

**CORRELAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL
INDIVIDUAL E FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA EM
PACIENTES SOBREVIVENTES DE CÂNCER PEDIÁTRICO
PÓS-TRATAMENTO COM ANTRACICLINAS**

JÚLIO CESAR SANTIN

**Tese de doutorado apresentada à Fundação
Antônio Prudente para a obtenção do título de
Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Profa. Dra. Beatriz de Camargo

São Paulo

2007

Ficha Catalográfica

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Santin, Júlio Cesar

Correlação da capacidade funcional individual e função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico pós-tratamento com antraciclinas / Júlio César Santin – São Paulo, 2007.

81p.

Tese (doutorado) 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. PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL. 4. CONSUMO DE OXIGÊNIO. 5. CARDIOPULMONAR.

DEDICATÓRIA

À generosidade da medicina e da música.

Aos meus pais Carlos Santin (Carlito) e Maria Chacon Santin e aos meus irmãos Carlos Antonio Santin e Jussara Aparecida Santin Ribeiro.

AGRADECIMENTOS

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

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

Ao Departamento de Imagem do Hospital do Câncer pelo estímulo e apoio.

Ao Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer pelo apoio ao meu trabalho.

Aos colegas do GEPETTO (Grupo Especializado em Pediatria dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico), a minha gratidão.

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

Às Seções de Provas Funcionais e Ecocardiografia e ao Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela cooperação.

Aos Doutores Romeu Sergio Meneghelo, chefe da Seção de Provas Funcionais e Almir Sérgio Ferraz pela contribuição imensurável durante toda a realização desta tese.

À Nívea Aparecida de Campos Salvarani, do Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, responsável pelas dosagens séricas da fração N-terminal do Peptídeo Natriurético Cerebral.

À Marta Kimura pela ajuda inestimável durante todo o período de coleta de dados.

À Cinthia Guiso da Cunha Couto, pela ajuda no preparo das amostras de sangue.

À Fernanda Cavalheiro Fernandez, responsável pelo setor de coleta do Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela disponibilização da plataforma necessária à dosagem laboratorial no NT-proBNP.

À Profa. Dra Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, pela análise estatística.

À Karina de Cássia Braga Ribeiro pela ajuda na elaboração do projeto.

Ao Dr. Waldinai Pereira Ferreira médico ecocardiografista do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo pela sua colaboração durante a realização desta tese.

À Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari pelas correções de ortografia

À Suely Francisco pela elaboração da ficha catalográfica e formatação da tese.

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 amigos, pela constante e incansável ajuda.

RESUMO

Santin JC. **Correlação da capacidade funcional individual e função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico pós-tratamento com antraciclinas.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

As antraciclinas têm sido largamente utilizadas no tratamento do câncer infantil e o seu uso está limitado a sua cardiotoxicidade. Este estudo tem por objetivo avaliar a correlação entre capacidade funcional individual e função ventricular esquerda em sobreviventes de câncer infantil pós-antraciclinas. Avaliamos 29 pacientes e 30 controles por meio do teste cardiopulmonar, do ecocardiograma e da dosagem sérica da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral, que foram pareados segundo sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC). As variáveis estudadas foram: capacidade funcional, limiar anaeróbico (LA), $VO_2/kg_{máx}$, consumo de oxigênio por kg por minuto, no limiar aneróbico (VO_2/kg_{LA}), NT-proBNP, FE, fração de encurtamento ($\% \Delta D$), espessura da parede posterior (PPd/m) e do septo (SEPTOd/m) em diástole, índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), espessura relativa da parede posterior (ERPP), tempo de desaceleração da onda E mitral corrigido pela frequência cardíaca (TD-c), Índice de Performance Miocárdica (IPM) e a relação entre velocidade máxima da onda E do fluxo valvar mitral e pico de velocidade precoce diastólica máxima E' (relação E/E'). A dose média cumulativa de antraciclinas utilizada durante o tratamento foi 303,6 mg/m² (166 a 455mg/ m²); a idade média ao diagnóstico foi de 6 anos (1 a 14 anos); os pacientes em média estavam fora de terapia há 14,69 anos (10 a 23 anos); quatro pacientes (13,8%) queixaram de dispnéia aos grandes esforços e seis pacientes (20,7%) fizeram radioterapia de mediastino associada ao uso de antraciclinas. Quando comparamos os grupos, estavam reduzidas as seguintes médias: capacidade funcional (p<0,001), LA

($p < 0,001$), PPD/m ($p = 0,009$), SEPTOd/m ($p = 0,005$), IMVE ($p = 0,020$), ERPP ($p = 0,004$), FE ($p < 0,001$) e $\% \Delta D$ ($p < 0,001$). O DT mostrou-se alargado, em média no grupo dos pacientes ($p = 0,023$). O NT-proBNP mostrou-se elevado no grupo de pacientes ($p = 0,001$) e em particular nos pacientes sintomáticos ($p = 0,047$) e naqueles submetidos à radioterapia de mediastino ($p = 0,005$). No modelo de regressão múltiplo o $VO_2/kg_{m\acute{a}x}$ correlacionou-se com o sexo feminino ($\beta_{ajustado} = -7,603$; $p = 0,001$), IMVE ($\beta_{ajustado} = 0,177$; $p = 0,004$) e NTproBNP ($\beta_{ajustado} = -0,028$; $p = 0,004$) e o NT-proBNP correlacionou-se com o IPM ($\beta_{ajustado} = 270,964$; $p = 0,024$); a relação E/E' ($\beta_{ajustado} = 31,207$; $p = 0,002$), capacidade funcional ($\beta_{ajustado} = -1,866$; $p = 0,030$), e o IMC ($\beta_{ajustado} = -13,048$; $p < 0,001$). A FE correlacionou-se negativamente com a dose total de antraciclinas ($r = -0,374$; $p = 0,045$), NT-proBNP ($r = -0,378$; $p = 0,043$) e VO_2/kg_{at} ($r = -0,164$; $p = 0,028$) e positivamente com a ERPP ($r = 0,507$; $p = 0,005$). Os pacientes apresentaram redução da capacidade funcional, redução discreta dos valores de fração de ejeção e fração encurtamento e níveis elevados da dosagem sérica do NT-proBNP quando comparados ao grupo controle.

SUMMARY

Santin JC. **[Cardiorespiratory exercise capacity and its relation to left ventricular function in pediatric cancer survivors after late anthracycline therapy]**. São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Anthracycline has been used for cancer treatment and its usefulness is limited by cardiotoxicity. The aim of this study is to evaluate cardio respiratory status, its relation to left ventricular function evaluated by echocardiogram and measurement of NT-terminal pro-brain natriuretic peptide level and correlate with clinic variables in pediatric cancer survivors after late anthracycline treatment. Twenty nine patients treated and thirty controls were matched for age, gender and body-surface. The study variables were: functional capacity exercise; anaerobic threshold; peak oxygen consumption (VO_{2max}); oxygen consumption at anaerobic threshold (VO_{2at}); NT-proBNP; ejection fraction(EF); shortening fraction (SF); left ventricle posterior wall and septal thickness; left ventricle mass index (LVM); relative wall thickness; deceleration time heart rate corrected (DT); Tei index (PMI) and ratio of transmitral flow velocity to early annular velocity (E/E'). Mean total dose of anthracycline, mean age at diagnosis and mean evaluation time from diagnosis were 304 (166-455) mg/m², 6(1-14) years and 14,69(10-23) years, respectively. Four patients(13,8%) referred cardiac vascular symptoms and six(20,7%) have received mediastinal irradiation. The mean of: functional capacity exercise ($p<0,001$), anaerobic threshold ($p<0,001$), posterior wall ($p=0,009$), septal thickness ($p=0,005$), LVM ($p=0,020$), relative wall thickness ($p=0,004$), EF ($p<0,001$) and SF ($p<0,001$) were decreased in patients. DT ($p=0,023$) and NT-proBNP mean level was increased in patients group ($p=0,001$). The mean levels of NT-proBNP were higher in symptomatic patients and mediastinal radiotherapy submitted patients ($p=0,047$; $p=0,005$, respectively). VO_{2max} and LVM were reduced in female ($p=0,001$; $p=0,010$).

Linear multivariate regression- VO_{2max} was correlated with female sex ($\beta = -7,603$; $p=0,001$), LVM($\beta = 0,177$; $p=0,004$) and NTproBNP($\beta = -0,028$; $p=0,004$); NT-proBNP was correlated with PMI ($\beta = 270,964$; $p=0,024$); E/E' rate ($\beta = 31,207$; $p=0,002$), functional capacity exercise ($\beta = -1,866$; $p=0,030$) e BSI ($\beta = -13,048$; $p<0,001$); EF was inversely correlated with anthracycline total doses ($r=-0,374$; $p=0,045$), NT-proBNP ($r = -0,378$; $p =0,043$), VO_{2at} ($r = -0,164$; $p =0,028$) and with relative wall thickness ($r = 0,507$; $p=0,005$). In conclusion, patients had functional capacity exercise, fraction ejection and shortening fraction decreased and NT-terminal pro-brain natriuretic peptide increased level.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Método "V slope" para identificar o limiar anaeróbico.....	22
Figura 2	Registro ecocardiográfico do fluxo transvalvar mitral normal.....	27
Figura 3	Onda de Doppler do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo.....	28
	Doppler Tissular do anel Mitral.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores críticos das principais variáveis do ecocardiograma, NT-proBNP, e teste cardiopulmonar, baseados no desvio-padrão do grupo controle.....	34
Tabela 2	Freqüência relativa e absoluta dos pacientes para cada grupo segundo sexo.....	37
Tabela 3	Estatística descritiva das variáveis quantitativas segundo o grupo.....	37
Tabela 4	Comparação das variáveis do teste de avaliação cardiopulmonar no grupo de pacientes e controles.....	40
Tabela 5	Comparação das variáveis ecocardiográficas no grupo de pacientes e controles.....	42
Tabela 6	Correlação entre variáveis do ecocardiograma, dosagem sérica de NT-proBNP e variáveis do teste cardiopulmonar e variáveis clínicas.....	44
Tabela 7	Comparação das variáveis do teste cardiopulmonar, dosagem sérica de NT-proBNP e ecocardiograma no grupo de pacientes, segundo sexo, sintomas e radioterapia.....	46
Tabela 8	Correlação e modelo de regressão univariada e múltiplo para o VO_2/kg máximo.....	48
Tabela 9	Correlação e modelo de regressão univariada e múltiplo para o NT-proBNP.....	50
Tabela 10	Correlação e modelo de regressão univariada e múltiplo para a Fração de ejeção.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

- IMC- índice de massa corpórea;
- DoseT- dose total de antraciclina em mg/m²;
- RTX- radioterapia de mediastino medida em Gy;

VARIÁVEIS DO EXAME CARDIOPULMONAR

- LA- limiar anaeróbico;
- VO₂ /kg_{max}- consumo de oxigênio por kg por minuto, no pico do esforço;
- VO₂/kg_{LA}- consumo de oxigênio por kg por minuto no limiar anaeróbico;
- RER- razão de troca respiratória;

VARIÁVEL DA DOSAGEM SÉRICA DO NT-proBNP

- NT-proBNP- nível sérico da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral;

VARIÁVEIS DO ECOCARDIOGRAMA

- DDVE- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo;
- DSVE- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo;
- SEPTOd/m- espessura do septo ventricular em diástole, corrigida para a estatura;
- PPd- espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole;
- PPd/m- espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole, corrigida para a estatura;
- ERPP- espessura relativa da parede posterior;
- ONDA E- pico de velocidade da onda E, do fluxo valvar mitral;
- ONDA A- pico de velocidade da onda A, do fluxo valvar mitral;

- 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 obtida em região do anel da valva mitral;
- FC- frequência cardíaca;
- FE- fração de ejeção;
- $\% \Delta D$ - fração de encurtamento;
- E/A- relação onda E / onda A;
- TD-c- tempo de desaceleração da onda E mitral corrigido pela frequência cardíaca;
- TRIV-c- tempo de relaxamento isovolumétrico corrigido pela frequência cardíaca;
- E/E'- relação entre velocidade máxima da onda E do fluxo valvar mitral e pico de velocidade diastólica precoce medida no anel mitral E';
- IPM- Índice de Performance Miocárdica;
- IMVE- Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Farmacologia das antraciclinas e patogênese da lesão celular	2
1.2	Fatores de risco	3
1.2.1	Dose e administração	3
1.2.2	Radioterapia de mediastino	5
1.2.3	Sexo	5
1.2.4	Idade ao realizar o tratamento	6
1.2.5	Outros fatores de risco	6
1.3	Quadro clínico	8
1.4	Cardioproteção	9
1.5	Avaliação cardiológica tardia	10
1.5.1	Avaliação por meio do exame ecocardiográfico	10
1.5.2	Avaliação por meio do teste cardiopulmonar	12
1.5.3	Avaliação por meio da dosagem da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral	13
1.6	Experiência anterior	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo primário	17
2.2	Objetivo secundário	17
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
3.1	Tipo de estudo	18
3.2	Casuística	18
3.2.1	Critérios de inclusão	18
3.2.2	Critérios de exclusão para os dois grupos	19
3.3	Métodos	20
3.3.1	Dinâmica de atendimento	20
3.3.2	Avaliação cardiopulmonar	21

3.3.3	Exame ecocardiográfico	24
3.3.4	Dosagem da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral	30
3.3.5	Variáveis de estudo e unidades de medida	31
3.4	Análise estatística	34
3.5	Rigor ético	36
4	RESULTADOS	37
4.1	Análise descritiva da população estudada	37
4.1.1	Características dos grupos pacientes e controles	37
4.1.2	Variáveis clínicas relacionadas ao tratamento do grupo de pacientes	38
4.2	Comparação dos grupos em relação às variáveis do teste cardiopulmonar	39
4.3	Comparação dos grupos em relação à dosagem sérica do NT-proBNP	41
4.4	Comparação dos grupos em relação às variáveis do ecocardiograma (índices de quantificação da função sistólica e diastólica)	41
4.5	Correlação entre as variáveis do ecocardiograma, do teste cardiopulmonar, NT-proBNP e variáveis clínicas	43
4.6	Comparação dos grupos em relação aos parâmetros do teste cardiopulmonar, dosagem sérica de NT-proBNP e ecocardiograma no grupo de pacientes, segundo sexo, sintomas e uso de radioterapia de mediastino	45
4.7	Correlação e modelos de regressão univariada e múltiplo para o VO_2 /kg máximo	47
4.8	Correlação e modelos de regressão univariada e múltiplo para o NT-proBNP	49
4.9	Correlação e modelos de regressão univariada e múltiplo para a fração de ejeção	51

5	DISCUSSÃO	53
5.1	Avaliação ecocardiográfica	54
5.2	Avaliação cardiopulmonar	56
5.3	Avaliação biomolecular	58
5.4	Correlação clínico-demográfica e laboratorial	60
5.5	Limitações do estudo	63
5.6	Considerações finais	63
6	CONCLUSÕES	66
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de consentimento pós-informado dos grupos de pacientes e controles

Anexo 2 Ficha clínica do grupo CONTROLES

Anexo 3 Ficha da Seção de Reabilitação Cardiovascular

Anexo 4 Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa

Anexo 5 Banco de dados

1 INTRODUÇÃO

As antraciclinas são utilizadas com ação citotóxica efetiva no combate a vários tipos de tumores sólidos e hematológicos na faixa etária pediátrica. Aproximadamente 70% das crianças tratadas de câncer sobrevivem e permanecem em acompanhamento clínico tardio (BLEYER 1990; GATTA et al. 2002). Estima-se que em 2010 haverá nos Estados Unidos, um indivíduo tratado de câncer com idade entre 20 a 34 anos para cada 570 habitantes (LIPSHULTZ et al. 2005). Atualmente, existem mais de 250.000 sobreviventes de câncer e 77% deles estão há mais de 5 anos fora de terapia (LIPSHULTZ 2006). Na Holanda KREMER et al. (2002) referiram um paciente curado de câncer para cada 700 a 800 habitantes. Os efeitos colaterais tardios do tratamento oncológico serão, conseqüentemente, mais evidentes nesses indivíduos, destacando-se os efeitos relacionados ao sistema cardiovascular. Aproximadamente 60% dos pacientes tratados de câncer na faixa etária pediátrica, fazem uso de antraciclinas durante o curso do tratamento (LIPSHULTZ et al. 1991) e 20% devem manifestar clinicamente algum grau de comprometimento miocárdico. Um estudo multicêntrico norte-americano demonstrou que 15% dos pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada foram tratados de câncer na infância (LIPSHULTZ e SALLAN 1993).

MERTENS et al. (2001) estudaram uma coorte de 20.227 pacientes há cinco anos fora de terapia para o tratamento do câncer e determinaram

que o risco de óbito relacionado a eventos cardíacos é oito vezes maior. A avaliação criteriosa da função miocárdica nos pacientes fora de terapia de câncer visa detectar alterações precoces. Alterações da função diastólica do ventrículo esquerdo podem preceder a disfunção sistólica em pacientes assintomáticos, podendo predizer a deterioração tardia da função cardíaca (DORUP et al. 2004). Desta maneira, o seguimento clínico é indispensável para a determinação do caráter evolutivo da miocardiopatia secundária ao uso de antraciclina, permitindo a melhor conduta para cada paciente.

1.1 FARMACOLOGIA DAS ANTRACICLINAS E PATOGÊNESE DA LESÃO CELULAR

As antraciclina são antibióticos isolados a partir da fermentação aeróbica do fungo "*Streptomyces peucetius*" (doxorubicina e daunorubicina) e posteriormente desenvolvidas sinteticamente. É metabolizada pelo fígado e excretada pelo fígado e rins de maneira lenta. Após 5 dias de infusão, apenas 5% de sua dose é excretada pelo rins mostrando alta afinidade tecidual. As antraciclina se intercalam entre os pares de base da molécula de DNA impedem a síntese de RNA durante o ciclo celular (STEINHERZ e YAHALOM 2001). Inibem as topoisomerasas II e, possivelmente a I, as helicases e a angiogênese tumoral.

Vários são os mecanismos de lesão que estão envolvidos na toxicidade ao miócito, destacando-se as mutações deletérias no DNA mitocondrial, destruição da sua membrana, ligação com a cardiolipina na

face interna da membrana mitocondrial que impedem a ligação da cardiolipina com o citocromo c, interrompendo a cadeia de transmissão de elétrons e posterior produção de energia celular. Outro mecanismo fundamental é a produção de radicais livres que promovem a destruição da membrana mitocondrial e dificultam o transporte do íon cálcio para o interior do miócito. Além da redução da atividade de algumas enzimas antioxidantes como a superoxidase desmutase, glutathion peroxidase e catalase (STEINHERZ e YAHALOM 2001). O aumento na produção de radicais livres e a diminuição de compostos antioxidantes endógenos determinam por sua vez o aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, maior dano celular (SINGAL e ILISKOVIC 1998).

1.2 FATORES DE RISCO

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. BILLINGHAM et al. (1978) observaram algum grau de lesão celular a partir de doses de adriamicina superiores a 180 mg/m^2 por meio da análise de biópsia de fragmentos de endocárdio. Estudando 3941 pacientes adultos e crianças tratados com antraciclinas, VON HOFF et al. (1979) mostraram insuficiência cardíaca em 3 % nos pacientes que utilizaram doses menores que 400 mg/m^2 , 7% naqueles que receberam 550 mg/m^2 e 18% nos pacientes com 700 mg/m^2 . STEINHERZ e

YAHALOM (2001) detectaram redução mais expressiva da função ventricular esquerda em 11% casos dos 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. 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.

No passado, acreditava-se que a infusão endovenosa lenta da medicação contribuísse para uma menor cardiotoxicidade (VON HOFF et al. 1979; TORTI et al. 1983; BERRAK et al. 2001). LIPSHULTZ et al. (2002b) compararam tempo de infusão menor que 1 hora (em "bolus") e infusão contínua por tempo maior que 48 horas. Não houve vantagem em relação a toxicidade entre os dois modos de infusão. GUPTA et al. (2003) avaliaram pacientes submetidos a 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. Os dois trabalhos não evidenciaram cardioproteção em nenhum dos modos de infusão. Recentemente VAN DALEN et al. (2007) em uma ampla revisão mostraram que, infusões com duração igual ou superior a seis horas reduzem o risco de insuficiência cardíaca e parece reduzir a cardiotoxicidade subclínica, em um grupo majoritariamente composto por pacientes adultos. A mesma conclusão não vale para a faixa etária pediátrica.

1.2.2 Radioterapia de Mediastino

Existe efeito sinérgico na associação de antraciclina e a irradiação do mediastino (GILLADOGA et al. 1976; VON HOFF et al. 1979; TRUESDELL et al. 1994; STEINHERZ e YAHALOM 2001). 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 um grupo de risco para desenvolvimento de disfunção miocárdica tardia (LIPSHULTZ et al. 1991).

1.2.3 Sexo

Alguns autores constataram que pacientes do sexo feminino são mais vulneráveis aos efeitos adversos do tratamento com antraciclina (TRUESDELL et al. 1994; SILBER e BARBER 1995; LIPSHULTZ et al. 1995), podendo ter duas vezes mais chance de alterações cardiológicas do que no sexo masculino (KRISCHER et al. 1997). Supõe-se que no sexo feminino ocorra maior concentração sérica da medicação em consequência de maior quantidade de gordura corporal (e conseqüentemente maior superfície corpórea). Como efeito secundário dá-se maior impregnação dos tecidos pela medicação e particularmente o miocárdio (LIPSHULTZ et al. 1995). Além disso, a diferença de expressão de genes de resistência a múltiplas drogas que seriam responsáveis pelo mecanismo regulador da excreção das antraciclina, diferenças no estresse oxidativo e menor

clearance da droga (KRISCHER et al. 1997) podem explicar maior cardiotoxicidade no sexo feminino.

1.2.4 Idade ao realizar o Tratamento

Crianças menores têm maior risco de desenvolver alterações cardíacas ao utilizar antraciclinas (KRISCHER et al. 1997). Durante o desenvolvimento normal do coração e até o sexto mês de vida o miocárdio sofre hiperplasia, sendo capaz de regenerar miócitos lesados. Após essa idade e frente a uma injúria, ocorre apenas o fenômeno de hipertrofia das células viáveis e o tecido miocárdico lesado é substituído por fibrose, sofrendo redução da sua espessura TRUESDALL et al. (1994). Tem-se postulado que o desbalanço entre a redução da espessura da parede ventricular associada à elevação progressiva da pós-carga ventricular esquerda, contribua para um aumento do estresse sistólico da parede, redução da contratilidade miocárdica e falência cardíaca ao longo dos anos (LIPSHULTZ et al. 1991; SILBER et al. 2004).

1.2.5 Outros fatores de risco

Vários quimioterápicos podem apresentar cardiotoxicidade quando utilizados no tratamento do câncer: ciclofosfamida, 5-fluorouracil, mitoxantrone, cisplatina, bleomicina, paclitaxel e ifosfamida (EWER e BENJAMIN 1996; FLOYD et al. 2005). A associação quimioterápica cujo potencial cardiotóxico é mais significativo é aquela que utiliza antraciclinas e ciclofosfamida (GOTTDIENER et al. 1981). Em estudo cooperativo com 3941

pacientes (VON HOFF et al. 1979) encontraram 1231 pacientes que haviam recebido antraciclina associadas à outras drogas. Em 496 pacientes utilizou-se a associação de antraciclina com ciclofosfamida. Não foi possível mostrar maior intensidade da cardiotoxicidade com essa associação.

KRISCHER et al. (1997) em 6.493 crianças que receberam antraciclina, demonstraram maior incidência de comprometimento miocárdico nos pacientes da raça negra. Observou-se que os negros norte-americanos portadores de miocardiopatia dilatada não associada ao uso de antraciclina, por motivos ainda não estabelecidos, apresentaram maior mortalidade e morbidade que os pacientes da raça branca e morreram mais precocemente nos dois primeiros anos após o diagnóstico da doença (KRISCHER et al. 1997).

Doenças cardíacas pré-existentes como doença coronariana 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 adultos 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 antraciclina, próximo à significância estatística ($p= 0,08$).

Pacientes portadores de síndrome de Down tem maior incidência de alterações cardíacas sob uso de antraciclina e 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 (KRISCHER et al. 1997; GRENIER e LIPSHULTZ 1998).

1.3 QUADRO CLÍNICO

Efeitos colaterais sobre o coração foram descritos desde os primórdios da utilização das antraciclinas e manifestam-se na forma aguda e tardia (TAN et al. 1967; LEFRAK et al. 1973; TAN et al. 1973). Os efeitos colaterais podem ocorrer nas formas aguda, sub-aguda e tardia.

A forma aguda ocorre no momento ou poucos dias após a infusão da medicação e caracteriza-se pelo desenvolvimento de miopericardite. 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, com um pico de aparecimento da sintomatologia três meses após o término da quimioterapia (VON HOFF et al. 1979; STEINHERZ e YAHALOM 2001). Caracteriza-se pelo desenvolvimento progressivo de falência miocárdica até o quadro definido de edema agudo de pulmão. A mortalidade atinge 60% dos casos (GOORIN et al. 1981). Os sobreviventes podem apresentar melhora insipiente dos sintomas nos anos que se seguem.

O quadro tardio ou crônico tem evolução lenta, podendo manifestar-se após alguns anos (STEINHERZ e YAHALOM 2001). São potencialmente

irreversíveis, dose-dependentes e evoluem muitas vezes para quadros de miocardiopatia dilatada com disfunção cardíaca significativa (EWER BENJAMIN 1996). 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 precocemente, têm maior risco de apresentarem manifestações cardíacas tardias, quando comparados àqueles que apresentam exame dentro dos padrões da normalidade (STEINHERZ et al. 1991; TRUESDELL et al. 1994). O comprometimento hemodinâmico vai depender do percentual de miócitos mortos, no momento da administração da droga (McKILLOP et al. 1983; DARDIR et al. 1989). Alguns pacientes evoluem sem sintomas por um longo período após o tratamento, graças à reserva miocárdica.

1.4 CARDIOPROTEÇÃO

Tem-se buscado minimizar a cardiotoxicidade das antraciclinas por meio da redução da dose cumulativa, ao modificar-se o modo de infusão, utilizando antraciclinas análogas e utilizando cardioprotetores como a coenzima Q₁₀ ou o dexrazoxane (BRYANT et al. 2007b; VAN DALEN et al. 2007). Foi observado que crianças em tratamento de leucemia que receberam antraciclinas associada à dexrazoxane evoluíram com níveis séricos menores de troponina (LIPSHULTZ et al. 2004). Em outro trabalho, PAIVA et al. (2005) mostraram que pacientes submetidos a essa associação

apresentaram melhor desempenho cardíaco ao ecocardiograma de estresse, sob uso de baixas dose de dobutamina

1.5 AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA TARDIA

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 farmacológico (uso de dobutamina), pesquisa de anticorpos monoclonais antimiosina (GANZ et al. 1996), avaliação cardiopulmonar e mais recentemente dosagem de peptídeos natriuréticos.

1.5.1 Avaliação por meio do exame ecocardiográfico.

O método mais utilizado na monitorização tardia do efeito tóxico da antraciclina é o cálculo da fração de ejeção, precisamente obtido pelo exame ecocardiográfico e recomendado por STEINHERZ et al. (1992) no guia de diretrizes de monitorização de antraciclina.

Além das variáveis da função sistólica, o estudo ecocardiográfico permite a avaliação da função diastólica. A diastologia ganhou importância a medida que pacientes sem alterações da função sistólica evoluíram com dispnéia e fadiga aos esforços, sem causa aparente. Variáveis da função diastólica mostram anormalidades características nos fluxos transvalvar

mitral e nas veias pulmonares (POSTMA et al. 1996). Acredita-se que o relaxamento anormal seja a primeira alteração observada da função miocárdica neste grupo de pacientes (SCHMITT et al. 1995; GRENIER e LIPSHULTZ 1998). Alguns índices da função diastólica, como tempo de relaxamento isovolumétrico prolongado (BU'LOCK et al. 1996), 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.

Doppler Tissular é outro método utilizado na avaliação tardia pós-uso de antraciclinas, realizado durante o exame ecocardiográfico que informa a respeito da movimentação parietal ventricular (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 antraciclinas (KAPUSTA et al. 2001).

Outro índice que vem sendo aplicado no estudo da cardiotoxicidade pelas antraciclinas 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 e tempo de ejeção). 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).

1.5.2 Avaliação por meio do teste cardiopulmonar

Têm-se utilizado o teste cardiopulmonar como método auxiliar na avaliação dos pacientes submetidos ao tratamento com antraciclinas (MATTHYS et al. 1993; PIHKALA et al. 1995). É um método que se destina a:

- avaliar a presença e etiologia da intolerância ao esforço (quadros de dispnéia ou fadiga geral de causa indeterminada, discriminação dos mecanismos preponderantes em indivíduos com múltiplas causas possíveis e doença cardiopulmonar associada);
- quantificação da intolerância ao esforço (determinação objetiva da tolerância ao esforço em pacientes com doenças sistêmica e avaliação da disfunção e incapacidade);
- avaliação do prognóstico de insuficiência cardíaca crônica e doença respiratória crônica), na prescrição de exercício (reabilitação cardiovascular e pulmonar).

A avaliação cardiopulmonar realizada por TAKAYUKI et al. (2001) em um grupo de pacientes tratados com antraciclinas, demonstrou queda do consumo de oxigênio e do limiar anaeróbio, além de boa correlação negativa

com o índice de performance miocárdica ($r = -0,64$ e $r = -0,60$, respectivamente). Resultado semelhante foi encontrado por HAUSER et al. (2001) quando estudaram um grupo de crianças tratadas de leucemia. Estes autores detectaram significativa redução do limiar anaeróbico e consumo sub-normal de oxigênio no grupo de pacientes que apresentaram depressão miocárdica. A prevenção ou reabilitação dos pacientes tratados de câncer é outra aplicabilidade do teste cardiopulmonar. Avaliação prévia com ecocardiograma e teste cardiopulmonar são recomendados para diagnóstico de disfunção e programação de carga a ser aplicada durante o treinamento (BRAITH 2005).

1.5.3 Avaliação através da dosagem da fração N-Terminal do Peptídeo Natriurético cerebral

Os peptídeos natriuréticos são hormônios compostos por quatro moléculas que compartilham características estruturais homólogas devido à presença de um anel fechado contendo 17 aminoácidos. Foram isolados até o presente três peptídeos: peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético cerebral (BNP), peptídeo natriurético tipo C (CNP) (DE LEMOS et al. 2003; CHEN e BURNETT 2006).

O BNP é composto por 32 aminoácidos e é liberado pelos ventrículos com atividade diurética e natriurética em situações que ocorra estiramento da fibra miocárdica secundário a sobrecarga volumétrica ou da pós-carga ventricular. Mais recentemente, a produção deste hormônio também tem sido atribuída aos fibroblastos, (HALL 2004). O NT-proBNP também é

liberado no mesmo sítio, possui 108 aminoácidos e sofre durante o processo de liberação, clivagem em BNP fisiologicamente ativo (aminoácido 77-108) e no fragmento N-terminal denominado NT-proBNP (aminoácido 1-76).

Sua concentração sérica aumenta de maneira sensível em vigência de insuficiência cardíaca. Inicialmente criou-se uma grande expectativa em relação a capacidade diagnóstica de insuficiência cardíaca por este marcador, sendo considerado “uma luz no final do túnel” para os oncologistas e cardiologistas (SUTER e MEIER 2002). No entanto, em recentes publicações, (APPLE et al. 2007a e b) alertam que a dosagem sérica do BNP ou sua fração N-terminal (NT-proBNP) deva ser considerada apenas uma ferramenta útil no auxílio diagnóstico de insuficiência cardíaca. JANUZZI et al. (2005) em estudo utilizando NT-proBNP para diagnóstico de dispnéia em um serviço geral de emergências, mostraram que valores menores que 300 pg/ml tem valor preditivo negativo de 99% para afastar a causa cardíaca destes quadros de dispnéia. BAY et al. (2003) encontraram resultados semelhantes em pacientes com patologias diversas internados em um hospital geral. Durante o uso das antraciclinas EKSTEIN et al. (2007) puderam detectar apenas alterações discretas dos níveis de NT-proBNP, sem anormalidades ecocardiográficas ou quadros de insuficiência cardíaca concomitantes. NOUSIAINEN et al. (2002) estudando pacientes tratados com antraciclinas, verificaram que o BNP é capaz de detectar alterações subclínicas da função diastólica. Redução da massa ventricular esquerda, observada em pacientes pós-uso de antraciclinas, parece estar associada a um nível sérico mais elevado de NT-proBNP em pacientes em seguimento

tardio (GERMANAKIS et al. 2006). Níveis elevados de BNP foram também observados em pacientes em seguimento tardio do uso de antraclinas com disfunção cardíaca por AGGARWAL et al. (2007). A efetividade dos marcadores cardíacos necessita de novos estudos que tornem clara a relação entre alterações destes marcadores moleculares com a cardiotoxicidade tardia induzida pelas antraciclina (BRYANT et al. 2007a).

1.6 EXPERIÊNCIA ANTERIOR

Avaliamos previamente neste hospital 70 pacientes fora de terapia há mais de sete anos acompanhados no ambulatório GEPETTO, no período de outubro de 2000 a outubro de 2002. Comparamos estes pacientes com um grupo controle constituído por 70 indivíduos normais. Encontramos 15 pacientes (21,4%) com redução leve da função sistólica ventricular esquerda. A média das frações de ejeção do grupo de pacientes foi menor quando comparada as do grupo controle. A maioria dos valores das frações de ejeção do grupo de pacientes (73%) encontraram-se abaixo do percentil 5% do grupo controle. Os índices ecocardiográficos que avaliam a função diastólica sugeriram tendência ao relaxamento anormal do ventrículo esquerdo. A relação E/A do fluxo valvar mitral estava diminuída no grupo dos pacientes; o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de desaceleração (TD) encontravam-se significativamente alongados quando comparados aos valores do grupo controle. Não houve correlação entre sintomas clínicos relacionados ao aparelho cardiovascular como dispnéia

aos esforços e alterações ecocardiográficas da função sistólica e diastólica (SANTIN et al. 2007).

A busca de métodos utilizados na prática cardiológica diária que possam auxiliar no diagnóstico subclínico de disfunção cardíaca nos motiva a dar continuidade nesta linha de pesquisa. Realizamos três métodos ainda não testados conjuntamente na literatura, em pacientes fora de terapia com antraciclinas e em seguimento tardio: o ecocardiograma, o teste cardiopulmonar e a dosagem da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

1. Comparar capacidade funcional, dosagem sérica do NT-proBNP e parâmetros de função ventricular esquerda em pacientes tratados de câncer infantil com antraciclinas (fora de terapia) com grupo controle.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Verificar correlação entre parâmetros ecocardiográficos, variáveis do teste cardiopulmonar, concentração sérica NT-proBNP e variáveis clínico-demográficas no grupo de pacientes tratado de câncer infantil com antraciclinas e fora de terapia.
2. Verificar a influência dos principais fatores estudados no $VO_2/kg_{máx}$, NT-proBNP e fração de ejeção no grupo de pacientes tratado de câncer infantil com antraciclinas e fora de terapia.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo é do tipo caso-controle.

3.2 CASUÍSTICA

A casuística compreende pacientes tratados de câncer e atendidos no ambulatório de efeitos tardios (GEPETTO- Grupo Especializado em Pediatria dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico) do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, no período de maio de 2004 a dezembro de 2004 e que durante a consulta eram convidados a participar do estudo. O grupo controle foi constituído por funcionários do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Foram incluídos 29 pacientes e 30 controles. Os grupos foram pareados segundo sexo, idade (± 2 anos) e com o índice de massa corpórea.

3.2.1 Critérios de Inclusão

- a) grupo pacientes:
 - uso pregresso regular de adriamicina ou daunorrubicina em qualquer dose associado ou não à radioterapia de mediastino;

- fora de terapia por pelo menos 10 anos;
 - sobrevivente de câncer diagnosticado na infância ou adolescência, tratado 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.

3.2.2 Critérios de Exclusão para os Dois Grupos

- pacientes portadores de:
 - cardiopatias congênita ou adquirida;
 - hipertensão arterial sistêmica;
 - arritmias cardíacas diagnosticadas pelo eletrocardiograma;
 - deficiência física que impossibilitasse uso da esteira ergométrica. Excluímos pacientes com diagnóstico prévio de osteossarcoma submetidos à amputação de um dos membros inferiores ou que faziam uso de endoprótese.
- usuários de drogas ilícitas em qualquer época da vida;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²)
- tabagismo.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Dinâmica de Atendimento

O atendimento consistiu em anamnese e exame físico. Os dados sócio-demográficos e clínicos, referentes ao grupo de pacientes foram obtidos a partir do prontuário médico. Foram fornecidas explicações a respeito do projeto, dos exames a serem realizados e sobre o preenchimento do consentimento pós-informado (Anexo 1), para pacientes que preencheram os critérios de inclusão. A coleta de sangue foi realizada no próprio ambulatório de Pediatria e as amostras foram preparadas e estocadas no Laboratório do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o câncer. Após a coleta do sangue foram imediatamente marcados e realizados o Ecocardiograma com Doppler (no setor de Imagem do Hospital A.C. Camargo) e o teste cardiopulmonar (no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

Para cada indivíduo do grupo controles, foi preenchida uma ficha de avaliação clínica, constituída por anamnese e exame físico cardiológicos (Anexo 2) além do consentimento pós-informado. A coleta de sangue, exame ecocardiográfico e teste cardiopulmonar foram realizados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3.3.2 Avaliação Cardiopulmonar

Foi realizado apenas um teste de avaliação cardiopulmonar em cada participante da pesquisa, na Seção de Provas Funcionais do Serviço de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

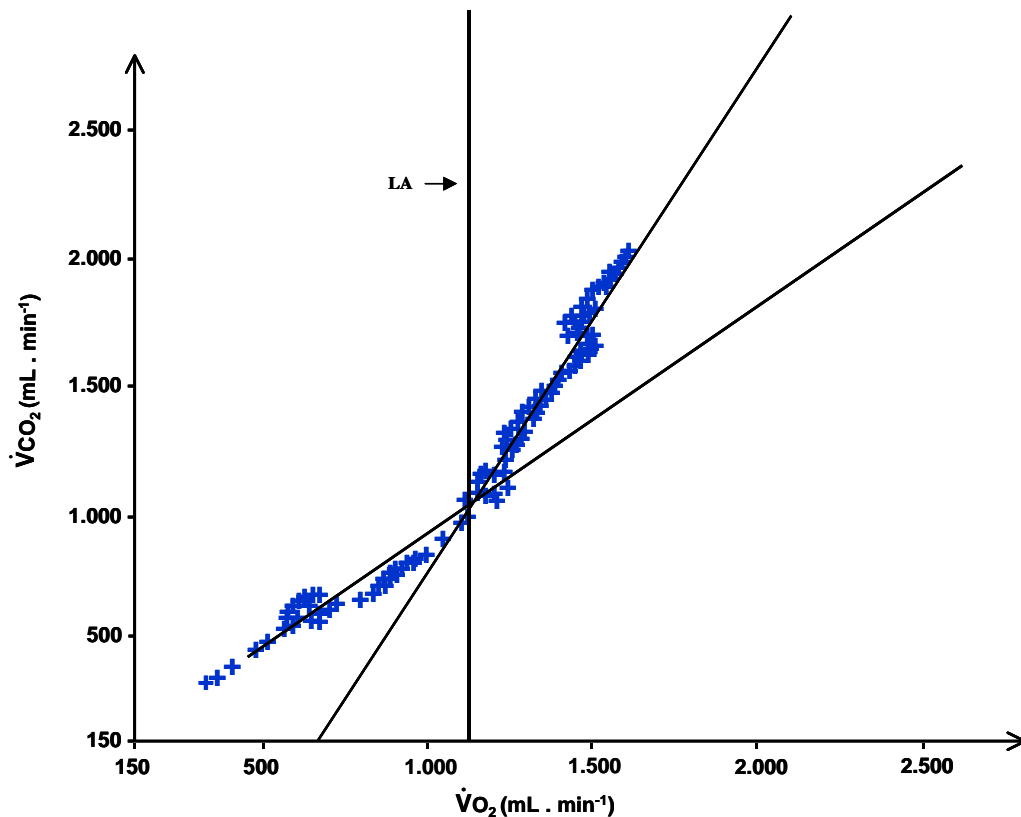
Pacientes e grupo controles eram orientados conforme ficha específica Seção de Provas Funcionais (Anexo 3).

Os exames foram realizados por um único observador.

O teste cardiopulmonar foi realizado sempre no período matutino com medida direta dos gases expirados em equipamento de análise direta "respiração a respiração" da marca Medical Graphics Corporation (Minnessota, EUA) modelo CardioO2® com plotagem em tempo real da média de sete respirações. Foram coletados e medidos os fluxos expiratórios a cada ciclo respiratório por meio de oclusor nasal e adaptador bucal acoplado a pneumotacômetro de diferença de pressão (Tubo de Pitot) que é descartável, não valvulado, e com 20 mL de espaço morto. Adicionalmente, por meio de linha de captação direta do pneumotacômetro, o oxigênio expirado foi medido em célula de zircônio a cerca de 700°C por diferença de tensão e o dióxido de carbono em janela de absorção infravermelha. As condições de temperatura (sala mantida entre 20 e 23 °C), umidade relativa do ar (termo-higrômetro) e pressão barométrica (barômetro de Toricelli) foram registradas no equipamento todas as manhãs quando da calibração com misturas conhecidas de oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio. O protocolo de exercício em esteira escolhido foi o de rampa

objetivando duração do teste entre 8 12 minutos. A marca da esteira utilizada foi INBRAMED modelo KT 10000® (RS, Brasil).

O limiar anaeróbico, descrito por WASSERMAN et al. (2005) foi localizado graficamente pelo método V slope (Figura 1).



Legenda: O₂ = consumo de oxigênio, CO₂ = produção de dióxido de carbono.

Fonte: FERRAZ (2002)

Figura 1 - Método "V slope" para identificar o limiar anaeróbico (LA). A quebra de linearidade ilustrada pela intersecção das duas linhas oblíquas representa o início da acidose láctica durante o exercício.

A avaliação cardiopulmonar foi efetiva em todos os pacientes, atingindo o exercício máximo durante o teste (RER \geq 1.10, à frequência

cardíaca máxima, onde RER é a razão entre liberação de CO₂ e a captação de O₂ quando medido em nível do ar expirado).

Os laudos foram impressos em modelo específico do setor e posteriormente, os dados foram armazenados em banco de dados do programa SPSS versão 12.0.

A VO₂/kg

O VO₂ é o volume de oxigênio extraído do ar pela ventilação pulmonar num dado período de tempo (NEDER e NERY 2003) e pode ser ajustado para o peso (VO/kg). É medido no pico do esforço VO₂/kg_{max} e no limiar anaeróbico. O VO₂/kg_{max} em indivíduos normais, durante o exercício. Varia de acordo com a idade, sexo, tamanho corporal, nível de atividade usual e tipo de exercício.

B CAPACIDADE FUNCIONAL

A capacidade funcional refere-se ao percentual do valor predito de VO₂/kg_{max} que cada participante atingiu. Considera-se valores normais acima de 80%.

C LIMIAR ANAERÓBICO

Momento durante o exame cardiopulmonar em que começa haver acúmulo sustentado de lactato na corrente sanguínea, acima de seus valores de repouso (NEDER e NERY 2003) ou o VO₂ ao qual o nível de

lactato do sangue começa a aumentar (WASSERMAN et al. 2005). Valor normal acima de 40%.

3.3.3 Exame Ecocardiográfico

Todos os registros ecocardiográficos e a análise dos dados foram realizadas por um único examinador (o proponente do trabalho), no setor de Imagem do Hospital A.C. Camargo.

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. Pacientes e controles foram monitorizados com eletrocardiograma durante o registro ecocardiográfico. Os exames foram realizados com pacientes e controles em decúbito lateral esquerdo, sendo obtidas imagens nos cortes paraesternal longitudinal e transversal e apicais com 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) para posterior análise do observador. Os dados foram coletados e registrados em um banco de dados (SPSS versão 12.0).

Todas as medidas e cálculos foram realizadas utilizando-se sistema de vídeo e “software” cardiológico do aparelho HDI-5000.

A ÍNDICE DE MASSA DO VENTRÍCULO ESQUERDO (IMVE) E ESPESSURA RELATIVA DA PAREDE POSTERIOR (ERPP)

Para o IMVE foi empregada a seguinte fórmula:

$$\text{IMVE} = \frac{\text{MVE}}{\text{SC}}, \text{ gramas/m}^2$$

onde,

- Massa do Ventrículo Esquerdo (MVE) = $1,04^* ((\text{DDVE} + \text{PP D} + \text{SEPTO D})^3 - \text{DDVE}^3) \times 0,8^{**} + 0,6$, em gramas (DEVEREUX et al. 1986)

*1,04=gravidade específica do miocárdio;

**0,8= fator de correção.

- SC=superfície corpórea= $\frac{4 \times \text{peso} + 7}{\text{peso} + 90}$, em m²

Para o ERPP foi empregada a seguinte fórmula:

$$\text{ERPP} = \frac{2 \times \text{PPd}}{\text{DDVE}}$$

B 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 uma média de 3 ciclos cardíacos.

Foram calculados:

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

Diâmetro diastólico do VE – Diâmetro sistólico do VE

Diâmetro diastólico do VE

VE= ventrículo esquerdo

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

Volume diastólico final do VE – Volume sistólico 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

C ESTUDO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

O estudo da função diastólica pelo ecocardiograma foi realizado a partir da análise do fluxo transvalvar mitral, fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo e Doppler Tissular. Cada medida foi obtida da média de 3 ciclos cardíacos consecutivos.

- **DOPPLER PULSÁTIL DO FLUXO TRANSVALVAR MITRAL**

Foi obtido a partir do fluxo transvalvar mitral, adquirido a partir de imagem em corte ecocardiográfico apical das 4 câmaras cardíacas. A

amostra volume do Doppler pulsátil era posicionada em região da extremidade dos folhetos da valva mitral na diástole, aceitando-se uma angulação entre o feixe de ultra-som e o fluxo sanguíneo não superior a 30 graus. Com a utilização dessa técnica, foram obtidos traçados característicos do fluxo transvalvar mitral composto de duas ondas positivas (Figura 2) denominadas ondas E (enchimento diastólico rápido) e onda A (contração atrial).

Foram medidos os picos de velocidade das ondas E e A, tempo de desaceleração (DT) da rampa EF (Figura 2).

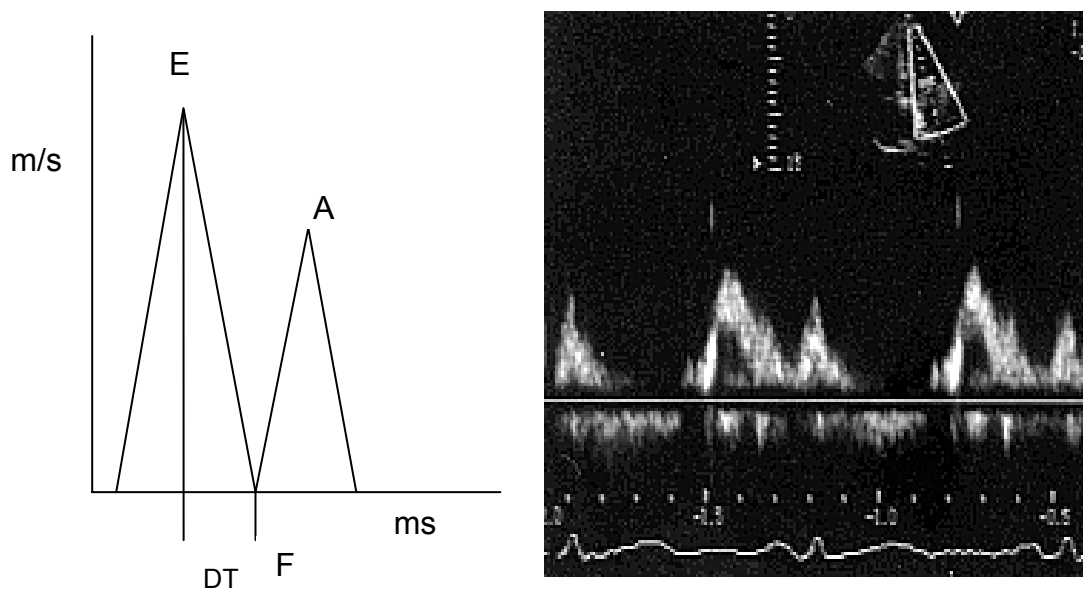


Figura 2 - Registro ecocardiográfico do fluxo transvalvar mitral normal.

- DOPPLER DA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

1. Índice de Performance Miocárdica (IPM)

O IPM permite avaliar a função miocárdica, englobando fenômenos da sístole e da diástole sendo, portanto, influenciado pela pré-carga e pós-carga. Além disso, ele estabelece relação entre o período de contração isovolumétrica, o período de ejeção e o período de relaxamento isovolumétrico.

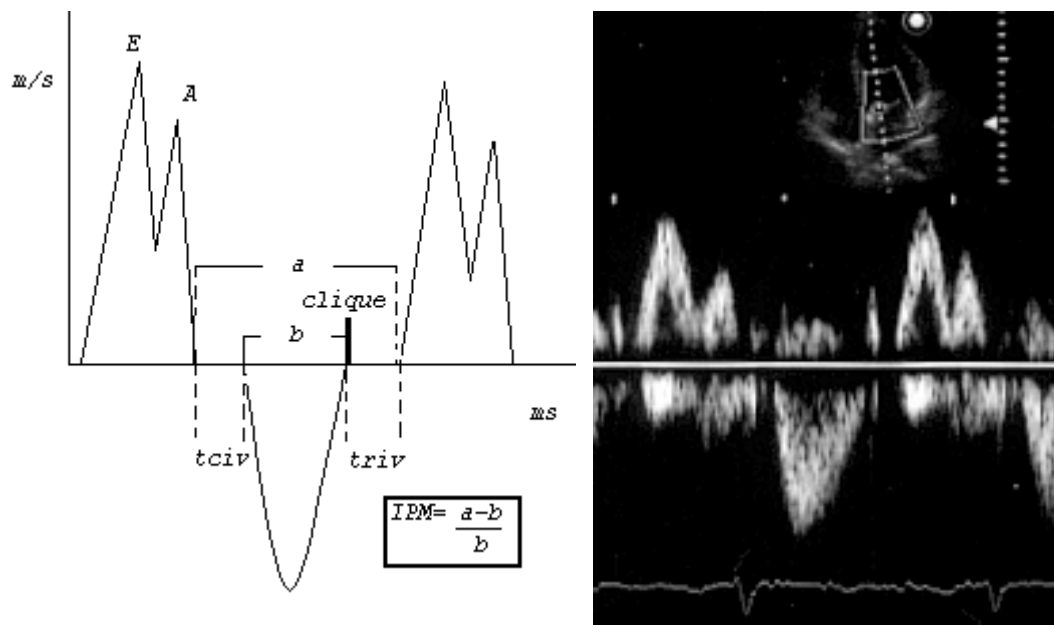


Figura 3 - Onda de Doppler do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo e fórmula do IPM.

- 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 a soma

dos tempos de ejeção do ventrículo esquerdo (b), de contratilidade isovolumétrica (TCIV) e de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

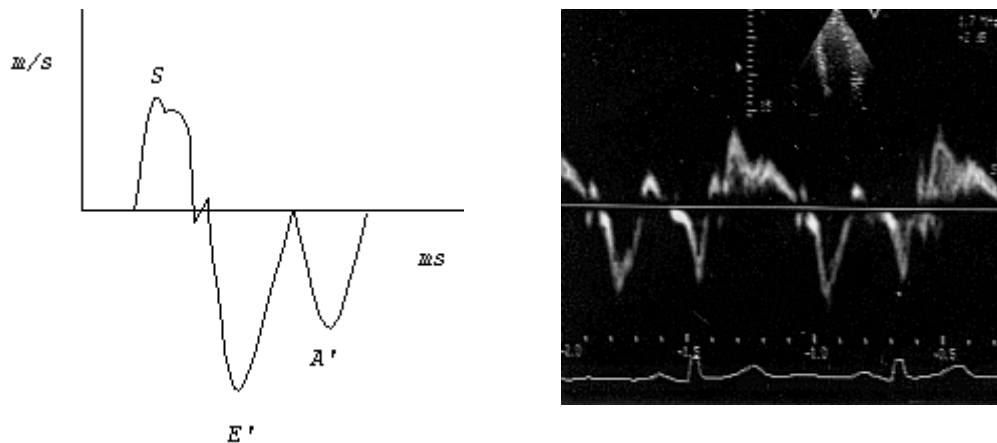
Com a amostra volume entre a via de saída do ventrículo esquerdo e o folheto anterior da valva mitral, obteve-se onda de ejeção do ventrículo esquerdo, clique de fechamento da aorta, abertura e fechamento da valva mitral (Figura 3). O IPM é dado pela fórmula exibida na Figura 3 (TEI et al. 1997).

2. Tempo Relaxamento Isovolumétrico (TRIV)

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 3).

- DOPPLER TISSULAR

O registro do Doppler Tissular 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 4. 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 4 - Doppler Tissular do anel Mitral

3.3.4 Dosagem da Fração N-Terminal do Peptídeo Natriurético Cerebral

A dosagem do NT-proBNP foi realizada com aparelho Elecsys 1010, marca Roche, por meio do método de electroquimioluminescência para determinação quantitativa in vitro da porção terminal NT-proBNP, em soro ou plasma humanos. O reagente para dosagem do NT-proBNP contém anticorpos policlonais que detectam epítomos existentes na parte N-terminal (1-76) do NT-proBNP. A liberação do NT-proBNP no soro e plasma indica prognóstico da insuficiência ventricular esquerda.

Foram necessários cinco mililitros (ml) de sangue total submetidos à centrifugação para a separação do soro, que foi estocada à temperatura de menos 80°C.

Os limites de detecção do NT-proBNP variam de cinco a 35.000 pg/ml. Valores de NT-proBNP menores que 125 pg/ml descartam insuficiência cardíaca, em homens e mulheres saudáveis e doentes

assintomáticos. Os exames foram realizados no Laboratório Clínico do “Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia”. Os dados foram arquivados em planilha de “Excel”.

3.3.5 Variáveis de Estudo e Unidades de Medidas

As variáveis estudadas foram obtidas por meio de protocolo clínico, entrevista com o paciente e o responsável legal, análise de prontuário e exame físico, conforme descrito anteriormente.

A seguir são apresentadas as variáveis estudadas e as respectivas categorias utilizadas no estudo.

A VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

- Sexo;
- idade atual- em anos;
- idade na época do diagnóstico (início do tratamento)- em anos;
- índice de massa corpórea (IMC)- kg/m^2 ;
- diagnóstico histológico do câncer;
- período de acompanhamento- em anos;
- dose total de antraciclina (DoseT)- mg/m^2 ;
- radioterapia de mediastino (RTX)- Gy;
- sintomatologia;

B VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR

- CAPACIDADE FUNCIONAL- %;
- LIMIAR ANAERÓBICO (at)- %;
- Consumo de oxigênio por Kg por minuto, no pico do esforço (VO_2/Kg_{max})- ml de $O_2/kg/min$;
- Consumo de oxigênio por kg por minuto, no limiar aneróbico (VO_2/Kg at);
- RER;

C NÍVEL SÉRICO DA FRAÇÃO N-TERMINAL DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL

- NT-proBNP- pg/ml;

D VARIÁVEIS DO ECOCARDIOGRAMA

Estudo morfométrico do ventrículo esquerdo

- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE)- mm;
- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE)- mm;
- espessura do septo ventricular em diástole corrigida para estatura(SEPTOd/m)- mm;
- espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole corrigida para a estatura (PPd/m)- mm;
- massa do ventrículo esquerdo (massa VE)- g

Estudo com Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral

- pico de velocidade da onda E (ONDA E)- m/s;
- pico de velocidade da onda A (ONDA A)-m/s;

Doppler da via de saída do ventrículo esquerdo

- tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (b)- ms;
- soma dos tempos de ejeção do ventrículo esquerdo, contratilidade e relaxamento isovolumétrico (a)- ms;
- tempo de relaxamento isovumétrico do ventrículo esquerdo(TRIV)- ms;

Estudo do Doppler tissular

- pico de velocidade da onda diastólica precoce do Doppler Tecidual obtida em região do anel da valva mitral (Onda E')- m/s;

Variáveis ecocardiográficas de função miocárdica

- frequência cardíaca (FC)- bpm;
- fração de ejeção (FE)- %;
- fração de encurtamento ($\% \Delta D$)= %;
- relação onda E / onda A (E/A);
- tempo de desaceleração corrigido pela frequência cardíaca (TD-c)- ms;
- tempo de relaxamento isovolumétrico corrigido pela frequência cardíaca (TRIV-c)- ms;

- relação entre velocidade máxima da onda E e velocidade máxima da onda E' - (E/E');
- Índice de Performance Miocárdica (IPM)
- Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (IMVE)- g/m²;

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas e as quantitativas na forma de médias e desvios-padrão (DP).

Para identificar os valores considerados críticos para capacidade funcional, limiar anaeróbico, VO₂ /Kg_{max}, VO₂/Kg_{LA}, NT-proBNP e FE, assumiu-se que as variáveis tinham aderência à Distribuição Normal. Considerou-se como valor crítico, aquele abaixo ou acima de 1,96 desvios-padrão da média do grupo controle. Estes valores estão destacados na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores críticos das principais variáveis do teste cardiopulmonar do ecocardiograma e NT-proBNP, baseados no desvio-padrão do grupo controle.

Variável	Média (DP)	Média - 1,96DP	Média + 1,96 DP
capacidade funcional	89,20(14,49)	60,79	117,61
limiar anaeróbico	50,60(11,84)	27,37	73,82
VO ₂ /Kg _{max}	36,02(7,10)	22,09	49,95
VO ₂ /Kg at	20,42(4,89)	10,82	30,02
NT-proBNP	32,18(22,07)	5,00	75,00
FE	0,73(0,05)	0,62	0,84

A comparação dos grupos em relação às variáveis qualitativas foi feita utilizando-se o teste de associação pelo qui-quadrado. 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, e apenas para a variável NT-proBNP, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney (BERQUÓ et al. 1981; MORETTIN e BUSSAB 1982; DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994). O mesmo procedimento foi adotado na comparação das médias segundo sexo, presença de sintomas e uso de radioterapia de mediastino.

Foi estimada a correlação entre as variáveis do ecocardiograma e do NT-proBNP e dose total de antraciclina, período de acompanhamento e idade do tratamento através de coeficiente de correlação de Pearson.

Por último foram feitos modelos de regressão linear univariadas e múltiplos, considerando como variáveis dependentes o VO₂/kg máximo, a fração de ejeção e o NT-proBNP. Variáveis independentes foram idade atual, índice de massa corpórea, dose total de antraciclinas, período de acompanhamento, idade ao diagnóstico, ERPP, relação E/A, relação E/E', DTc, TRIVc, IPM, sexo, sintomas e radioterapia de mediastino. Foi feita a análise de resíduos de todas os modelos e se mostraram adequados.

O nível de significância utilizado foi 5%, e o programa estatístico para os processamentos foi o "SPSS for Windows", versão 12.0.

3.5 RIGOR ÉTICO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa – Hospital A.C.Camargo (ANEXO 4). Todos os pacientes e controles foram informados de maneira clara e suficiente sobre a natureza e objetivos deste estudo sendo incluídos no protocolo, após consentimento assinado, livre e esclarecido (Anexo 1). Este estudo foi desenhado de acordo com o Código Brasileiro de Ética Médica (1986) e nas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1966). A privacidade dos pacientes foi garantida durante e depois de finalizado o estudo. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos após a finalização do estudo proposto.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

4.1.1 Características dos Grupos Pacientes e Controles

Os grupos pacientes e controles foram pareados de acordo com o sexo, idade e IMC, conforme pode ser observado nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Frequência relativa e absoluta dos pacientes para cada grupo segundo sexo.

Variável	Sexo	Grupo		Total N (%)	P*
		PACIENTES N (%)	CONTROLES N (%)		
Sexo	Feminino	11 (37,9)	13 (43,3)	24 (40,6)	0,673
	Masculino	18 (62,1)	17 (56,7)	35 (59,4)	
Total		29 (100,0)	30 (100,0)	59 (100,0)	

* teste χ^2

Tabela 3 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas segundo o grupo.

Variável	Grupo		P*
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES média (DP)	
Idade (anos)	23,79 (5,38)	25,77 (5,23)	0,159
IMC (Kg/ m ²)	23,02(3,64)	23,19(2,74)	0,874

SC= superfície corpórea, IMC= índice de massa corpórea.

*Teste *t* de student

4.1.2 Variáveis Clínicas Relacionadas ao Tratamento do Grupo de Pacientes

As variáveis clínicas estudadas foram diagnóstico histológico do câncer, idade ao diagnóstico, dose total recebida de antraciclina, período de acompanhamento, sintomas de insuficiência cardíaca e radioterapia de mediastino.

A DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DO CÂNCER

Em relação aos diagnósticos os pacientes distribuíam-se em linfoma (n=10; 34,5%), leucemia (n=7; 24,1%), ostessarcoma (n=4; 13,8%), rabdomyossarcoma (n=2; 6,9%), Wilms (n=1; 3,4%) e outros (n=6; 17,2%).

B IDADE AO DIAGNÓSTICO

A idade dos pacientes ao realizar o tratamento variou de um a 14 anos de idade com média de seis anos e Desvio Padrão de 4,08.

C DOSE TOTAL RECEBIDA DE ANTRACICLINA

A dose total de antraciclina variou de 166 a 455 mg/m² com média de 303,4 mg/m² e Desvio Padrão de 95,26.

D PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO

O período de acompanhamento variou de 10 a 23 anos com média de 14,69 anos e Desvio Padrão de 4,16.

E SINTOMAS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Quatro pacientes (13,8%) apresentaram dispnéia aos grandes esforços no decorrer do estudo.

F RADIOTERAPIA DE MEDIASTINO

Seis pacientes (20,7%) fizeram radioterapia de mediastino associada ao uso de antraciclina, com dose média de 2516 Gy (2100 a 3600 Gy).

4.2 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR

O grupo de pacientes apresentou valores médios menores que o grupo controles para todas as variáveis do teste cardiopulmonar independente do sexo. A capacidade funcional estava reduzida no grupo de pacientes com significância estatística ($p=0,001$). É importante destacar que os pacientes atingiram o limiar anaeróbico mais precocemente em relação aos controles ($p<0,001$). Observa-se também que no pico do exercício houve uma redução do VO_2kg_{max} medido ($p=0,004$).

Dezoito pacientes (62,0%) apresentaram capacidade funcional inferior a 80%, sendo que sete pacientes (24,0%) com valores inferiores a menos dois DP (<62%). Dezesesseis pacientes (55,1%) apresentaram limiar anaeróbico inferior a 40%, sendo que um paciente apresentou valor abaixo de dois DP. Nove pacientes (31,0%) apresentaram valores inferiores a 25%

e três pacientes (10,0%) apresentaram valores de VO_2/Kg_{max} com valores inferiores a menos dois DP (<22,09) (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação das variáveis do teste cardiopulmonar nos grupos pacientes e controles, segundo sexo.

Total	GRUPO		
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	p-valor
CAPACIDADE FUNCIONAL (%)	74.82(16.26)	89.20(14.49)	0,001 ^t
LIMIAR ANAERÓBICO (%)	39.06(7.20)	50.60(11,84)	<0,001 ^t
VO_2/Kg_{max} (ml de O_2 /Kg/min)	31,87(8,26)	36,02(7,10)	0,043 ^t
VO_2/Kg_{LA} (ml de O_2 /Kg/min)	16,77(4,10)	20,42(4,89)	0,003 ^t
Masculino	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	p-valor
CAPACIDADE FUNCIONAL	77,33(16,16)	89,29(10,83)	0,015 ^t
LIMIAR ANAERÓBICO	38,44(6,76)	49,17(9,13)	<0,001 ^t
VO_2/Kg_{max}	35,70(7,53)	40,62(5,50)	0,035 ^t
VO_2/Kg_{LA}	18,17(4,40)	22,47(4,86)	0,010 ^t
Feminino	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	p-valor
CAPACIDADE FUNCIONAL	70,72(16,32)	89,07(14,74)	0,019 ^t
LIMIAR ANAERÓBICO	40,09(8,10)	52,46(14,51)	0,021 ^t
VO_2/Kg_{max}	25,61(5,05)	30,09(3,41)	0,017 ^t
VO_2/Kg_{LA}	14,50(2,25)	17,74(3,57)	0,016 ^t

^T - teste *t-Student*.

4.3 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO À DOSAGEM SÉRICA DO NT-proBNP

A concentração média do peptídeo natriurético cerebral foi maior no grupo de pacientes - 104,36 pg/ml (DP=106,92) que no grupo controles - 32,18 pg/ml (DP=22,07) com significância estatística ($p < 0,001$).

Seis pacientes (20,6%), apresentaram valores de NT-proBNP superiores aos valores normais de referência adotados pelo fabricante ($nl < 125$ pg/ml).

Quinze pacientes (52,0%) apresentaram valores superiores a dois DP (≥ 75 pg/ml).

4.4 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS DO ECOCARDIOGRAMA (índices de quantificação da função sistólica e diastólica)

A espessura da parede posterior (PPd/m) e do septo interventricular (SEPTOd/m) no final da diástole corrigidos para a estatura, o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e a espessura relativa da parede posterior (ERPP) foram significativamente menores no grupo de pacientes ($p=0,002$; $p=0,005$, $p= 0,020$ e $p= 0,004$, respectivamente) que nos controles.

Os valores médios da fração de ejeção (FE) e da fração de encurtamento ($\% \Delta D$) foram menores no grupo de pacientes ($p < 0,001$; $p < 0,001$, respectivamente) quando comparados aos controles.

O tempo de desaceleração da onda E (DT-c) foi maior no grupo de pacientes que no grupo controles ($p = 0,023$). O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV-c), índice de performance miocárdica (IPM), relação E/A e a relação E/E' não foram diferentes nos dois grupos ($p = 0,196$; $p = 0,216$, $p = 0,0537$ e $p = 0,087$, respectivamente) (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação das variáveis ecocardiográficas no grupo de pacientes e controles.

Variável	GRUPO		p-valor
	PACIENTES Média (DP)	CONTROLES Média (DP)	
PPd/m (mm)	4,83(0,69)	5,28(0,58)	0,002 ^t
SEPTOd/m (mm)	5,06(0,54)	5,55(0,49)	0,005 ^t
IMVE (g/m ²)	75,20(16,76)	83,94(14,53)	0,020 ^t
ERPP	0,34(0,04)	0,38(0,04)	0,004 ^t
FE (%)	0,62 (0,07)	0,73(0,05)	<0,001 ^t
$\% \Delta D$ (%)	33,41(4,99)	41,93(4,32)	<0,001 ^t
E/A	1,87(0,36)	1,82(0,28)	0,537 ^t
E/E'	5,64(1,43)	5,08(0,99)	0,087 ^t
DTc (ms)	151,88(29,51)	137,09(18,05)	0,023 ^t
TRIVc (ms)	74,69(15,20)	68,22(16,86)	0,196 ^t
IPM	0,44(0,11)	0,41(0,01)	0,216 ^t

^t - nível descritivo do teste t-student.

Seis (20,4%) pacientes apresentaram fração de ejeção (FE) e fração de encurtamento ($\% \Delta D$) abaixo dos valores de normalidade ($FE > 0,55$; $\% \Delta D > 28\%$). Os menores valores desses parâmetros encontrados no grupo de pacientes foram 0,48 para FE e 25% para $\% \Delta D$, compatíveis com disfunção sistólica ventricular esquerda de grau discreto. Nenhuma alteração foi observada no grupo controles.

Treze pacientes (44,8%) apresentaram valores de fração de ejeção inferiores a dois DP ($< 0,62$).

4.5 CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DO ECOCARDIOGRAMA, DO TESTE CARDIOPULMONAR, NT-proBNP E VARIÁVEIS CLÍNICAS

Houve correlação negativa significativa entre fração de ejeção (FE) e dose total de antraciclínicas. As demais variáveis ecocardiográficas e do teste cardiopulmonar e dosagem sérica de NT-proBNP não se correlacionaram com variáveis clínicas (dose total, período de acompanhamento e idade ao tratamento (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlação entre variáveis do ecocardiograma, dosagem sérica de NT-proBNP e variáveis do teste cardiopulmonar e variáveis clínico-demográficas.

Variável	Dose total	Período de acompanhamento	Idade do tratamento
	<i>r</i> (<i>p</i> -valor)	<i>r</i> (<i>p</i> -valor)	<i>r</i> (<i>p</i> -valor)
CAPACIDADE FUNCIONAL	0,186(0,334)	-0,099(0,609)	-0,166(0,388)
LIMIAR ANAERÓBICO	0,045(0,818)	-0,090(0,643)	-0,131(0,498)
VO ₂ /Kg _{max}	0,135(0,486)	-0,261(0,172)	-0,257(0,179)
VO ₂ /Kg _{LA}	0,081(0,677)	0,081(0,667)	-0,348(0,064)
NT-proBNP	-0,086(0,658)	0,233(0,224)	0,110(0,569)
IMVE	0,180(0,351)	-0,248(0,194)	-0,103(0,594)
FE	-0,374(0,045)	-0,107(0,582)	0,005(0,980)
%Δ D	-0,296(0,119)	-0,105(0,586)	0,086(0,658)
E/A	0,035(0,857)	-0,190(0,324)	-0,170(0,378)
E/E'	-0,178(0,335)	-0,056(0,773)	-0,010(0,959)
DTc	0,150(0,438)	-0,095(0,625)	0,061(0,753)
TRIVc	0,260(0,173)	0,116(0,548)	0,343(0,069)
IPM	-0,460(0,812)	0,195(0,310)	0,298(0,117)

4.6 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO AOS PARÂMETROS DO TESTE CARDIOPULMONAR, DOSAGEM SÉRICA DE NT-proBNP E ECOCARDIOGRAMA NO GRUPO DE PACIENTES SEGUNDO SEXO, SINTOMAS E USO DE RADIOTERAPIA DE MEDIASTINO

A média dos valores do índice de massa do ventrículo esquerdo foi menor nos pacientes do sexo feminino ($p=0,048$). As mulheres também apresentaram menor média de consumo de oxigênio no pico do esforço (VO_2/Kg_{max}) ($p= 0,001$) e no limiar anaeróbio (VO_2/Kg_{LA}) ($p= 0,017$).

Pode-se observar que no grupo de pacientes sintomáticos o nível sérico do NT-proBNP está aumentado ($p= 0,047$). O mesmo ocorre no grupo de pacientes que foram submetidos à radioterapia de mediastino ($p= 0,005$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação das variáveis do teste cardiopulmonar, dosagem sérica de NT-proBNP e ecocardiograma no grupo de pacientes, segundo sexo, sintomas e radioterapia.

Variável	Sexo			Sintomas			Radioterapia		
	Masculino Média(DP)	Feminino Média(DP)	p- valor	Não Média(DP)	Sim Média(DP)	p- valor	Não Média(DP)	Sim Média(DP)	p- valor
CAPACIDADE FUNCIONAL (%)	77,33(16,16)	70,72(16,32)	0,297	76,56(14,94)	64,00(22,39)	0,155	77,39(15,43)	65,00(16,95)	0,097
LIMIAR ANAERÓBICO (%)	38,44(6,76)	40,09(8,10)	0,560	39,96(7,33)	33,50(2,51)	0,096	39,82(7,52)	36,16(5,34)	0,276
VO ₂ /Kg _{max} (ml de O ₂ /Kg/min)	35,70(7,53)	25,61(5,05)	0,001	32,39(7,98)	28,67(10,62)	0,414	32,83(8,17)	28,20(8,27)	0,227
VO ₂ /Kg _{at} (ml de O ₂ /Kg/min)	18,17(4,40)	14,50(2,25)	0,017	17,07(4,33)	14,92(1,46)	0,340	17,22(4,35)	15,06(2,57)	0,259
NT-proBNP (pg/ml)	103,70(123,04)	105,44(79,19)	0,967	88,72(72,73)	202,10(222,74)	0,047	76,89(66,77)	209,67(166,22)	0,005
IMVE(g/m ²)	80,26(15,60)	64,28(14,09)	0,010	74,08(17,67)	75,08(11,07)	0,913	76,25(16,25)	66,32(17,70)	0,202
ERPP	0,34(0,03)	0,34(0,05)	0,993	0,34(0,04)	0,33(0,06)	0,759	0,35(0,05)	0,32(0,03)	0,170
FE (%)	0,61(0,05)	0,63(0,09)	0,333	0,62(0,06)	0,57(0,09)	0,181	0,61(0,07)	0,62(0,09)	0,863
%Δ D (%)	32,61(3,93)	34,73(6,36)	0,276	33,64(4,74)	32,00(7,02)	0,551	33,30(4,66)	33,83(6,62)	0,822
E/A	1,90(0,35)	1,82(0,38)	0,578	1,90(0,36)	1,68(0,31)	0,265	1,91(0,34)	1,74(0,43)	0,321
E/E'	5,72(1,54)	5,51(1,29)	0,713	5,54(1,33)	6,27(2,10)	0,357	5,39(1,42)	6,58(1,13)	0,072
DTc (ms)	157,84(32,65)	142,13(21,40)	0,168	150,85(26,00)	158,29(51,54)	0,648	154,52(28,34)	141,77(34,46)	0,355
TRIVc (ms)	73,25(16,58)	77,05(13,04)	0,523	74,77(13,50)	74,20(26,42)	0,946	76,25(14,39)	68,70(18,13)	0,287
IPM	0,43(0,12)	0,45(0,14)	0,645	0,43(0,10)	0,47(0,16)	0,529	0,42(0,10)	0,51(0,11)	0,096

4.7 CORRELAÇÃO E MODELOS DE REGRESSÃO UNIVARIADA E MÚLTIPLO PARA O VO_2/Kg_{max}

O VO_2/kg_{max} estabeleceu correlação negativa com idade ($r = -0,391$; $p = 0,036$) e NT-proBNP ($r = -0,481$; $p < 0,001$) e correlação positiva com PPd/m ($r = 0,561$; $p = 0,002$) e IMVE ($r = 0,684$; $p < 0,001$).

Os fatores que se correlacionaram com o VO_2/kg_{max} foram o NT-proBNP, IMVE e sexo feminino. Quanto maior o NT-proBNP menor o VO_2/kg_{max} ($\beta = -0,030$; $p = 0,002$); quanto menor o IMVE, menor o VO_2/kg_{max} ($\beta = 0,194$; $p = 0,005$). O sexo feminino teve, em média, consumo de $-6,943$ ml de $O_2/kg/min$ quando comparado com o sexo masculino (Tabela 8).

Tabela 8 - Correlação e modelo de regressão univariada e múltiplo para o VO_2/kg_{Max}

Variável	<i>r</i> (<i>p</i> -valor)	<i>β</i> bruto (<i>p</i>)	<i>β</i> ajustado (<i>p</i>)*
Idade	-0,391(0,036)	-0,463(0,016)	--
IMC	0,111(0,565)	0,021(0,937)	--
Dose total	0,135(0,486)	0,011(0,486)	--
Período de acompanhamento	-0,261(0,172)	-0,519(0,172)	--
Idade ao diagnóstico	-0,257(0,179)	-0,520(0,179)	--
NT-proBNP	-0,481(<0,001)	-0,045(<0,001)	-0,030(0,002)
PPd/m	0,561(0,002)	6,192(0,013)	--
SEPTOd/m	0,142(0,463)	2,529(0,463)	--
IMVE	0,684(<0,001)	0,337(<0,001)	0,194(0,005)
ERPP	0,109(0,572)	16,191(0,447)	--
FE	-0,113(0,558)	16,876(0,171)	--
%Δ D	-0,112(0,564)	0,183(0,270)	--
E/A	0,147(0,447)	2,772(0,390)	--
E/E'	-0,183(0,399)	-1,496(0,071)	--
DTc	0,313(0,099)	0,050(0,221)	--
TRIVc	-0,023(0,906)	-0,044(0,496)	--
IPM	-0,193(0,316)	-8,391(0,491)	--
Sexo feminino	--	-10,09(<0,001)	-6,943(0,003)
Sintomas	--	-3,717(0,414)	--
Radioterapia	--	-4,639(0,227)	--

* r^2 ajustado= 0,68 ($p<0,001$)

4.8 CORRELAÇÃO E MODELOS DE REGRESSÃO UNIVARIADA E MÚLTIPLO PARA O NT-proBNP

Houve uma correlação negativa entre NT-proBNP e IMC ($r = -0,480$; $p = 0,008$), capacidade funcional ($r = -0,514$; $p < 0,001$); VO_2/Kg_{max} ($r = -0,484$; $p < 0,008$); VO_2/Kg_{LA} ($r = -0,372$; $p = 0,047$), , PPd ($r = -0,550$; $p = 0,002$), ERPP ($r = -0,464$; $p < 0,011$), FE ($r = -0,378$; $p < 0,043$), DTc ($r = -0,503$; $p = 0,005$). Estabeleceu correlação positiva com a idade ($r = 0,375$; $p = 0,045$) e IPM ($r = 0,404$; $p = 0,030$) e relação E/E' ($r = 0,466$; $p = 0,011$).

Na análise múltipla, os fatores independentes correlacionados com a dosagem sérica de NT-proBNP foram IMC, capacidade funcional, relação E/E' e IPM. Quanto menor o IMC maior o NT-proBNP ($\beta = -13,048$; $p = 0,001$); quanto menor a capacidade funcional maior a dosagem de NT-proBNP ($\beta = -1,886$; $p = 0,030$); quanto maior a relação E/E', maior o NT-proBNP ($\beta = -31,207$; $p = 0,002$); quanto maior o IPM maior o NT-proBNP ($\beta = 270,964$; $p = 0,024$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlação e modelo de regressão univariada e múltiplo para o NT-proBNP.

Variável	<i>r</i> (<i>p</i> -valor)	<i>β</i> bruto (<i>p</i>)	<i>β</i> ajustado (<i>p</i>)*
Idade	0,375(0,045)	2,321(0,264)	--
IMC	-0,480(0,008)	-8,498(0,007)	-13,048(<0,001)
Dose total	-0,086(0,658)	-0,096(0,858)	--
Período de acompanhamento	0,233(0,224)	5,992(0,224)	--
Idade ao diagnóstico	0,110(0,569)	2,882(0,569)	--
CAPACIDADE FUNCIONAL	-0,514(<0,001)	-2,553(<0,001)	-1,866(0,030)
LIMIAR ANAERÓBICO	-0,315(0,096)	-2,359(0,014)	--
VO ₂ /Kg _{max}	-0,484(<0,008)	-5,106(<0,001)	--
VO ₂ /Kg _{LA}	-0,372(0,047)	-6,404(0,004)	--
PPd/m	-0,550(0,002)	-96,614(0,002)	--
SEPTOd/m	-0,157(0,417)	-36,082(0,417)	--
IMVE	-0,252(0,188)	-1,605(0,188)	--
ERPP	-0,464(<0,011)	-754,756(<0,001)	--
FE	-0,378(<0,043)	-467,225(<0,001)	--
%Δ D	-0,385(<0,039)	-6,302(<0,001)	--
E/A	-0,342(0,069)	-46,284(0,175)	--
E/E'	0,466(0,011)	30,664(<0,001)	31,207(0,002)
DTc	-0,503(0,005)	-0,888(0,041)	--
TRIVc	-0,240(0,210)	-0,515(0,456)	--
IPM	0,404(0,030)	374,904(0,003)	270,964(0,024)
Sexo	--	1,738(0,967)	--
Sintomas	--	113,378(0,047)	--
Radioterapia	--	132,776(0,005)	--

* r^2 ajustado= 0,63 ($p<0,001$)

4.9 CORRELAÇÃO E MODELOS DE REGRESSÃO UNIVARIADA E MÚLTIPLO PARA A FRAÇÃO DE EJEÇÃO

A fração de ejeção (FE) estabeleceu correlação negativa com a dose total de antraciclina ($r = -0,374$; $p = 0,045$), NT-proBNP ($r = -0,378$; $p = 0,043$), VO_2/Kg_{LA} ($r = -0,164$; $p = 0,028$). Estabeleceu correlação positiva com ERPP ($r = 0,507$; $p = 0,005$).

Na análise múltipla foi fator independente a ERPP. Todas as outras variáveis perderam sua significância na presença da variável ERPP (Tabela 10).

Tabela 10 - Correlação e modelo de regressão univariada e múltiplo para a Fração de ejeção.

Variável	<i>r</i> (<i>p</i> -valor)	<i>β</i> bruto (<i>p</i>)
Idade	-0,170(0,379)	-0,001(0,765)
IMC	0,268(0,160)	0,001(0,864)
Dose total	-0,374(0,045)	<0,001(0,045)
Período de acompanhamento	-0,107(0,582)	-0,002(0,582)
Idade ao diagnóstico	0,005(0,980)	<0,001(0,980)
CAPACIDADE FUNCIONAL	0,035(0,858)	0,002(0,004)
LIMIAR ANAERÓBICO	0,275(<0,148)	0,004(<0,001)
VO ₂ /Kg _{max}	-0,113(0,558)	0,002(0,171)
VO ₂ /Kg _{LA}	-0,164(0,028)	0,005(0,031)
NT-proBNP	-0,378(0,043)	<0,001(<0,001)
PPd/m	0,168(0,383)	0,020(0,383)
SEPTOd/m	0,070(0,718)	0,011(0,718)
IMVE	-0,351(0,062)	-0,002(0,037)
ERPP	0,507(0,005)	0,676(0,002)
E/A	-0,181(0,346)	-0,006(0,859)
E/E'	-0,072(0,709)	-0,010(0,245)
DTc	-0,032(0,871)	-0,001(0,040)
TRIVc	0,075(0,699)	-0,001(0,198)
IPM	-0,177(0,358)	-0,172(0,185)
Sexo feminino	--	0,027(0,333)
Sintomas	--	-0,053(0,181)
Radioterapia	--	0,006(0,863)

5 DISCUSSÃO

No período de 1975 a 1999 foram admitidos 4.656 pacientes na faixa etária pediátrica no Hospital A.C.Camargo, sendo que 3.641 sobreviveram e alguns permanecem em acompanhamento no Ambulatório de Efeitos Tardios (GEPETTO- Grupo Especializado em Pediatria dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico) do Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo (RIGON et al. 2003). Os índices de sucesso no tratamento do câncer pediátrico no final da década de noventa aumentaram para 66,8% em nosso serviço, coincidindo com resultados de outros grandes serviços mundiais (DE CAMARGO 2003).

Em 2003, realizamos uma primeira avaliação referente à cardiotoxicidade nos pacientes submetidos à doses moderadas de antraciclinas. Constatamos que embora não apresentassem insuficiência cardíaca, tinham valores médios de fração de ejeção reduzidos quando comparados ao grupo controle. A maioria (72,9%) apresentava valores de FE abaixo do percentil 5% e 21,4% valores de FE levemente alterados. Além disso, muitos pacientes apresentavam alterações isoladas de alguns índices ecocardiográficos de avaliação da função diastólica, mas insuficientes para definir o diagnóstico de disfunção diastólica (SANTIN et al. 2007).

No estudo atual avaliamos a capacidade funcional, consumo de oxigênio, NT-proBNP sérico e parâmetros ecocardiográficos de avaliação das funções sistólica e diastólica em repouso de 29 indivíduos submetidos à

terapia oncológica com antraciclina há mais de dez anos (variação de 10 a 23 anos, média de 14,69 anos) e comparamos com 30 indivíduos saudáveis da mesma faixa etária. Sabemos que outros estudos avaliaram de forma isolada esses parâmetros em grupos semelhantes (JOHNSON et al. 1997; GERMANAKIS et al. 2006). Entretanto, acreditamos que nosso estudo tem valor acentuado pelo fato de que é o primeiro, para o nosso conhecimento, a utilizar conjuntamente esses três métodos na avaliação dos efeitos tardios das antraciclina sobre o miocárdio, quais sejam: teste cardiopulmonar, dosagem sérica de NT-proBNP e exame ecocardiográfico. Além disso, devemos considerar que se trata de um grupo com um dos maiores tempos de seguimento descritos na literatura.

5.1 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

De modo semelhante ao que havíamos encontrado anteriormente, a média dos valores de fração de ejeção nos pacientes foi inferior à do grupo controle, sendo anormal ($<0,55$) em 20,4% e menor que dois DP da média do grupo controle ($<0,62$) em 44,8%. Valores semelhantes foram encontrados para a fração de encurtamento. As alterações da função sistólica foram preponderantes na nossa casuística e coincidiram com a literatura (GRENIER e LIPSHULTZ 1998).

Ainda que não tenhamos encontrado disfunção diastólica clássica nos dois estudos, os resultados atuais dos índices que avaliam a função diastólica não apresentaram diferenças expressivas em relação ao grupo

controle, como observado no estudo anterior (SANTIN et al. 2007). O único índice que mostrou diferença significativa entre pacientes e controles foi DTc, ainda que com valores considerados normais. Estudos como o de IARUSSI et al. (2005) evidenciaram alterações na maioria dos índices ecocardiográficos de função diastólica e IPM com função sistólica normal. Talvez não tenhamos detectado diferenças nesses índices devido ao menor número de pacientes no estudo atual (n=70 pacientes no nosso estudo prévio).

A baixa frequência de sintomas associada a valores de fração de ejeção ou de encurtamento levemente reduzidos permite definir esse grupo como portadores de cardiotoxicidade subclínica, conforme relatado por CREUTZIG et al. (2007).

Entretanto, alterações morfológicas do ventrículo esquerdo relacionadas ao índice de massa e à espessura relativa da parede posterior, caracterizadas por redução dos seus valores médios, foram marcantes em nosso grupo de pacientes, de modo semelhante aos achados de RATHE et al. (2007). LIPSHULTZ et al. (1991) postularam que há relação entre a redução da espessura da parede ventricular esquerda e da redução do IMVE com alterações cardíacas tardias. A exposição miocárdica às antraciclina resulta em perda de miócitos e prejuízo no crescimento miocárdico com seu aumento inadequado em relação ao crescimento somático. Parece que o número residual de miócitos torna-se insuficiente para gerar uma massa miocárdica adulta normal. Dando suporte a essa hipótese os autores observaram marcada hipertrofia de miócitos com fibrose intersticial focal

associada à redução da espessura da parede ventricular e aumento da pós-carga. Em nossos pacientes, medimos a hipertrofia reacional por meio da espessura relativa da parede posterior (ERPP) e não encontramos sinais de remodelamento ventricular esquerdo, mas sim valores reduzidos quando comparados aos controles. Isto pode ser explicado por uma significativa redução da espessura miocárdica que embora tenha sofrido algum grau de hipertrofia compensatória, não pode ser detectada pelo método.

5.2 AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR

Quando os pacientes foram submetidos ao esforço físico pelo teste cardiopulmonar apresentaram redução marcante da capacidade funcional medida principalmente pelo VO_2/kg_{max} . Além disso, os pacientes atingiram o limiar anaeróbico mais precocemente que os controles. Todos os demais parâmetros do teste cardiopulmonar também apresentaram valores médios reduzidos em relação aos controles. A redução da capacidade funcional tem sido descrita na literatura, especialmente em estudos que avaliaram pacientes tratados de linfoma e submetidos à associação de radioterapia do mediastino com antraciclina. ELBL et al. (2006) detectaram redução dos valores de VO_2/kg_{max} em 27% da sua amostra.

As diferenças observadas entre pacientes e controles no teste cardiopulmonar persistiram mesmo quando comparamos os grupos de acordo com o sexo. No entanto, MATTHYS et al. (1993) notaram que os

pacientes do sexo feminino apresentaram valores menores de VO_2/kg_{max} quando comparadas aos controles do sexo feminino.

Em nossa casuística, os valores de fração de ejeção e encurtamento obtidas ao ecocardiograma não se correlacionaram com os valores do VO_2/kg_{max} . LIPSHULTZ et al. (1991) já haviam descrito que a baixa tolerância ao exercício, comum em seus pacientes, não eram preditores de anormalidades da função sistólica. Isso também foi descrito por JOHNSON et al. (1997) que encontraram função sistólica normal em repouso associada à redução dos valores de VO_2/kg_{max} em crianças assintomáticas, pós-uso de baixas doses de antraciclinas e fora de terapia há mais de cinco anos, submetidos ao esforço equivalente às atividades recreacionais.

No entanto, HAUSER et al. (2001) ao estudarem 38 crianças tratadas de leucemia com antraciclinas observaram atenuação da função sistólica ao ecocardiograma de estresse em dez (26%) delas e significativa correlação positiva com o VO_2/kg_{max} . DE SOUZA et al. (2007) avaliaram 47 crianças extratificadas em dois grupos segundo dose de antraciclinas (<260mg/m² e >260mg/m²) e compararam a um grupo controle. Estudaram dados de função sistólica e hemodinâmica por ecocardiograma, realizado em repouso e durante exercício físico ciclo-ergométrico semi-sentado. Notaram que os dois grupos de pacientes tinham desempenho reduzido ao exercício, sendo que o grupo que recebeu menor dose tinha fração de ejeção, em repouso, igual aos controles. No pico do exercício, ambos os grupos de pacientes apresentaram valores menores de fração de ejeção, do volume sistólico e do débito cardíaco (indexados à superfície corpórea) que os controles. Essas

observações podem explicar a disparidade entre capacidade funcional reduzida e índices normais de função sisto-diafistólica ao ecocardiograma de repouso, notada em nossos pacientes.

Outro aspecto a ser considerado é que nossos pacientes apresentaram correlação positiva entre espessura da parede posterior e valores de $VO_2/kg_{máx}$, e no modelo de regressão, entre IMVE e o $VO_2/kg_{máx}$. Acreditamos que, de alguma forma, essas alterações morfológicas do ventrículo esquerdo estão relacionadas com função sisto-diafistólica do ventrículo esquerdo, NTproBNP e $VO_2/kg_{máx}$ e desempenham um papel central na fisiopatologia do desempenho cardíaco frente ao exercício físico.

O comportamento do $VO_2/kg_{máx}$ em nossa casuística correlacionou-se negativamente com a dosagem sérica do NT-proBNP. MAEDER et al. (2007) estudaram pacientes adultos portadores de insuficiência cardíaca crônica com valor médio da FE de 32% e também notaram correlação negativa entre dosagem de BNP (coletados em repouso) e valores de $VO_2/kg_{máx}$ ($r = -0,530$; $p = 0,009$). Não encontramos publicações correlacionando NT-proBNP e $VO_2/kg_{máx}$ em pacientes fora de terapia para o câncer. Nossos pacientes com valores de $VO_2/kg_{máx}$ menores apresentaram maiores dosagens do peptídeo natriurético ($r = -0,481$; $p < 0,001$).

5.3 AVALIAÇÃO BIOMOLECULAR

Utilizamos o NT-proBNP neste estudo devido a atualidade do método e por ser empregado como suporte diagnóstico no controle clínico-

terapêutico da insuficiência cardíaca (APPLE et al. 2007a e b). Na população adulta o NT-proBNP tem se mostrado eficaz no diagnóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, com valores de fração de ejeção menor ou igual a 0,40 além da apresentar forte correlação com achados de disfunção diastólica de grau moderado (ABHAYARATNA et al. 2006).

A média dos níveis séricos do grupo de pacientes foi significativamente maior, ainda que com valores considerados normais para o método. Seis pacientes (20,6%) apresentaram valores anormais de acordo com o método e mais da metade dos pacientes (52,0%) apresentou valores superiores a dois DP (>75 pg/ml). Quando comparamos o NT-proBNP em relação à variáveis clínicas, observamos que os pacientes sintomáticos apresentavam maiores médias ($p=0,047$). O NT-proBNP foi superior ao ecocardiograma e ao teste cardiopulmonar para identificar os pacientes sintomáticos, embora não deva ser considerado um parâmetro único para diferenciar dispnéia cardíaca de não-cardíaca (NIELSEN et al. 2004; PAULUS et al. 2007).

Este marcador humoral sofre influência de variáveis clínicas como sexo, idade, obesidade (APPLE et al. 2007b). Na população geral as mulheres e indivíduos mais idosos apresentam níveis maiores do peptídeo (BAY et al. 2003; RAYMOND et al. 2003; COSTELLO-BOERRIGTER et al. 2006). Em nosso estudo houve correlação negativa com o IMC e correlação positiva com idade, concordando com dados da literatura. Os pacientes obesos apresentaram níveis séricos menores e os mais velhos níveis séricos

mais elevados de NT-proBNP. O sexo não interferiu nos níveis de NT-proBNP, em nossa pesquisa.

Houve correlação entre níveis séricos de NT-proBNP e variáveis da função diastólica. TSCHOPE et al. (2005) estudaram pacientes com insuficiência cardíaca diastólica por meio da ecocardiografia e cateterização da pressão ventricular. Observaram que níveis séricos elevados do NT-proBNP estavam correlacionados ($r=0,670$; $p<0,001$) a disfunção diastólica de grau moderado. A prevalência de insuficiência cardíaca diastólica na população geral é de 38 a 54% (PAULUS et al. 2007) e pode ser a primeira alteração detectada durante a evolução tardia dos pacientes pós-uso de antraciclinas (POSTMA et al. 1996). Embora em nossos pacientes os valores médios das variáveis ecocardiográficas não terem indicado disfunção diastólica, houve correlação positiva entre a relação E/E' e IPM com o NT-proBNP. Isso também foi descrito por DONG et al. (2006). Entretanto, não conseguimos explicar o mecanismo destas correlações, uma vez que a liberação do NT-proBNP ocorre por distensão da fibra miocárdica secundário a aumento da pressão diastólica final ventricular (CHEN e BURNETT 2006).

5.4 CORRELAÇÃO CLÍNICO-DEMOGRÁFICA E LABORATORIAL

O diagnóstico do comprometimento cardíaco pós-antraciclinas pode oferecer dificuldades. A evolução pode ser subclínica e se estender ao longo dos anos até que se instalam os quadros sintomáticos e então é feito o diagnóstico (SILBER et al. 2004). Em nossa casuística apenas quatro

pacientes apresentavam sintomas de dispnéia aos esforços no momento da evolução clínica.

A cardiotoxicidade pelas antraciclinas está relacionada a fatores de risco como: idade ao tratamento, tempo de acompanhamento, sexo, dose empregada de antraciclina e associação com radioterapia (BILLINGHAM et al. 1978; VON HOFF et al. 1979; STEINHERZ et al. 1992; BU'LOCK et al. 1996; STEINHERZ e YAHALOM 2001; LIPSHULTZ et al. 2002b; SCHIMMEL et al. 2004; WOUTERS et al. 2005; ELLIOTT 2006).

Exposição precoce à droga é fator predisponente para maior comprometimento miocárdico tardio e pode manifestar-se por quadros de insuficiência cardíaca ou alteração de índices da função diastólica (GRENIER e LIPSHULTZ 1998). Os pacientes incluídos neste trabalho estavam em acompanhamento por um período médio de 14,69 anos e tinham idade média de seis anos quando submetidos ao tratamento quimioterápico. No entanto, não houve correlação dessas duas variáveis clínicas (período de acompanhamento e idade ao tratamento) com variáveis do teste cardiopulmonar, NT-proBNP e ecocardiograma. Os pacientes apresentavam uma redução média da espessura de parede posterior, septo interventricular e índice de massa do ventrículo esquerdo. No entanto, não houve correlação positiva entre idade ao tratamento e IMVE, como esperado e descrito em ampla revisão sobre cardiotoxicidade pelas antraciclinas (LIPSHULTZ 2006).

Embora se tenha observado em nossos pacientes, que as médias do IMVE e o VO_2/kg no pico de esforço e no limiar anaeróbio estivessem

menores no sexo feminino, isso não decorre de possível cardiotoxicidade ligada ao sexo. As médias desses parâmetros também estavam diminuídas no sexo masculino, quando comparados aos controles. Os valores encontrados podem se justificar apenas por diferenças naturais ligadas ao sexo.

Em relação à dose utilizada observamos correlação negativa com a FE ($r = -0,374$, $p = 0,048$) concordando com estudos prévios da literatura (ELLIOTT 2006). HUDSON et al. (2007) avaliaram a fração de encurtamento e estresse sistólico final da parede do ventrículo esquerdo em sobreviventes de câncer pediátrico tratados com antraciclinas e/ou radioterapia de mediastino e, compararam com sobreviventes submetidos a outros tratamentos e com grupo controle pareado por sexo e idade. Esses autores observaram que doses de antraciclinas maiores ou iguais 270 mg/m² aumentaram em 4,5 vezes o risco de alterações desses índices de avaliação de cardiotoxicidade a antraciclinas. Em relação aos valores séricos do NT-proBNP não verificamos qualquer correlação com a dose de antraciclina utilizada, concordando com os achados de GERMANAKIS et al. (2006). Entretanto, HAYAKAWA et al. (2001) descreveram correlação positiva entre os valores de BNP e dose de antraciclina em 34 pacientes (média de idade de 11,5 anos) submetidos a tratamento oncológico há mais de um mês.

Radioterapia de mediastino é outro fator de risco importante para comprometimento cardíaco. Quando comparamos as variáveis do teste cardiopulmonar, ecocardiograma e NT-proBNP com administração de radioterapia de mediastino observamos que os pacientes irradiados

apresentaram maiores médias do NT-proBNP. HEIDENREICH et al. (2003) avaliaram 294 pacientes assintomáticos irradiados previamente e notaram menor massa ventricular esquerda e maior incidência de valores de fração de encurtamento abaixo de 30%, quando comparados com os dados populacionais do estudo de Framingham. Em nossa casuística o número de pacientes irradiados foi muito pequeno – seis (20,7%) – e pode ser devido a isso que IMVE, FE e % Δ D apresentaram valores médios iguais entre pacientes irradiados e não-irradiados.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nossa amostra pode ter sofrido um viés de seleção uma vez que representa uma parcela muito pequena de todos os pacientes que utilizaram antraciclina em nosso serviço.

Não avaliamos o estresse de parede ao exame ecocardiográfico e também não realizamos o ecocardiograma sob estresse, uma vez que não dispomos do “software” em nosso equipamento.

5.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção cardíaca tardia pós-uso de antraciclina apresenta como característica fundamental a evolução insidiosa. GUIMARÃES-FILHO et al. (2007) quando estudaram crianças assintomáticas tratadas previamente com baixas doses de antraciclina observaram que houve uma redução da

reserva sistólica cardíaca mediante exercício físico. As queixas que sinalizam para um quadro de insuficiência cardíaca em instalação não são comuns. KREMER et al. (2002) fizeram uma ampla revisão da literatura sobre a cardiotoxicidade subclínica das antraciclina. A frequência desta forma de apresentação para pacientes que utilizaram doses maiores que 300 mg/m^2 , variou de 15,5% a 27,8%. Em nossa casuística, a dose média empregada de antraciclina foi de $303,4 \text{ mg/m}^2$. Essa média pode ser considerada uma dose de segurança na prevenção de complicações cardíacas. No entanto somente o seguimento permanente desses pacientes é que vai permitir o diagnóstico de alterações subclínicas ou quadros de insuficiência cardíaca.

O conceito de sucesso no tratamento oncológico deve estar relacionado ao equilíbrio entre eficácia e toxicidade (aguda ou tardia). A cura do câncer na infância e adolescência tem apresentado um aumento na morbidade e diminui a qualidade de vida dos pacientes em acompanhamento tardio (ALVAREZ et al. 2007). Em nossa casuística, os pacientes em sua maioria estão assintomáticos, mas exibem redução da capacidade funcional ao teste cardiopulmonar.

O acompanhamento multidisciplinar ambulatorial deve vigiar atentamente o surgimento de condições que requeiram intervenção medicamentosa, treinamento físico regular e orientação nutricional. Recomenda-se para os pacientes sintomáticos ou apenas com alteração comprovada da função sistólica o uso de inibidores de enzima de conversão. Infelizmente, parece que os efeitos benéficos dessa classe de

medicamentos diminuem após alguns anos de uso (LIPSHULTZ et al. 2002a).

THORSEN et al. (2007) mostraram melhora efetiva do $VO_{2máx}$ após três meses de treinamento físico domiciliar em pacientes pós-quimioterapia. Após um ano do treinamento os valores de $VO_{2máx}$ ainda se mantiveram iguais aos controles, demonstrando que a atividade física diária pode estabilizar a progressão do envolvimento cardíaco nesses pacientes.

Deve se estar atento para a presença de disfunção diastólica em pacientes tratados com antraciclina. Atualmente o consenso para o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica (PAULUS et al. 2007) utiliza-se de conceitos clínicos e laboratoriais. O aparecimento de dispnéia aos esforços em pacientes com função sistólica normal ou levemente diminuída e evidências de disfunção diastólica (métodos invasivos para medida de pressão, Doppler tissular e dosagem de peptídeos natriuréticos) são necessários para o diagnóstico. Podemos inferir que esse grupo de pacientes tem um risco aumentado para desenvolver insuficiência cardíaca diastólica, em algum momento de sua evolução. Por esse motivo necessitam de monitorização ecocardiográfica, dosagem sérica de peptídeo natriurético cerebral (REDFIELD et al. 2004) e teste cardiopulmonar de rotina.

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 apresentou redução da capacidade funcional avaliada pelo teste cardiopulmonar; níveis sérico aumentados da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral; espessura miocárdica, IMVE e ERPP diminuídos; redução discreta dos índices da função sistólica global, sem manifestação clínica importante; DTc aumentado, não conclusivo de disfunção diastólica.
- A FE correlacionou-se negativamente com a dose total de antraciclina utilizada; os pacientes sintomáticos e submetidos à radioterapia de mediastino apresentaram médias mais elevadas de NT-proBNP.
- Os fatores correlacionados com o $VO_2 / kg_{máx}$ foram o sexo feminino, o NT-proBNP e o IMVE; O NT-proBNP correlacionou-se com o IPM, relação E/E', capacidade funcional e IMC; a FE correlacionou-se a espessura relativa da parede posterior.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

Abhayaratna WP, Marwick TH, Becker NG, Jeffery IM, McGill DA, Smith WT. Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. **Am Heart J** 2006; 152:941-8.

Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 49:812-6.

Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. **Curr Opin Pediatr** 2007; 19:23-31.

Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. **Circulation** 2007a; 115:352-5.

Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, et al. Analytical issues for biomarkers of heart failure. **Circulation** 2007b; 116:e95-8.

Bay M, Kirk V, Parner J, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. **Heart** 2003; 89:150-4.

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. **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.

Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. **CA Cancer J Clin** 1990; 40:355-67.

Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. **Eur J Cancer** 2007a; 43:1959-66.

Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. **Health Technol Assess** 2007b; 11:iii, ix-x, 1-84.

Braith RW. Role of exercise in rehabilitation of cancer survivors. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 44:595-9.

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

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. **J Am Coll Cardiol** 2006; 47:345-53.

Chen HH, Burnett JC Jr. Clinical application of the natriuretic peptides in heart failure. **Eur J Heart** 2006; (Suppl E): E18-E25.

Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 48:651-62.

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

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

de Camargo B. **Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira**. São Paulo; 2003. [Tese de Livre Docência-Universidade de São Paulo].

de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. **Lancet** 2003; 362:316-22.

De Souza AM, Potts JE, Potts MT, et al. A stress echocardiography study of cardiac function during progressive exercise in pediatric oncology patients treated with anthracyclines. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 49:56-64.

Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol** 1986; 57:450-8.

Dong SJ, de las Fuentes L, Brown AL, Waggoner AD, Ewald GA, Dávila-Román VG. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with echocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. **J Am Soc Echocardiogr** 2006; 19:1017-25.

Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. **Heart** 2004; 90:1214-6.

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.

Ekstein S, Nir A, Rein AJ, et al. N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. **J Pediatr Hematol Oncol** 2007; 29:440-4.

Elbl L, Vasova I, Tomaskova I, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults. **Leuk Lymphoma** 2006; 47:843-51.

Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. **Semin Oncol** 2006; 33(3 Suppl 8):S2-7.

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.

Ferraz AS. **Efeitos do treinamento físico de alta e baixa intensidade em portadores de insuficiência cardíaca**. São Paulo; 2002. [Tese de doutorando-Universidade de São Paulo].

Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. **J Clin Oncol** 2005; 23:7685-96.

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.

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.

Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. **Cancer** 2002; 95:1767-72.

Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. **Int J Cardiol** 2006; 108:212-5.

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.

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.

Guimarães-Filho F, Tan D, Braga J, Rodrigues A, Waib P, Matsubara B. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines. **Am J Cardiol** 2007; 100:1303-6.

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.

Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. **Eur J Heart Fail** 2004; 6:257-60.

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.

Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. **Med Pediatr Oncol** 2001; 37:4-9.

Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. **J Am Coll Cardiol** 2003; 42:743-9.

Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. **J Clin Oncol** 2007; 25:3635-43.

Iarussi D, Pisacane C, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT. Evaluation of left ventricular function in long-term survivors of childhood Hodgkin disease. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 45:700-5.

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 velocity motion of left ventricular posterior wall. **Am J Cardiol** 1989; 64:66-75.

Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. **Am J Cardiol** 2005; 95:948-54.

Johnson D, Perrault H, Fournier A, Leclerc JM, Bigras JL, Davignon A. Cardiovascular responses to dynamic submaximal exercise in children previously treated with anthracycline. **Am Heart J** 1997; 133:169-73.

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.

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

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.

Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med** 2004; 351:145-53.

Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol** 2005; 23:2629-36.

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

Maeder M, Wolber T, Rickli H, et al. B-type natriuretic peptide kinetics and cardiopulmonary exercise testing in heart failure. **Int J Cardiol** 2007; 120:391-8.

Matthys D, Verhaaren H, Benoit Y, Laureys G, De Naeyer A, Craen M. Gender difference in aerobic capacity in adolescents after cure from malignant disease in childhood. **Acta Paediatr** 1993; 82:459-62.

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.

Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. **J Clin Oncol** 2001; 19:3161-2.

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

Neder JA, Nery LE. **Fisiologia clínica do exercício-teoria e prática**. São Paulo: Artes Médicas; 2003.

Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. **Eur J Heart Fail** 2004; 6:63-70.

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

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.

Paiva MG, Petrilli AS, Moises VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 45:902-8.

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2007; 28:2539-50.

Pihkala J, Happonen JM, Virtanen K, et al. Cardiopulmonary evaluation of exercise tolerance after chest irradiation and anticancer chemotherapy in children and adolescents. **Pediatrics** 1995; 95:722-6.

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.

Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 48:663-7

Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. **Heart** 2003; 89:745-51.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. **Circulation** 2004; 109:3176-81.

Rigon H, Lopes LF, do Rosario Latorre M, de Camargo B. The GEPETTO program for surveillance of long-term survivors of childhood cancer: preliminary report from a single institution in Brazil. **Med Pediatr Oncol** 2003; 40:405-6.

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.

Santin JC, Deheinzelin D, Junior SP, Lopes LF, de Camargo B. Late echocardiography assessment of systolic and diastolic function of the left ventricle in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy. **J Pediatr Hematol Oncol** 2007; 29:761-5.

Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. **Cancer Treat Rev** 2004; 30:181-91.

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.

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.

Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. **J Clin Oncol** 2004; 22:820-8.

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

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

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.

Thorsen L, Dahl AA, Skovlund E, Hornslien K, Fossa SD. Effectiveness after 1 year of a short-term physical activity intervention on cardiorespiratory fitness in cancer patients. **J Clin Oncol** 2007; 25:1301-2.

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

Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. **Eur Heart J** 2005; 26:2277-84.

van Dalen EC, Caron HN, Kremer LC. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: the evidence. **Eur J Cancer** 2007; 43:1134-40.

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

Wasserman K, Hansen JE, Sue DE, Casaburi R, Whipp BJ. **Prova de esforço-princípios e interpretação**. 3 ed. São Paulo: Revinter; 2005.

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

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

Anexo 1 - Ficha de Consentimento Pós-Informado dos grupos pacientes e controles

TERMO DE CONSETIMENTO PÓS-INFORMADO

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “**Correlação entre capacidade funcional individual e função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico pós-tratamento com antraciclinas**”.

Nome dos pesquisadores responsáveis: Dra. Beatriz de Camargo e doutorando Júlio Cesar Santin.

Termo de Consentimento:

Para se ter maior conhecimento sobre o câncer, seu tratamento e possíveis efeitos colaterais, esta instituição desenvolve pesquisas científicas nessa área. Este termo de consentimento faz parte do processo de consentimento livre e esclarecido, e tem como objetivo informar-lhe sobre o estudo e o que irá lhe acontecer caso você concorde em participar dele. Leia este documento atentamente para ter certeza de que entendeu todas as informações nele apresentadas. Sua participação no estudo é completamente voluntária, isto é, você não é obrigado a participar e sua saúde não será afetada. Você continuará recebendo a mesma atenção e cuidado da equipe médica. Esse estudo poderá não lhe trazer nenhum benefício aparente, mas tampouco lhe fará malefícios, salvo riscos decorrentes do uso de agulhas no momento da coleta do sangue. Caso você necessite de obter mais esclarecimentos sobre alguma(s) da(s) informação(ões) neste documento ou se tiver dúvidas sobre o estudo, não deixe de perguntar ao seu médico ou enfermeira.

Você irá receber uma cópia deste documento para guardar.

Informações sobre o estudo:

Esse projeto complementar o estudo da função cardíaca através de dois exames bastante utilizados na prática medica:

1-Avaliação cardíaco-pulmonar – Este exame avalia a função cardíaca e pulmonar com o auxílio de uma esteira ergométrica, e análise do consumo e liberação de gases pelo organismo durante o esforço físico. Você será submetido a um teste ergométrico em esteira apropriada e, concomitantemente,

uma máscara será acoplada à sua face, envolvendo narinas e boca, para que a medida do volume dos gases seja feita em aparelho específico.

2-Dosagem sérica de peptídeo natriurético – É uma substância liberada em pequenas quantidades pelo coração, a partir do momento em que o funcionamento desta começa a ficar insuficiente para o suprimento sanguíneo corpóreo (quadro denominado de insuficiência cardíaca). Esse quadro pode ser detectado antes mesmo de as queixas clínicas relacionados à insuficiência cardíaca aparecerem.

Na quimioterapia contra o câncer costuma-se utilizar os medicamentos adriamicina e daunorrubicina, que têm como um dos efeitos colaterais a produção de uma grande quantidade de radicais livres. Nesses casos, essas substâncias podem causar problemas cardíacos e longo prazo. Sabemos ainda que a sensibilidade a drogas pode variar de um indivíduo para o outro por causa de variações genéticas que ainda não estão totalmente esclarecidas.

Nosso objetivo, portanto, é avaliar possíveis alterações cardíacas tardias relacionadas ao uso pregresso dessas medicações.

Medicação e testes da função cardíaca:

Você já recebeu os quimioterápicos doxorubicina (adriamicina) ou daunorrubicina na época de seu tratamento do câncer. Assim, não lhe será administrada nenhuma dose adicional deste ou de qualquer outro medicamento neste estudo. Além disso, testes relacionados à sua função cardíaca já foram realizadas previamente por uma equipe deste hospital, sob seu consentimento. Esses testes serão, portanto, correlacionados no presente estudo.

Agulhas intravenosas e exames de sangue:

Alguns riscos conhecidos, embora raros, estão associados à colocação de uma agulha na veia. Entre esses riscos estão desconforto e possibilidade de infecção, além de hematoma ou inchaço temporário.

Testes em sua amostra de sangue:

Será necessário que você compareça uma vez ao hospital para a coleta de sangue, para que o peptídeo natriurético cerebral seja dosado, e para a realização do teste de avaliação cárdio-pulmonar. Nenhum outro exame adicional será necessário após a realização desses exames, independentemente do resultado do estudo. Na eventualidade da descoberta de alguma alteração em algum desses exames, você será imediatamente comunicado.

Os resultados desse estudo não serão incluídos no seu prontuário médico, e você e seu médico não receberão os seus resultados, a não ser que existam alterações.

Você pode não autorizar o armazenamento de seu sangue em nosso banco de dados após o término do estudo. Nesse caso, comunique ao seu médico que você não mais autoriza a utilização do seu sangue e este será inutilizado para outras pesquisas e quaisquer outros fins.

Você concorda em ter uma amostra de seu sangue retirada e utilizada para fins de pesquisa e guardada tão somente para esse fim ?

SIM () NÃO () Iniciais do paciente:

Custos:

Nenhuma despesa lhe será imputada por sua participação no estudo.

Benefícios potenciais:

Sua participação no estudo poderá não lhe trazer nenhum benefício. Entretanto, com base nos resultados obtidos espera-se que a longo prazo o tratamento de pacientes com câncer possa provocar o mínimo de efeitos colaterais e tardios possível.

Confidencialidade:

As informações coletadas como parte desse estudo serão reveladas a outros pesquisadores e médicos. Todavia, você não será identificado em nenhum desses relatórios. É possível que os dados e materiais coletados, bem como algumas informações do seu prontuário médico precisem ser enviados para a central de estatística deste hospital. Será mantida confidencialidade absoluta, e você não será identificado pelo nome em nenhum dos dados e/ou materiais submetidos. Todo o material coletado para o estudo será mantido em local seguro.

Se você tiver alguma dúvida sobre danos relacionados à pesquisa ou outros problemas médicos, ou tenha qualquer outra pergunta sobre os procedimentos do estudo, entre em contato com:

Pesquisadores coordenadores do estudo:

Dra. Beatriz de Camargo – telefone: 3272-5167

Dr. Júlio Cesar Santin – telefone: 3272-5144 (ramal 1046)

Consentimento do paciente:

Anexo 2 - Ficha clínica 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

Ausulta cardíaca () Normal () Alterada

Anexo 3 - Ficha da Seção de Provas Funcionais do Serviço de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Teste Cardiopulmonar

Nome: _____

Registro: _____ Idade: _____

Objetivo do Exame:

PRÉ-TX

PÓS-TX

MCP DILATADA

MCP ISQUÊMICA

ICC

OUTROS (_____)

RECOMENDAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO EXAME

- O exame não poderá ser realizado em jejum; alimentar-se de pão, leite, bolacha, vitamina ou suco de frutas. Não fumar no dia do exame.
- Esfregar bem o tórax com água e sabonete e evite usar cremes nessa região.
- Venha com roupas confortáveis que permitam caminhar na esteira e com sapato de salto baixo com sola de borracha ou tênis.
- As mulheres deverão vir com blusa com abertura na frente. Evitar vestidos.
- Trazer o pedido de exame e o cartão de marcação.
- Compareça à Seção de Reabilitação pelo menos 20 minutos antes da hora marcada.
- Caso esteja resfriado (gripado) ou tenha havido alguma intercorrência que não permita a realização do exame queira, por gentileza entrar em contato no telefone 5085-6042.

Comparecer no dia ____ / ____ / ____ às ____ para realizar o exame.

Anexo 4 - Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa

CENTRO DE TRATAMENTO E PESQUISA

**HOSPITAL
DO CÂNCER**

A. C. CAMARGO

São Paulo, 04 de março de 2004.

Ao
Dr. Júlio César Santim

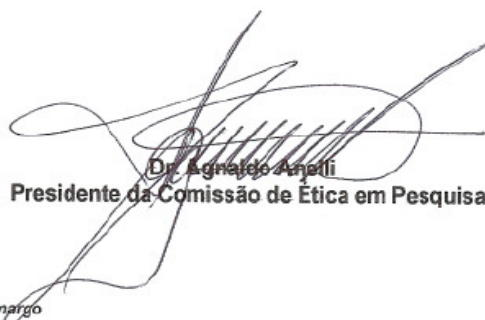
Ref.: Projeto de Pesquisa n.º 569/04
"Correlação entre Capacidade Funcional Individual e Função Ventricular Esquerda em Pacientes Sobreviventes de Câncer Pediátrico Pós-tratamento com Antraciclinas".

Prezado Doutor:

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 03.03.2004. Os membros desta comissão **aprovaram** a realização deste estudo.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhados à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,



Dr. Agnaldo Anelli
Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa

C.C.
Orientadora: Dr^a Beatriz de Camargo

Anexo 5 - Banco de dados

	nome	grupo	sexo	idade	imc	diag	clinca	rtx	dosertx	doseADR	followup	idadedia	ppd	septod	imve	erp	fe	sf	ea
1	ALS	0	0	25	23,88	1	1	0	.	178	18	4,00	5,45	5,45	82,85	,43	,69	39	2,00
2	AFO	0	0	15	25,00	2	0	0	.	321	11	1,00	5,00	5,00	82,25	,31	,65	34	1,66
3	AMS	0	1	16	22,05	3	0	0	.	295	18	1,00	4,79	4,79	38,16	,44	,66	35	2,40
4	BZS	0	0	20	21,22	4	0	0	.	426	13	1,00	5,14	5,14	94,95	,35	,56	30	2,00
5	CAS	0	0	18	25,47	2	0	0	.	280	11	5,00	5,71	5,14	101,8	,37	,55	28	2,05
6	CRC	0	1	25	16,89	6	0	0	.	430	20	1,00	4,05	4,05	44,08	,33	,61	31	2,13
7	DCP	0	0	22	24,49	1	0	1	2100	300	10	9,00	4,57	5,14	76,27	,33	,65	34	2,27
8	DN	0	0	18	25,86	4	0	0	.	195	15	1,00	5,95	4,76	83,38	,41	,65	30	2,00
9	EL	0	0	26	23,24	1	0	0	.	382	21	5,00	5,56	5,56	101,7	,35	,61	33	1,40
10	EO	0	0	28	22,15	6	1	0	.	436	15	7,00	4,71	4,71	76,83	,33	,60	37	1,87
11	EPF	0	0	24	21,91	2	0	0	.	226	14	3,00	4,46	5,10	57,71	,34	,64	35	2,18
12	EPA	0	1	32	25,51	2	1	0	.	366	21	5,00	5,00	5,71	81,71	,29	,48	25	1,56
13	END	0	1	22	19,91	2	0	0	.	200	17	3,00	5,26	5,26	66,55	,40	,75	43	1,78
14	FBS	0	1	22	26,04	6	0	0	.	245	13	4,00	5,06	5,70	71,45	,36	,69	38	1,18
15	FAR	0	0	20	25,54	1	0	0	.	297	12	5,00	5,08	5,08	85,03	,35	,67	37	2,13
16	FP	0	0	19	23,72	2	0	0	.	166	11	4,00	5,03	5,03	81,64	,37	,64	35	2,25
17	LRR	0	0	20	28,31	6	0	0	.	455	10	4,00	5,42	5,42	69,95	,40	,65	35	1,43
18	LCT	0	1	27	19,61	3	0	0	.	345	11	13,00	4,07	4,65	74,82	,29	,49	25	2,00
19	LGB	0	0	18	22,05	5	0	0	.	300	13	2,00	4,62	4,62	97,96	,28	,50	26	2,51
20	MJL	0	0	36	18,83	1	0	1	2100	256	17	12,00	3,45	4,02	46,46	,29	,64	34	1,32
21	MDT	0	1	27	27,64	3	0	0	.	333	23	9,00	4,43	5,70	63,84	,31	,70	39	1,82
22	MPP	0	1	33	27,73	6	0	0	.	416	19	11,00	4,38	4,38	63,46	,28	,58	31	2,33
23	OV	0	0	16	20,28	2	0	0	.	168	11	3,00	4,07	5,23	69,01	,31	,60	32	2,00
24	RJMA	0	0	25	19,26	1	0	1	2100	445	13	9,00	4,73	5,33	96,99	,31	,50	26	2,13
25	RGR	0	0	24	23,77	3	0	0	.	450	10	12,00	5,00	5,00	81,09	,37	,65	35	1,80
26	SCA	0	1	27	26,12	1	0	1	3100	200	10	14,00	4,57	5,14	59,46	,37	,70	39	2,00
27	VAM	0	1	30	28,41	1	0	0	.	251	17	11,00	5,11	5,11	83,79	,42	,62	33	1,47
28	VFS	0	0	30	12,80	1	1	1	3600	200	22	5,00	3,53	4,71	58,94	,32	,53	27	1,31
29	VAC	0	1	25	19,96	1	0	1	2100	245	10	10,00	4,14	4,14	59,84	,31	,73	43	1,43
30	APFS	1	1	25	21,50	4,46	5,10	70,82	,30	,80	48	2,40

	eelinha	dte	trivc	ipm	probnp	rer	capacfun	at	vo2kgmax	vo2kat
1	4,50	191,00	70,78	,52	6,77	1,17	84,00	36,00	38,90	16,50
2	5,00	127,55	68,33	,31	125,70	1,19	97,00	53,00	36,30	19,80
3	6,00	126,00	81,00	,43	86,58	1,47	54,00	33,00	20,40	12,30
4	5,00	147,59	65,60	,56	100,10	1,34	71,00	33,00	34,00	15,80
5	7,50	162,29	84,39	,41	97,29	1,20	79,00	33,00	38,00	16,00
6	4,55	161,00	55,45	,29	56,86	1,29	99,00	52,00	33,70	17,60
7	7,69	127,24	72,83	,43	260,10	1,29	70,00	35,00	33,10	16,50
8	8,00	130,77	60,62	,24	20,68	1,09	72,00	48,00	35,00	23,00
9	3,50	180,17	73,26	,47	5,59	1,12	109,00	49,00	49,80	22,40
10	4,40	204,94	92,22	,25	35,04	1,17	80,00	34,00	35,70	15,40
11	3,57	218,20	83,48	,49	40,59	1,11	49,00	33,00	23,00	15,10
12	8,09	146,68	95,66	,65	290,80	1,19	56,00	34,00	24,30	14,80
13	5,00	140,35	77,00	,47	101,20	1,27	81,00	48,00	28,50	16,80
14	5,88	115,70	85,64	,54	156,40	1,27	73,00	47,00	22,50	14,50
15	5,56	197,32	107,24	,28	15,87	1,14	79,00	33,00	37,80	15,50
16	3,75	172,66	60,10	,48	27,98	1,30	80,00	38,00	38,80	18,40
17	7,50	141,21	68,33	,43	62,06	1,25	78,00	44,00	35,60	20,20
18	3,91	148,38	74,19	,41	173,70	1,40	72,00	41,00	23,90	13,60
19	4,89	142,52	62,05	,40	66,64	1,33	93,00	32,00	45,90	30,90
20	6,21	152,95	84,08	,72	295,90	1,39	74,00	35,00	30,60	11,60
21	5,56	119,35	65,60	,38	48,20	1,13	73,00	36,00	23,50	11,60
22	3,50	170,76	82,54	,44	116,30	1,13	50,00	27,00	19,70	10,80
23	6,67	134,21	53,33	,34	95,87	1,07	81,00	40,00	40,30	17,10
24	5,56	176,49	75,80	,57	106,90	1,45	86,00	41,00	39,70	18,90
25	5,63	143,49	97,92	,47	27,86	1,24	74,00	45,00	34,40	21,00
26	6,67	179,77	84,84	,47	29,83	1,14	66,00	44,00	23,30	15,50
27	6,25	131,86	89,20	,55	10,53	1,23	96,00	47,00	35,30	17,10
28	8,09	90,55	38,16	,49	475,80	1,52	36,00	30,00	15,80	13,00
29	5,26	123,64	56,52	,39	89,50	1,32	58,00	32,00	26,70	14,90
30	5,22	109,99	62,35	,48	50,24	1,18	88,00	54,00	29,90	18,40

	nome	grupo	sexo	idade	imc	diag	clinca	rtx	dosertx	doseADR	followup	idadedia	ppd	septod	imve	erp	fe	sf	ea
31	AAS	1	0	23	21,87	5,99	5,99	109,5	,40	,78	43	2,25
32	CMA	1	1	23	26,45	5,45	6,06	75,65	,41	,72	41	1,82
33	COB	1	1	32	26,90	4,40	5,03	56,97	,32	,60	37	1,67
34	CXG	1	1	32	29,15	6,80	6,80	102,2	,44	,60	37	1,56
35	DOC	1	1	25	21,50	4,55	5,19	69,83	,31	,74	42	2,00
36	DAS	1	0	19	21,47	4,60	5,17	76,82	,34	,72	41	1,60
37	EAS	1	0	30	22,77	6,06	6,06	112,1	,39	,69	39	2,00
38	FJS	1	0	26	26,20	5,06	5,62	92,57	,35	,70	37	1,72
39	FMB	1	1	30	21,94	5,49	5,49	81,44	,40	,67	34	1,63
40	GAP	1	0	21	19,92	5,14	5,71	85,96	,40	,67	37	1,20
41	JMC	1	1	25	18,67	6,17	6,17	80,30	,53	,74	42	2,33
42	JCSS	1	0	23	20,45	4,88	5,49	67,45	,39	,82	50	1,92
43	JOS	1	1	32	25,39	5,63	5,63	77,11	,40	,79	48	1,77
44	JMSM	1	1	22	19,35	5,03	5,03	82,09	,39	,68	34	1,46
45	KSA	1	1	23	23,14	6,06	6,06	97,15	,43	,76	44	1,83
46	LMSM	1	0	16	21,78	5,06	5,62	101,9	,35	,77	45	2,08
47	MF	1	0	30	22,78	5,59	5,59	99,20	,40	,68	38	1,58
48	MAT	1	0	33	23,36	5,62	5,62	101,8	,39	,74	43	1,90
49	NZF	1	0	26	24,62	5,62	5,62	95,84	,40	,74	43	2,00
50	NLM	1	0	32	27,17	4,86	4,86	81,60	,35	,80	48	1,67
51	OLP	1	0	25	25,21	5,33	4,73	75,28	,38	,67	37	2,00
52	PGS	1	1	24	23,24	4,94	5,56	74,04	,36	,75	43	1,82
53	PLS	1	0	23	26,04	5,06	5,06	76,17	,33	,74	43	2,11
54	SLP	1	0	22	25,88	5,06	5,06	81,23	,36	,76	44	1,71
55	SNT	1	1	31	21,67	4,85	4,85	64,58	,37	,74	43	1,30
56	TF	1	0	18	24,16	5,71	5,14	80,16	,43	,72	41	1,63
57	TJP	1	0	17	19,27	4,57	4,57	83,27	,32	,80	46	2,08
58	VSS	1	0	37	24,26	5,65	5,65	103,6	,38	,71	41	2,11
59	WJM	1	1	28	18,65	4,79	5,39	61,67	,42	,81	49	1,51

	eelinha	dte	trivc	ipm	probnp	rer	capacfun	at	vo2kgmax	vo2kat
31	4,50	155,00	78,00	,42	11,50	1,10	107,00	66,00	50,20	30,80
32	6,25	125,57	58,89	,37	76,33	1,23	53,00	39,00	25,10	17,70
33	5,56	123,33	83,48	,44	52,47	1,11	61,00	40,00	25,30	16,30
34	6,67	179,89	101,82	,29	5,16	1,23	82,00	46,00	26,00	14,70
35	6,67	127,55	64,68	,35	102,40	1,11	89,00	64,00	30,30	21,70
36	5,65	141,08	73,12	,43	24,60	1,01	88,00	54,00	42,80	26,00
37	4,09	156,60	83,52	,45	5,00	1,25	95,00	54,00	41,60	23,60
38	6,25	116,28	60,67	,38	25,89	1,08	96,00	48,00	42,30	21,10
39	3,54	117,05	53,20	,44	20,41	1,20	94,00	43,00	30,00	13,80
40	3,75	123,89	66,19	,44	18,12	1,16	94,00	56,00	44,60	26,90
41	5,60	115,45	41,23	,45	57,54	1,17	102,00	60,00	34,60	20,40
42	5,56	102,67	60,25	,33	5,00	1,36	72,00	35,00	33,60	16,60
43	4,72	150,00	70,00	,39	49,81	1,04	130,00	92,00	36,40	25,80
44	2,86	133,97	88,30	,38	38,84	1,16	94,00	47,00	33,00	16,60
45	5,00	137,06	58,98	,46	40,67	1,17	83,00	40,00	28,40	13,80
46	5,56	159,74	75,17	,44	8,54	1,17	101,00	64,00	50,10	31,60
47	3,16	158,00	71,00	,49	14,79	1,20	96,00	50,00	42,10	22,10
48	4,95	154,78	66,60	,42	36,75	1,28	71,00	39,00	30,40	16,80
49	5,56	145,77	63,77	,37	44,22	1,31	79,00	56,00	33,70	25,10
50	5,00	148,49	84,15	,45	28,20	1,12	93,00	52,00	36,70	20,70
51	5,00	158,39	84,15	,31	20,64	1,15	73,00	37,00	33,70	16,90
52	5,26	152,63	69,64	,45	14,01	1,12	91,00	44,00	30,80	14,90
53	4,75	129,03	80,00	,41	30,92	1,17	90,00	37,00	41,80	16,90
54	4,05	138,32	71,55	,43	19,62	1,25	94,00	38,00	43,40	17,50
55	4,07	136,66	86,55	,48	44,22	1,11	101,00	50,00	31,80	15,80
56	6,50	146,52	9,27	,48	28,41	1,25	86,00	51,00	41,90	24,90
57	5,56	120,49	56,00	,40	48,77	1,23	81,00	52,00	39,90	25,50
58	5,47	124,76	77,97	,45	16,67	1,35	102,00	47,00	41,80	19,10
59	5,80	123,84	76,21	,39	25,85	1,06	90,00	63,00	29,60	20,80