dessa forma os efeitos de sexo, raça e idade.

Tabela 11 - Regressão logística – variável dependente FE, sexo, raça, idade ao realizar o diagnóstico, período de seguimento e dose total como variáveis explicativas.

Variável	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Sexo 1-feminino 2-masculino	1,0466	0,2778 3,9427	0,866
Raça 1-branca 2-não branca	2,3265	0,6106 8,8651	0,287
Idade ao diagnóstico	1,0206	0,8850 1,1769	0,738
Seguimento	1,1049	0,9544 1,2792	0,183
Dose total	1,0033	0,9985 1,0082	0,130

Tabela 12 - Regressão logística – variável dependente %Δ D, sexo, raça, idade ao realizar o diagnóstico, período de seguimento, dose total como variáveis explicativas.

Variável	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Sexo 1-feminino 2-masculino	0,8941	0,2425 3,2961	0,946
Raça 1-branca 2-não branca	2,0455	0,5470 7,6490	0,216
Idade ao diagnóstico	1,0241	0,8907 1,1774	0,779
Seguimento	1,1030	0,9450 1,2747	0,181
Dose total	1,0037	0,9989 1,0085	0,173

5 DISCUSSÃO

O uso freqüente das antraciclinas na prática oncológica diária, nas últimas três décadas, demonstrou efeito colateral indesejável sobre a fibra miocárdica; fato que despertou no clínico, a necessidade da monitorização cardíaca durante e após o tratamento, com o objetivo de evitar lesão miocárdica extensa e irreversível. Algumas antraciclinas foram desenvolvidas sinteticamente na tentativa de reduzir o efeito cardiotoxico. BU'LOCK et al. (1996) não conseguiram, entretanto, verificar diferença significativa entre o tratamento realizado com epirrubicina, doxorubicina e daunorubicina. Constatou-se nesta pesquisa que as doses iguais de doxorubicina e daunorubicina apresentaram o mesmo grau de toxicidade miocárdica ($1\text{mg}/\text{m}^2$ de adriamicina = $1\text{mg}/\text{m}^2$ de daunorubicina).

Vários autores demonstraram que os efeitos cardiotoxicos das antraciclinas são dose-dependente e podem ser observados precocemente, ou mesmo 20 anos após o término do tratamento (STEINHERZ et al. 1991). Dessa forma, quanto maior o período de seguimento, maior a possibilidade de detecção de algum comprometimento miocárdico, quer por meio de sintomas ou somente pelos exames complementares. POSTMA et al. (1996) recomendam o acompanhamento desses pacientes, por toda a vida. Os autores encontraram em 58% dos seus pacientes, alteração de algumas das variáveis cardíacas ao eletrocardiograma (estudo de potenciais tardios e presença de arritmias ventriculares) ou ao estudo ecocardiográfico (dilatação

ventricular esquerda, redução da fração de encurtamento ou da fração de ejeção).

Na fase aguda e subaguda da miocardite tóxica é marcante a redução da contratilidade miocárdica, podendo ocorrer sintomatologia exuberante. Os sintomas tornam-se mais intensos no período compreendido entre um e três meses após a última dose da antraciclina. Tais sintomas tendem a envolver com recuperação parcial da função nos quatro anos que se seguem (STEINHERZ et al. 1995). Posteriormente, são mais comuns alterações sub-clínicas observadas somente nos exames complementares. O quadro de insuficiência cardíaca aparece apenas após a redução significativa da função cardíaca.

O uso das antraciclinas nos extremos da vida predispõe a uma maior toxicidade cardíaca. Nesta casuística, 45,70% dos pacientes foram tratados antes dos 4 anos de idade (n=32), não sendo observado diferentes comportamentos de fração de ejeção (FE) e fração de encurtamento ΔD quando comparados às demais faixas etárias. Chamou-nos a atenção o fato de que o grupo PACIENTES que receberam antraciclinas com idade superior a 5 anos, apresentou relação E/A abaixo do percentil 5% em relação ao grupo CONTROLES ($p = 0,008$), sugerindo ter havido mais facilidade para o desenvolvimento de relaxamento anormal ventricular esquerdo. VON HOFF et al. (1979) encontraram maior incidência de alterações cardíacas no grupo de pacientes tratados com idade inferior a 4 anos. Eles estudaram fatores de risco em 4018 pacientes tratados em diversos centros e com a utilização de diferentes protocolos.

O uso das antraciclina, em idade inferior a quatro anos e após os primeiros 6 meses de vida (até o sexto mês de vida ocorre regeneração miocárdica), acarreta a morte do miócitos, sem substituição por novas células. Isso ocasiona, ao longo do tempo, retardo no crescimento miocárdico, desproporcionado em relação ao crescimento somático (LIPSHULTZ et al. 1991). No estudo que motivou esta tese, observou-se uma redução da espessura miocárdica da parede posterior na sístole (PP S) e na diástole (PP D). A redução da espessura da parede ventricular resulta no aumento da pós-carga ventricular e do estresse sistólico da parede ventricular esquerda, diminuindo o desempenho cardíaco ao longo do tempo (SUNG et al. 1997; LEANDRO et al. 1994; QUINONES et al. 1980). Tal comportamento seria responsável pelo quadro de insuficiência cardíaca tardia observado em alguns pacientes.

BOSSI et al. (2001) constataram maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo nos pacientes que receberam doses de antraciclina superiores a 280 mg/m^2 . NYSOM et al. (1998) obtiveram resultados bastante semelhantes ao avaliarem o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) no exame ecocardiográfico dos pacientes que utilizaram doses acumulativas de antraciclina menores que 300 mg/m^2 . Seus pacientes ($n = 189$ pacientes) tinham, em média, 8,1 anos de seguimento. Não observou-se, na nossa casuística, aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) em média. Verificou-se sim, aumento no diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. A ausência de aumento do diâmetro diastólico ventricular esquerdo, nesta fase do seguimento, implicou em predomínio da

redução do relaxamento ventricular esquerdo em relação ao déficit da função sistólica. TJEERDSMA et al. (1999) avaliaram pacientes tratadas de câncer de mama e observaram que metade delas, exibia alteração da função diastólica ventricular, apesar da função sistólica encontrar-se normal. A redução da contratilidade miocárdica é menos evidente na fase inicial do seguimento pós-uso de antraciclinas (GOORIN et al. 1990; LIPSHULTZ et al. 1991), predominando as anormalidades do relaxamento ventricular (disfunção diastólica).

Em vários estudos a incidência de disfunção miocárdica mostrou ser dependente do tempo de seguimento e da dose da medicação utilizada. Em contrapartida, nos estudos com baixa incidência de anormalidades miocárdicas o tempo de seguimento foi inferior a 10 anos, e a dose administrada inferior a 500 mg/m^2 (STEINHERZ et al. 1995). Na casuística desta tese, foram estudados pacientes na segunda e terceira décadas de vida, estando a maioria (57,2%) há mais de 12 anos fora de terapia (média de 13,89 anos). Mesmo assim, apesar de haver significância estatística, não houve correlação entre tempo de seguimento, dose total acumulada e redução dos índices sistólicos de avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo. A dose utilizada nestes pacientes estava, em média, abaixo de 450 mg/m^2 , fato que poderia explicar menor incidência de alterações da função sistólica ventricular. Talvez um período maior de seguimento possibilite o desenvolvimento de anormalidades mais evidentes, podendo estabelecer-se melhor correlação entre estas variáveis.

Em ampla revisão realizada por KREMER et al. (2002), a incidência de insuficiência cardíaca congestiva variou de 0% a 16%, havendo correlação significativa com a dose total infundida, analisando diversos protocolos de tratamento utilizados. Na nossa casuística, nenhum dos pacientes estudados apresentou quadro clínico evidente de insuficiência cardíaca congestiva, sendo que em apenas cinco pacientes (7,1%) o único sintoma referido foi dispnéia aos grandes esforços. Em 15 pacientes (21,4%) observou-se redução da fração de encurtamento ($\% \Delta D$) em relação à normalidade considerada na literatura (normal $\geq 29\%$). Percentuais semelhantes da fração de encurtamento ($\% \Delta D$) foram observados por STEINHERZ et al. (1991) (23%). LEUNG et al. (2000) descreveram que 5 pacientes (n = 77 pacientes) evoluíram com cardiomiopatia no período tardio pós-tratamento de leucemia mielóide aguda. Esses pacientes encontravam-se assintomáticos e com valores de fração de encurtamento ($\% \Delta D$) reduzidos (entre 22% e 25%). KRISCHER et al. (1997) constataram percentual de cardiotoxicidade em 1,6% dos pacientes (106/6493). Pouco mais da metade desses pacientes (58) apresentavam insuficiência cardíaca congestiva, e outros 43 tinham alterações das variáveis cardíacas. No nosso estudo, 72,9% das frações de ejeção e 65,7% frações de encurtamento estavam abaixo do percentil 5%, quando comparadas ao grupo CONTROLES (34% representa o percentil 2,5% da fração de encurtamento e 0,71 o percentil 2,5% da fração de ejeção). Esses resultados contrastam com os de NYSOM et al. (1998) que, ao estudarem 189 sobreviventes de câncer pediátrico (8.1 anos em média fora de terapia), não observaram

diferença entre o grupo de pacientes que utilizou doses de antracíclicos menores que 300 mg/m^2 e o grupo controles ao analisar a fração de encurtamento ($\% \Delta D$) e o diâmetro do ventrículo esquerdo. Nos outros pacientes que receberam doses superiores a 300 mg/m^2 ocorreu redução da fração de encurtamento ($\% \Delta D$) e aumento do diâmetro ventricular esquerdo. A ausência de alterações miocárdicas, no grupo de pacientes desses autores, que receberam doses inferiores a 300 mg/m^2 , talvez esteja relacionada ao menor tempo de seguimento. Contudo, o grupo PACIENTES desta tese recebeu doses, em média, menores que 300 mg/m^2 , porém, apresentaram fração de encurtamento, em média, menor que a do grupo CONTROLES.

Quando estudou-se os índices medidores da função sistólica baseados nos valores da normalidade da literatura, observou que há uma parcela de pacientes com alteração da função sistólica ventricular. Os demais pacientes cujos valores estão dentro da faixa de normalidade, apresentaram estes mesmos índices reduzidos, quando comparados aos valores do grupo CONTROLES. É possível que com um período de acompanhamento mais longo, possa-se observar redução ainda maior nos índices medidores da função sistólica, bem como um número maior de pacientes sintomáticos ou com quadro de insuficiência cardíaca congestiva. O uso de outros métodos diagnósticos como estudo ecocardiográfico associado ao estresse farmacológico, à avaliação cárdio-pulmonar e à dosagem de peptídeo natriurético cerebral, talvez permita melhor correlação entre as variáveis. Muitos pacientes acomodam-se à disfunção ventricular,

de tal modo que a falência cardíaca manifesta-se clinicamente somente após redução significativa da fração de ejeção (LIPSHULTZ et al. 1991). Isto pode explicar o pequeno número de pacientes sintomáticos da nossa casuística. Neles, a pior fração de encurtamento encontrada foi de 24%, e a menor fração de ejeção 0,48. STEINHERZ et al. (1991) verificaram que 25% de pacientes após 15 anos de acompanhamento encontravam-se sintomáticos. Em estudo realizado por LIPSHULTZ et al. (1991), 65% dos pacientes em acompanhamento tardio, entre um e 15 anos, apresentaram alterações cardíacas estruturais ou funcionais ao estudo ecocardiográfico. A sintomatologia, no entanto, era pobre, uma vez que não mostrou relação significativa com os achados do estudo ecocardiográfico. LIPSHULTZ et al. (1991) constataram que a maioria dos pacientes com redução da função contrátil ventricular no período tardio de seguimento apresentou alterações ecocardiográficas imediatamente após o uso dos antracídicos. Na nossa casuística esta informação não se encontra disponível, pois poucos pacientes foram submetidos ao exame ecocardiográfico durante ou imediatamente após o tratamento quimioterápico.

As alterações do enchimento ventricular esquerdo podem estar presentes em até 50% dos pacientes, durante o período de acompanhamento tardio (MEINARD et al. 1999). A redução da velocidade da onda de enchimento diastólico rápido (onda E) com conseqüente redução da relação E/A e o prolongamento do tempo de desaceleração (TD) têm sido descritos durante o uso da medicação, sugerindo a piora do relaxamento ventricular esquerda. BU"LOCK et al. (1995) e TJEERDSMA et al. (1999)

estudaram a velocidade da onda E, o tempo de desaceleração (TD) e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) tendo observado que, em metade dos pacientes, pelo menos uma das três variáveis estava alterada. Trabalhos que analisam a evolução tardia dos pacientes fora de terapia para o câncer, mostram diminuição da relação E/A, sugerindo maior atuação do átrio esquerdo no processo de enchimento ventricular. Observou-se comportamento semelhante nos pacientes estudados, nos quais ocorreu diminuição do pico de velocidade da ONDA E, da integral de velocidade da onda E (ONDA E-VTI) e da relação E/A corrigida pela frequência cardíaca, ao compararmos as médias dos dois grupos ou ainda o grupo PACIENTES aos percentis do grupo CONTROLES. Aplicando-se a mesma análise estatística, constatamos que houve prolongamento do tempo de desaceleração (TD), do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), do tempo de desaceleração e do tempo de relaxamento isovolumétrico corrigidos pela frequência cardíaca (TRIVc e TDc, respectivamente), sugerindo uma tendência ao padrão de relaxamento anormal. Houve fraca correlação entre TRIV e FE ($r = -0,507$; $p < 0,001$), TRIV e $\% \Delta D$.

O índice de performance miocárdica (IPM) leva em conta os períodos de contração e relaxamento isovolumétrico, o tempo de ejeção, espelhando, portanto, a função ventricular nos períodos sistólico e diastólico. Isto tem sido empregado no estudo de pacientes pediátricos com cardiopatias congênitas e adquiridas e, atualmente, no acompanhamento dos pacientes que receberam antraciclina. ÖCAL et al. (2001) avaliaram pacientes que utilizaram antraciclina e observaram correlação significativa

entre fração de ejeção (FE), fração de encurtamento ($\%\Delta D$) e índice de performance miocárdica (IPM), principalmente no grupo de pacientes que recebeu dose moderada ou elevada. Nos pacientes cujas doses foram menores que 200 mg/m^2 ocorreu alteração do IPM na presença de fração de ejeção normal. Na nossa casuística, encontramos valores, provenientes da análise de correlações, muito semelhantes para FE e $\%\Delta D$, sugerindo aumento do estresse sobre a parede ventricular. Quando comparamos o IPM do grupo PACIENTES aos percentis do grupo CONTROLES a maioria estava entre o percentil 5% e 95% ($n = 47, 67,1\%$) ou acima do percentil 95% ($n = 22, 31,4\%$) reforçando as descobertas anteriores. ÖCAL et al. (2001) não observaram nenhuma correlação entre as variáveis da função diastólica e o IPM. Na nossa amostra encontrou-se correlação significativa, embora fraca, entre o IPM e o tempo de relaxamento isovolumétrico corrigidos pela frequência cardíaca (TRIVc). Apesar da significância estatística, não houve correlação entre o IPM e a relação E/A, o TD e o TRIV. Os dados obtidos sugerem que o aumento do IPM tende a acompanhar-se de TRIV prolongado, indicativo de uma possível alteração incipiente do relaxamento ventricular. O estudo do Doppler Tecidual foi realizado neste trabalho. Não foi possível detectar anormalidades da velocidade diastólica precoce no Doppler Tecidual ao compararmos as médias dos dois grupos e a distribuição nos percentis. KAPUSTA et al. (2000) analisaram 63 pacientes fora de terapia há 7.1 anos, em média, comparando-os a um grupo controles de 161 indivíduos normais. Observaram que o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo estava

aumentado, e a fração de encurtamento diminuída no grupo de pacientes. Não havia alterações hemodinâmicas entre os grupos (pacientes e controles) quando se avaliou a relação E/A. No entanto, a velocidade diastólica precoce (E') do Doppler Tecidual foi significativamente menor no grupo de pacientes. Quando fizemos o estudo da correlação entre o Doppler Tecidual e as variáveis de função diastólica, observamos que foi significativa com TRIV, sugerindo a possibilidade de relaxamento anormal ainda incipiente.

Não houve fatores de risco no nosso material pela análise da regressão logística. O sexo, a raça, a idade ao diagnóstico, o período de acompanhamento e a dose total utilizada não foram considerados fatores de risco nesta população. Porém, vale ressaltar que em ambos os modelos testados, as variáveis que apresentaram menores níveis descritivos foram tempo de seguimento e dose total, sugerindo que, embora sem significância estatística, quanto maiores estes valores, maior a chance de alteração da função sistólica, possibilitando o controle dos efeitos de sexo, raça e idade. Com o aumento do período de seguimento e o maior número de pacientes estudados, talvez se possa estabelecer os fatores de risco para esta população.

O estudo dos pacientes fora de terapia oncológica iniciou-se em 1999, no GEPETTO, quando se estabeleceu um grupo multidisciplinar. Embora houvesse muitos pacientes fora de tratamento, iniciou-se avaliando apenas os pacientes que haviam feito uso de antraciclinas em dose menores que 200 mg/m^2 , associadas ou não à radioterapia do mediastino, ou

exclusivamente os paciente que fizeram radioterapia do mediastino. Essa conduta tinha como objetivo estudar pacientes que tivessem maior possibilidade de desenvolverem cardiotoxicidade. Entretanto, observamos na atividade ambulatorial que alguns pacientes, mesmo em uso de doses inferiores a esse valor, evoluíram com quadro grave de miocardiopatia. Atualmente, avalia-se todos os pacientes com fator de risco para miocardiopatia pós-uso de antraciclina: uso de antraciclina em qualquer dose, associada ou não à radioterapia do mediastino, à radioterapia do mediastino exclusiva e a outros quimioterápicos (ciclofosfamida, ifosfamida).

O objetivo ao longo do acompanhamento tardio é buscar fatores de risco para a disfunção cardíaca nos pacientes que fazem uso desta classe de antineoplásicos, e, além disso, buscar métodos diagnósticos mais sensíveis na detecção precoce de alterações cardíacas. Nos dias atuais, explicar os motivos que levam alguns pacientes a desenvolverem miocardiopatia grave, mesmo utilizando doses baixas de antraciclina, é desafio inusitado.

Os resultados encontrados neste estudo mostram a necessidade de controle ambulatorial regular dos pacientes que utilizam antracíclicos durante e após o tratamento para o câncer. Dessa maneira, pode-se intervir precocemente na disfunção miocárdica secundária ao uso de antraciclina e oferecer uma qualidade de vida melhor para estes pacientes.

6 CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho realizado em pacientes fora de terapia para o câncer e acompanhados no ambulatório GEPETTO permitem concluir que:

- O grupo de pacientes fora de terapia apresentam espessura miocárdica da parede posterior e septal diminuídas; redução discreta dos índices da função sistólica global, sem manifestação clínica exuberante; índices ecocardiográficos da função diastólica com tendências evidentes à disfunção diastólica, como relaxamento anormal do ventrículo esquerdo.
- As variáveis clínico-epidemiológicas apresentaram fraca correlação com as anormalidades ecocardiográficas. As alterações da relação E/A correlacionaram-se com o grupo que fez uso da medicação entre 6 e 10 anos.
- Não houve fator de risco para cardiotoxicidade secundária ao uso de antraciclina neste grupo de pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

Berquó ES, Sousa JMP, Gotlieb SLD. **Bioestatística**. São Paulo: EPU; 1981.

Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules[Abstract]. **Oncol Rep** 2001; 8:611-4.

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

Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. **Cancer Treat Symposia** 1984; 3:71-6.

Blum RH, Carter SK. A new anticancer drug with significant activity. **Ann Intern Med** 1974; 80:249-59.

Bossi G, Lanzarini L, Laudisa MI, Klersy C, Raisaro A, Aricò M. Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: a single center study of 117 subjects who received anthracyclines. **Med Pediatr Oncol** 2001; 36:593-600.

Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. **Am J Med** 1978; 65:823-32.

Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. **Br Heart J** 1995; 73:340-50.

Bu'lock A, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. **Arch Dis Childhood** 1996; 75:416-22.

Butera G, Piciacchia D, Condoluci C. Evolution of late cardiac toxicity in childhood. **Minerva Pediatr** 1998; 50:111-9.

Dawson-Sanders B, Trapp RG. **Basic and clinical bioestatistics**. Norwalk: Appleton & Lange; 1994.

Dardir MD, Ferrans VJ, Mikhael YS, et al. Cardiac morphologic and functional changes induced by eperubicin chemotherapy. **J Clin Oncol** 1989; 7:947-58.

de Wolf D, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D, Otten J. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. **Pediatr Res** 1996; 9:504-12.

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

Ewer MS, Benjamin R. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. In: Perry MC, editor. **The chemotherapy source book**. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996. p.649-63.

Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CI, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography: a comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. **Circulation** 1979; 60:760-6.

Fukumi D, Uchikoba Y, Maeda M, Ogawa S. Longitudinal evaluation of anthracycline cardiotoxicity by signal-averaged eletrocardiography in children with cancer. **Pediatr Int** 2002; 44:134-40.

Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Oncology** 1996; 53:461-70.

Garcia MU, Mthomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for study of diastolic function. **J Am Coll Cardiol** 1998; 32:865-75.

Gilladoga AC, Manuel C, Tan CTC, Wollner N, Sternberg SS, Murphy L. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. **Cancer** 1976; 37:1070-8.

Goorin AM, Borow KM, Goldman AA, et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. **Cancer** 1981; 47:2810-6.

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

Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. **Arch Intern Med** 1981; 141:758-63.

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

Gupta M, Steinherz PG, Cheung NK, Steinherz L. Late cardiotoxicity after bolus versus infusion anthracycline therapy for childhood cancers. **Med Pediatr Oncol** 2003; 40:343-7.

Hauser M, Gibson B, Wilson N. Diagnosis of anthracycline-induced late cardiomyopathy by exercise-spiroergometry and stress-echocardiography. **Eur J Pediatr** 2001; 160:607-10.

Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, et al. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. **Clin Cardiol** 2001a; 24:663-9.

Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco Ma, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood [Abstract]. **Curr Med Chem** 2001b; 8:1649-60.

Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. **Am J Cardiol** 2000; 86:1279-81.

Isaaz K, Thmpson A, Ethevenot G, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocit motion of left ventricular posterior wall. **Am J Cardiol** 1989; 64:66-75.

Ito H, Miller SC, Billinhan ME, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac cells in vivo and in vitro. **Proc Natl Sci USA** 1990; 87:4275-9.

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

Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonem J, van Druten Jam, Daniël O. Discriminative ability of conventional echocardiography and Tissue Doppler imaging techniques for the detection of subclinical cardiotoxic effects of treatment with anthracyclines. **Ultrasound Med Biol** 2001; 27:1605-14.

Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a Cohort of 607 children: long-term follow-up study. **J Clin Oncol** 2001; 19:191-6.

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

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

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

Leandro J, Dycky J, Poppe D, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. **Am J Cardiol** 1994; 74:1152-6.

Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. **Cancer** 1973; 32:302-14.

Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. **J Am Coll Cardiol** 1987; 9:184-8.

Leung W, Hudson MM, Strickland Dk, Phipps S, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. **J Clin Oncol** 2000; 18:3273-9.

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

Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy [Editorial]. **J Clin Oncol** 1993; 11:1199-203.

Lipshultz SE, Lipshultz SR, Mone SM, et al. Female Sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. **N Engl J Med** 1995; 332:1738-43.

Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. **J Clin Oncol** 2002a; 20:4517-22.

Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Dana-Faber 91-01 acute lymphoblastic leukemia protocol. **J Clin Oncol** 2002b; 20:1677-82.

Massimo L, Fortuna E, Fossati-Guglielmoni A. Efficacia di un nuovo antibiotico antineoplastico, la Daunomicina, nella terapia dei tumori maligni del bambino. **Minerva Pediatr** 1968; 20:332-36.

Mckillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuehl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fraction in doxorubicin cardiotoxicity. **Am Heart J** 1983; 106:1048-56.

Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. **Cancer Treat Rev** 1999; 25:237-47.

Morettin P, Bussab W. **Estatística básica**. São Paulo: Atual Editora; 1982.

Nousiainen T, Vanninene, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. **J Intern Med** 2002; 251:228-34.

Nysom K, Holm K, Lipsitz SR et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. **J Oncol Clin** 1998; 545-550-16.

Öcal B, Oguz D, Karademir S, Birgen D, Yuksek N, Ertem U, Çabuk F. Myocardial performance in Doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional Echo/Doppler indices. **Pediatr Cardiol** 2002; 23:522-7.

Postma A, Bink-Boelkens TEM, Beaufort-Krol GCM, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. **Med Pediatr Oncol** 1996; 26:230-7.

Praga C, Beretta G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. **Cancer Treat Rep** 1979; 63:827-34.

Quinones MA, Mokotoff DM, Nouri S, Winters Jr WL, Miller RR. Noninvasive quantification to left ventricular wall stress. Validation of method and application to assessment of chronic pressure overload. **Am J Cardiol** 1980, 45 782-90.

Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers C. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. **Cancer Res** 1988; 48:4766-9.

Sahn JD, Demaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography : results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation** 1978; 58:1072-83.

Schmitt K, Tulzer G, Merl M, et al. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. **Eur J Pediatr** 1995; 154:201-4.

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

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-Induced cardiotoxicity. **Ann Intern Med** 1996; 125:47-58.

Silber JH, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. **Med Pediatr Oncol** 1995; 25:130-1.

Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. **N Engl J Med** 1998; 339:900-5.

Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. **Mol Cell Biochem** 2000; 207:77-85.

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

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

Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: Report of the cardiology committee of the children cancer study group. **Pediatrics** 1992; 89:942-9.

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

Steinherz LJ, Yahalom J. Cardiac toxicity. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles and practice of oncology**. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p.2904-21.

Sung RY, Huang GY, Shing MK, Oppenheimer SJ. Echocardiographic evaluation of cardiac function in paediatric oncology patients treated with or without anthracycline. **Int J Cardiol** 1997; 60:239-48.

Suter TM, Meier B. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: is there light at the end of the tunnel? **Ann Oncol** 2002; 13:647-9.

Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Lie JT. Two-dimensional real time ultrasonic imaging of the heart and great vessels: the technique, image orientation, structure, identification and validation. **Mayo Clin Proc** 1978; 53:271-303.

Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease: clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. **Cancer** 1967; 20:333-53.

Tan C, Etcubanas E, Wollner N, et al. Adriamycin: an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. **Cancer** 1973; 32:9-17.

Takayuki S, Harada K, Tamura M, Watanabe A, Ishii M, Takada G. Cardiorespiratory exercise capacity and its relation to a new Doppler index in children previously treated with anthracycline. **J Am Soc Echocardiogr** 2001; 14:256-63.

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

Tjeerdsma GT, Meinardi MT, van der Graaf WTA, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. **Heart** 1999; 81:419-23.

Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule: assessment by endomyocardial biopsy. **Ann Intern Med** 1983; 99:745-9.

Truesdell S, Schwartz CL, Clark E, Constine LS. Cardiovascular effects of cancer therapy. In: Schwartz CL Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS, editors. **Survivors of childhood cancer, assessment and management**. New York: Mosby; 1994. p.159-74.

von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. **Ann Intern Med** 1979; 91:710-7.

Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of cardioprotective agent lcrf-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. **J Clin Oncol** 1996; 14:362-72.

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

Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akytuz C, Buyukpamukcu M. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity [Abstract]. **J Exp Clin Cancer Res** 2002; 21:165-70.

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

ANEXOS

ANEXO 1 - Ficha de Consentimento Pós-Informado

Identificação do Paciente ou Responsável

Nome.....Sexo.....

Rg.....Data

Nasc...../...../.....Idade.....

End.....Nº.....Bairro.....Cidade.....

CEP.....Tel.(.....).....

Responsável.....Parentesco.....

RG.....Data

Nasc...../...../.....Idade.....

Dados sobre o estudo

Título - ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA TARDIA DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM
PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA COM ANTRACÍCLICOS.

Pesquisador - Dr. Júlio Cesar Santin - C.R.M. 68215, médico ecocardiografista.

Departamento de Imagem.

Aprovado pela comissão de Ética e Pesquisa em 31/10/2000

Explicações aos Pacientes

1- O objetivo desta pesquisa é estudar a função cardíaca após o uso de
quimioterapia.

2- Não há complicações durante o exame.

3- É completamente indolor.

4- Fui esclarecido sobre a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou explicação acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o tratamento do indivíduo.

SIM

NÃO

5- Fui esclarecido sobre a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.

SIM

NÃO

6- Fui esclarecido de que não haverá ônus para mim durante o estudo.

SIM

NÃO

7- Fui esclarecido de que não haverá indenização, além das previstas pela lei, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa em questão.

SIM

NÃO

8- Fui esclarecido sobre a segurança de que minha identidade e do meu filho serão preservadas, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial.

SIM

NÃO

Consentimento pós-informado

Declaro que, após ter sido esclarecido dos riscos e benefícios deste estudo clínico, conforme definido nos itens 1 a 8 acima descritos, consinto em participar, na qualidade de paciente, do Projeto de Pesquisa referido no item **Dados sobre o estudo.**

São Paulo,

de

de

_ assinatura do paciente ou responsável
pesquisador

assinatura e carimbo do

Em caso de dúvidas entrar em contato com:

Dr. Júlio Cesar Santin - Serviço de Imagem – Tel: 3272-5145 ou Coordenador
da Comissão de Ética Médica do Hospital do Câncer – Tel: 3272-5000 Ramais
1113 ou 1117.

ANEXO 2 - Ficha do Grupo Controles**Nome** _____**Idade** _____ **Sexo** _____**Raça** _____ **Peso** _____ **Estatura** _____ **SC-****Familiar de paciente** () Sim () Não**Antecedentes patológicos pessoais****Antecedentes patológicos familiares**

() Hipertensão Arterial Sistêmica () Diabetes () Coronariopatias

() Dislipidemias () Outros _____

Medicações em uso () Sim () Não**Tabagismo** () Sim () Não**Drogas** () Sim () Não**Exame físico-cardiológico****PA-** _____ mmHg**Ausculta cardíaca** () Normal () Alterada

APÊNDICE

1 Distribuição das Variáveis Morfométricas do Ventrículo Esquerdo, em Percentis, Segundo o Grupo.

		Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 2,5	Percentil 05	Percentil 95	Percentil 97,5
pacientes	DDVE	48,67	48,00	29,00	67,00	37,00	39,00	57,00	58,00
	DSVE	32,26	31,00	24,00	47,00	25,00	26,00	41,00	43,00
	SEPTOD	7,69	8,00	6,00	9,00	6,00	6,00	9,00	9,00
	SEPTOSIS	12,26	12,00	9,00	18,00	10,00	10,00	15,00	16,00
	PPDIAST	7,00	7,00	5,00	9,00	6,00	6,00	9,00	9,00
	PPSIST	12,40	12,00	10,00	18,00	10,00	10,00	15,00	17,00
controles	DDVE	49,23	50,50	37,00	55,00	40,00	42,00	54,00	54,00
	DSVE	28,84	29,00	22,00	34,00	22,00	24,00	33,00	34,00
	SEPTOD	7,90	8,00	6,00	9,00	6,00	6,00	9,00	9,00
	SEPTOSIS	14,01	14,00	9,00	18,00	11,00	12,00	17,00	18,00
	PPDIAST	7,47	8,00	5,00	9,00	5,00	6,00	9,00	9,00
	PPSIST	14,71	15,00	10,00	20,00	10,00	11,00	18,00	20,00

2 Distribuição dos Índices de Quantificação da Função Sistólica em Percentis, Segundo o Grupo

		Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 2,5	Percentil 05	Percentil 95	Percentil 97,5
O	%DeltaD	33,60	34,00	24,00	44,00	25,00	26,00	42,00	43,00
	FE	,60	,60	,48	,71	,49	,51	,69	,70
I	%DeltaD	41,43	42,00	34,00	50,00	34,00	36,00	45,00	47,00
	FE	,67	,67	,60	,75	,60	,63	,72	,73

3 Distribuição dos Índices de Quantificação da Função Diastólica, em Percentis, Segundo o Grupo.

		Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 2,5	Percentil 05	Percentil 95	Percentil 97,5
pacientes	DT	166,51	168,00	110,00	270,00	110,00	120,00	210,00	250,00
	TRIV	91,20	90,00	60,00	140,00	69,00	70,00	120,00	130,00
	DTC	179,25	180,01	106,34	279,51	123,77	128,09	240,77	278,48
	TRIVC	98,02	95,39	60,92	150,97	76,63	77,34	133,05	145,34
	EA	1,63	1,52	,82	3,05	,89	,97	2,58	2,75
	ARDURACA	1,04	1,00	,76	1,61	,79	,82	1,44	1,58
	VPREVERS	,23	,21	,14	,38	,15	,16	,37	,38
	IPM	,56	,53	,35	,99	,35	,40	,78	,81
	SD	,81	,79	,45	2,16	,49	,50	1,10	1,44
	SDVTI	,86	,85	,39	1,77	,52	,59	1,16	1,36
	VTISD	1,11	1,06	,62	2,67	,64	,69	1,69	2,01
	EELINHA	5,21	5,00	2,62	9,17	2,62	2,87	8,70	9,17
	VTIEAC	2,65	2,62	,84	5,60	1,00	1,12	4,07	5,47
controles	DT	155,14	150,00	130,00	190,00	130,00	130,00	180,00	180,00
	TRIV	80,41	80,00	65,00	104,00	67,00	70,00	90,00	100,00
	DTC	168,03	168,78	122,29	227,09	126,87	136,93	210,67	213,62
	TRIVC	86,96	86,77	65,28	106,81	68,74	71,07	103,28	106,70
	EA	1,82	1,71	1,00	3,46	1,13	1,19	2,58	3,00
	ARDURACA	1,06	1,05	,82	1,41	,85	,89	1,32	1,38
	VPREVERS	,24	,23	,10	,36	,15	,16	,34	,35
	IPM	,45	,44	,20	,69	,30	,32	,58	,66
	SD	,84	,81	,47	1,26	,50	,53	1,16	1,24
	SDVTI	,93	,92	,57	1,39	,57	,62	1,22	1,38
	VTISD	1,18	1,17	,65	1,88	,69	,74	1,68	1,85
	EELINHA	4,87	4,88	2,66	7,47	2,70	2,97	6,47	6,68
	VTIEAC	3,15	2,88	1,53	8,00	1,54	1,77	5,59	6,09