

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRABALHO DE MESTRADO**

**Apresentado à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP  
para obtenção do título de Mestre em Medicina**

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR  
ESQUERDA EM PACIENTES TRATADOS COM ANTRACICLINAS,  
EM REMISSÃO CLÍNICA DE NEOPLASIA NA INFÂNCIA,  
ATRAVÉS DO ESTUDO ECO-DOPPLERCARDIOGRÁFICO

ANA CRISTINA OLIVEIRA ANDRADE *n/24*

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE *t*

DEZEMBRO DE 1993

"...é neste sentido que se pode afirmar que o médico sábio é sempre o mais embaraçado à cabeceira do doente. Isso é verdade, fica realmente embaraçado, porque por um lado a sua convicção é que pode agir com o auxílio de meios medicamentosos mas, por outro lado, a sua ignorância do mecanismo de tais ações retêm-no, porque ao espírito científico experimental repugna de forma absoluta, o produzir efeitos e o estudar fenômenos sem procurar compreendê-los..."

"...O sábio não procura, pois, pelo prazer de procurar; pesquisa a verdade para a possuir, e já o conseguiu dentro de limites que exprimem o estado atual das próprias ciências. Porém não deve deter-se no caminho; cabe-lhe subir cada vez mais alto, com o objetivo de atingir a perfeição; cabe-lhe procurar sempre enquanto vir que existe algo de novo a encontrar. Sem esta excitação, resultante do aguilhão do desconhecido, sem esta sede científica sempre refrescante, seria de temer que o sábio se sistematizasse no que adquirira ou conhecia. Então a ciência deixaria de realizar progressos e ficaria parada em virtude da indiferença intelectual tal como os corpos minerais saturados caem na indiferença química e se cristalizam. Cabe-nos impedir que o espírito, demasiado absorvido pelo conhecido de uma ciência especial, não tenda para o repouso ou não se confine ao quotidiano, perdendo de vista os problemas que lhe cumpre resolver. A filosofia, agitando constantemente a massa inesgotável dos problemas não resolvidos, estimula e mantém esse movimento salutar nas ciências. Porque, no sentido restrito em que considero aqui a filosofia, só o indeterminado lhe pertence, o determinado é do domínio científico. Não admito, portanto, a filosofia que quisesse assinalar limites à ciência, e a ciência que pretendesse suprimir as verdades filosóficas que se encontram, atualmente, fora do seu próprio domínio. A verdadeira ciência não suprime, mas procura incansavelmente e olha em frente, sem se pertubar com as coisas que ainda não compreende. Negá-las não seria suprimí-las; seria fechar os olhos e acreditar que a luz não existe. ..."

de CLAUDE BERNARD (1813-1878)  
em INTRODUÇÃO À MEDICINA EXPERIMENTAL  
Guimarães Editores-Lisboa  
Tradução: Maria José Marinho

*À*  
*Octávio*  
*Amanda*  
*Filipe*  
*e aos meus pais.*

*Que foram privados de momentos de convívio enquanto me dedicava à Tese.*

## AGRADECIMENTOS

É um privilégio a oportunidade de realizar uma obra científica. Há que se empregar árdua e persistente dedicação, com interesse e amor.

Porém como encontrar espaço para tais requisitos se são exigências tão contraditórias com a nossa real circunstância?

Inserir um espaço científico pode chegar à condição de idealismo.

Os envolvidos com este compromisso somos conscientes de que sem a produção científica, não haveria sentido apenas o emprego passivo dos conhecimentos já adquiridos.

Este trabalho de tese de Mestrado me permitiu o envolvimento com pessoas que compartilham estas prioridades; e com o auxílio de amigos que me propiciaram condições de executá-lo.

A vocês, que de algum modo contribuíram para a concretização desta Tese, meu profundo agradecimento:

- Dr. Paulo Afonso Ribeiro Jorge, Prof. Titular da FCM-UNICAMP, meu orientador; seriedade e experiência científica. Foi uma feliz oportunidade nosso convívio na elaboração deste material.
- Dr. Alfonso Barbato, Prof. Livre Docente da FMUSP, meu professor na área de Ecocardiografia; especialmente a você devo a realização deste trabalho, meu agradecimento especial por sua co-autoria e pelas condições que me propiciou para realizá-lo. Obrigada pelos ensinamentos e confiança depositada.

- Dr. Vicente Odone Filho, Prof. Livre Docente da FMUSP. Um exemplo de pessoa. Parabens-lhe pela beleza de trabalho com as crianças cancerosas. Agradeço-lhe a colaboração, dinamização e orientação deste trabalho.
- Aos colegas Lílian Maria Cristofani, Ana Lúcia Cornacchioni, José Luis Britto, e toda a equipe de Oncologia Pediátrica do Instituto da Criança da FMUSP. Suas gentilezas me emocionaram. Suas colaborações me auxiliaram a conseguir alcançar a meta prevista.
- Equipe do Serviço de Ecocardiografia do HC-FMUSP. (Dr. Waldir Salvi, Denise Pantaleão, Dr. Mauro Gonçalves, Ector Archer, Izabel Guimarães). Conciliamos o espaço de trabalho, com harmonia e integração.
- Equipe do Serviço de Ecocardiografia do HC-UNICAMP (Dr. José Renato Cavichiu, Dr. Cid Leme Jr., Ronaldo Araujo, D. Judite Ribeiro). Conteí com a compreensão e boa vontade de todos vocês.
- Dr. Konradin Metze, Prof. Doutor da FCM-UNICAMP, de quem obtive imediata atenção nos momentos em que lhe solicitei. Agradeço-lhe o apoio e as sugestões para melhoramentos deste material.
- À PRODECAD, representada pela Coordenadora Técnica Suzerley Moreno Ribeiro e pela Pedagoga Clélia Roberta Duarte, onde encontrei pronto entendimento e entrosamento junto ao grupo de professores na dinamização das crianças participantes do grupo controle. A vocês muito obrigada!
- Octavio Baruzzi, meu marido; companheiro, amigo e participante. Grande incentivador em todos os momentos. A você devo muito da minha produtividade global. Envio-lhe carinho especial.

- D. Celina e Sr. Victor Baruzzi, vocês secretariaram esta realização com interesse e amor. Agradeço-lhes suas atuações norteando o encaminhamento desta trajetória.
- Dra. Maria José M. Baruzzi e Dr. Antonio Cláudio Baruzzi, foi fundamental o apoio que recebi em Campinas. De vocês encontrei sugestões e soluções para viabilização dos objetivos.
- Gorete Washington, colega e amiga de pós-graduação, compartilhamos esta fase importante para as nossas vidas.
- Marlene Dias Pinto, secretária da pós-graduação, nosso convívio alcançou a fronteira da amizade.
- Lelêu (Lindileuza de Jesus Gonçalves), devo a você o cuidado que não pude dar às crianças no exercício da pós-graduação. Você foi além dos limites do dever.
- Aos indivíduos que compuseram a casuística deste trabalho e seus familiares. Reconheço todo o esforço realizado, viagens empreendidas, para a integração neste protocolo de pesquisa. Espero que continuemos caminhando juntos, passo a passo na luta contra o câncer. Vocês que enfrentaram com êxito esta problemática, são os resultados destes esforços. Aceitem meus sinceros agradecimentos.

# SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| FOLHA DE ROSTO .....  | i   |
| DEDICATÓRIA.....  | iii |
| AGRADECIMENTOS.....   | iv  |
| SUMÁRIO .....   | vii |
| 1 - INTRODUÇÃO .....  | 1   |
| 2 - OBJETIVOS DO ESTUDO.....  | 9   |
| 3 - CASUÍSTICA E MÉTODO .....   | 10  |
| 3.1 - CASUÍSTICA.....   | 10  |
| 3.1.1 - DO GRUPO CONTROLE.....  | 10  |
| 3.1.2 - DO GRUPO ESTUDO .....   | 11  |
| 3.2 - ANÁLISE DA PRESENÇA DE FATORES DE RISCO.....                            | 14  |
| 3.2.1 - IDADE POR OCASIÃO DA TERAPÊUTICA.....                                 | 14  |
| 3.2.2 - INTERVALO DE TEMPO PÓS-QUIMIOTERAPIA.....                             | 14  |
| 3.2.3 - DOSE TOTAL CUMULATIVA UTILIZADA .....                                 | 14  |
| 3.3 - MÉTODO DE ESTUDO.....   | 15  |
| 3.3.1 - EQUIPAMENTOS .....  | 16  |
| 3.3.2 - TÉCNICA DE OBTENÇÃO DOS EXAMES.....                                   | 16  |
| 3.3.3 - PARÂMETROS AVALIADOS .....  | 18  |
| 3.4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA.....  | 27  |
| 4 - RESULTADOS .....  | 28  |
| 4.1 - DO GRUPO CONTROLE .....   | 28  |
| 4.2 - DO GRUPO ESTUDO.....  | 28  |
| 4.3 - DADOS ECO-DOPPLERCARDIOGRÁFICOS .....                                   | 34  |
| 4.3.1 - DADOS FUNCIONAIS.....   | 35  |
| 4.3.2 - DADOS FUNCIONAIS RELACIONADOS À PRESENÇA DE<br>FATORES DE RISCO ..... | 37  |
| 5 - COMENTÁRIOS E DISCUSSÃO .....   | 46  |
| 6 - CONCLUSÕES .....  | 58  |
| 7 - RESUMO.....   | 59  |
| 8 - ABSTRACT.....   | 61  |
| 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 63  |

## 1 - INTRODUÇÃO

A evolução terapêutica do câncer infantil ampliou a expectativa de vida das crianças tratadas, estendendo para muitas delas uma real possibilidade de cura.

As antraciclina - doxorubicina e daunorubicina - são efetivos antibióticos quimioterápicos largamente utilizados em variados regimes terapêuticos oncológicos. Constituem uma das maiores descobertas quimioterápicas antineoplásicas, ocorrida simultaneamente em Milão e Paris.

A atividade anti-tumor da doxorubicina foi descoberta em 1950 e o seu princípio ativo isolado do fungo *Streptomyces peucetius var caesius* purificado em 1963. Atualmente as antraciclina (doxorubicina e seus análogos) são agentes anti-neoplásicos eficazes, largamente utilizados nos últimos 20 anos em protocolos quimioterápicos de crianças e adultos. A literatura é controversa quanto à maior tolerância à droga em crianças ou em adultos.<sup>20,28,36,73</sup>

Hitchcock e col<sup>12</sup> avaliaram o impacto do uso destas drogas na fase de indução do protocolo quimioterápico com relação à eficácia terapêutica a longo prazo, em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda, sobreviventes após período médio de 10 anos e concluíram haver efetiva redução da recidiva neoplásica.

Possuem características farmacológicas semelhantes, ambas determinam mielossupressão e ocasionam náuseas, vômitos, estomatite, e alopecia. O acometimento cardíaco é uma importante complicação das antraciclina, razão pela qual seu benefício terapêutico fica limitado. Esforços têm sido empregados na tentativa de se encontrar alternativas que preservem a eficácia terapêutica das drogas, porém



sem os inconvenientes dos efeitos cardiotoxícos. Enquanto tal situação persistir, buscam-se procedimentos que permitam avaliar o coração, na tentativa de conduzir os efeitos colaterais do tratamento.<sup>2,8,10,11,19,20,29,90,93,97</sup>

Estudos têm avaliado a relação direta entre o nível de dose das antraciclina com o efeito tóxico cardíaco e verificaram falência miocárdica em 2% a 5% dos pacientes que utilizaram dose total cumulativa de até 450 mg por metro quadrado de superfície corpórea (SC). Este risco aumenta à medida que se incrementa a dose utilizada, podendo chegar a 50% a 80% em indivíduos que utilizaram dose total de 1000 mg/m<sup>2</sup> de SC, fato que conduziu alguns pesquisadores a proporem doses limites terapêuticas de doxorubicina entre 350 mg/m<sup>2</sup> de SC e 450 mg/m<sup>2</sup> de SC, na tentativa de reduzir a frequência e a gravidade do efeito cardiotoxíco. Porém, alterações da miofibrila têm sido verificadas mesmo em doses baixas como 45 mg/m<sup>2</sup> de SC. Na prática clínica, ainda não foi possível individualizar a programação de dosagem de antraciclina.<sup>4,6,8,9,10,11,18,20,33,55,67,72,110</sup>

Tal direcionamento terapêutico, entretanto, priva alguns pacientes que poderiam se beneficiar de doses terapêuticas antitumorais mais elevadas para a erradicação da neoplasia, e que, possivelmente, não viriam a apresentar disfunção cardíaca, visto que existe grande variabilidade individual com relação ao início e a progressão do dano cardiotoxíco pela droga.<sup>36,50,60,63,66,94</sup>

Embora possa causar alterações cardíacas agudas e subagudas, os efeitos a médio prazo (intervalo de meses até um ano após a terapêutica) são mais relevantes; em crianças têm-se constatado que o risco de toxicidade cardíaca ocorre principalmente durante o primeiro ano de quimioterapia.<sup>16,20,21,49,17,88</sup>

Por outro lado, efeitos relacionados às sequelas tardias, também chamados de efeitos crônicos, começam a ser relatados na literatura, e correspondem às

consequências de mecanismos lesivos a longo prazo nestes jovens sobreviventes. A miocardiopatia é a complicação tardia mais importante, podendo levar à insuficiência cardíaca, por vezes refratária à terapêutica disponível (nesta situação a mortalidade está entre 20% a 80%), podendo inclusive ser necessário o transplante cardíaco. Estudos observaram que aproximadamente 5% dos pacientes que sobreviveram 10 anos após o tratamento com doxorubicina deverão apresentar arritmias ou insuficiência cardíaca congestiva.<sup>1,4,6,8,9,10,16,20,112</sup>

Estas manifestações tardias do envolvimento miocárdico pelas antraciclina se caracterizam por diferentes graus de dano miocárdico na dependência de ampla variabilidade de resposta individual e da presença de fatores que podem contribuir para elevar o potencial de agressividade miocárdica destas drogas, também chamados fatores de risco, tais como:<sup>1,2,7,11,20,21,22,30,33,35,54,56,82,91,92,109</sup>

- dose total cumulativa utilizada;
- modo de administração;
- uso associado de radioterapia envolvendo o mediastino;
- doença cardíaca prévia à terapêutica;
- uso de outros agentes citostáticos concomitantes em dosagem que possam potencializar o seu efeito cardiotóxico;
- alterações orgânicas e funcionais prejudicando o sistema cardiovascular;
- outros fatores ainda controversos, como idade por ocasião do uso da terapêutica e intervalo de tempo pós-quimioterapia.

Os achados histopatológicos do coração presentes na fase precoce ao uso da droga, revelam degeneração vacuolar do retículo sarcoplasmático, alterações mitocondriais com presença de inclusões densas, perda dos elementos contráteis das miofibrilas, que podem progredir para a lise celular e substituição por tecido fibrótico. O edema intersticial é seguido de fibrose e redução do número de fibras musculares,

com aumento relativo do tecido intersticial. Na análise de crianças, em fase tardia pós-tratamento, observa-se hipertrofia compensatória das células remanescentes e encontro de marcante dilatação sarcoplasmática. Os núcleos podem apresentar pleomorfismo e hipercromasia. De modo geral não há evidências de processo inflamatório. Tais alterações morfológicas não são completamente específicas de injúria cardíaca secundária às antraciclinas. 1,4,5,7,8,10,18,20,30

Vários autores descreveram histologicamente o grau de destruição celular: Bilingham e col<sup>59</sup> avaliaram 867 biópsias endomiocárdicas e não encontraram diferenças entre crianças e adultos com relação às alterações histológicas de toxicidade cardíaca; Alguns autores graduaram a lesão cardíaca de acordo com a severidade da perda de miofibrilas, e obtiveram correlação entre os sintomas clínicos de falência miocárdica e dose total utilizada. 25,66,71,73

Estudos analisando crianças que utilizaram tais drogas e estavam fora de terapia há pelo menos um ano, sugeriram a possibilidade de haver um prejuízo no desenvolvimento miocárdico, levando a aumento desproporcional da espessura miocárdica em relação ao crescimento somático da criança. 1,6,10,17,24,26

Trabalhos científicos recentes têm sido publicados acerca do surgimento tardio de insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita, em pacientes sobreviventes de neoplasia que utilizaram antraciclinas a longo prazo. Segundo estes autores a incidência tardia de falência miocárdica deve aumentar à medida que estes pacientes se tornem mais velhos e sofram exposições a situações onde haja maior solicitação cardíaca. 6,69,108,109,110,112

A patogênese do efeito miocardiotoxico não está totalmente definida. Parece haver diferentes mecanismos induzindo ao dano do miócito, num processo

multifatorial de excepcional complexidade. Entre os mecanismos de ação mais evidentes destacam-se: 2,3,4,5,8,10,20,73,78,79

- Intercalação no ácido desoxirribonucléico (DNA) das células em atividade cíclica, onde possuem específica atividade anti-tumor, inibindo a atividade da polimerase e nuclease ocorrendo perda da atividade do DNA e morte celular, resultando em importante fator na citotoxicidade de tais drogas;
- Efeito de membrana, que se caracteriza por ligação à membrana lipídica, com subsequente alteração da sua integridade e função, levando a aumento da permeabilidade ao sódio e incremento intracelular de cálcio, o que pode explicar alterações do sinergismo e inotropismo cardíaco (efeito particularmente evidente na membrana mitocondrial);
- Inibição da síntese proteica, que é especialmente pronunciada no músculo cardíaco, pelo fato de haver maior *turnover* de proteínas que as demais células do organismo;
- Formação de radicais livres que ocorre após reação de redução das antraciclina, havendo produção do ânion superóxido podendo levar à peroxidação lipídica das membranas mitocondriais;
- Outras hipóteses estariam relacionadas ao envolvimento com o fator de ativação plaquetária, prostaglandinas, metabólitos das antraciclina, substâncias vasoativas como as catecolaminas, histaminas, etc.

A alteração da membrana mitocondrial pode, em parte, explicar os efeitos cardiosseletivos das antraciclina pela significativa depressão dos estoques de glutathion peroxidase da membrana mitocondrial do coração, ocasionada pelas antraciclina, o

qual normalmente age prevenindo a peroxidação da membrana lipídica. Desta maneira torna o miocárdio mais predisposto à ação dos radicais livres.<sup>73</sup>

Uma vez que a perspectiva de sobrevida a longo prazo de câncer na infância é um fato relativamente recente, poucos estudos estão disponíveis acerca da condição de vida deste subgrupo de sobreviventes (crianças que alcançaram remissão clínica mantida).<sup>16,75,76</sup>

O conhecimento do *status* cardíaco é particularmente importante em crianças, as quais percorrerão décadas de ativa existência, uma vez que suas neoplasias foram clinicamente erradicadas.

O acompanhamento clínico cardiológico dos indivíduos que se submeteram ao tratamento poliquimioterápico com antraciclinas, inclui a utilização de diversos procedimentos diagnósticos complementares à investigação clínica. Apesar de algumas controversas sobre a metodologia diagnóstica que melhor se aplica à avaliação cardíaca destes pacientes, tais procedimentos não se excluem entre si.

Alguns trabalhos científicos consideram a avaliação cardiológica não invasiva (Eletrocardiografia, Fonocardiografia, Ecodopplercardiografia, Angiografia Radioisotópica) ineficaz na indicação do nível de dosagem individual ideal, na fase pré-clínica, sugerindo que somente a biópsia endomiocárdica poderia detectar alterações histológicas que precederiam aos sinais e sintomas de doença cardíaca.<sup>20,30</sup>

Doroshov<sup>10</sup> considerou que apesar da correlação da monitorização cardíaca por técnicas não invasivas e invasivas, somente a biópsia endomiocárdica permitiu a avaliação definitiva do risco do desenvolvimento de falência cardíaca.

Ewer e col <sup>62</sup> realizaram 226 biópsias endomiocárdicas transjugulares, em pacientes que utilizaram daunorubicina após variados intervalos de tempo pós-tratamento e observaram que as alterações estruturais precederam às funcionais. Obtiveram escassa correlação entre o grau de lesão miocárdica à biópsia endomiocárdica e a Fração de Ejeção obtida através de métodos não invasivos (Ecocardiografia e Técnicas Nucleares). Porém a biópsia endomiocárdica, além de ser exame invasivo, pode ainda acarretar erros de amostragem. Entretanto, Isner e col <sup>31</sup> consideraram limitada a monitorização histológica pelo fato de terem encontrado algumas discrepâncias quando correlacionaram achados morfológicos de necrópsia com evidências clínicas de disfunção cardíaca.

Schwartz e col <sup>68</sup> em estudo seriado monitorizando a fração de ejeção utilizando Angiografia Radionuclídea (ARN) em repouso, consideraram tal metodologia segura no acompanhamento destes pacientes e concluíram ser desnecessária a preconização de doses limites terapêutica para indivíduos com Fração de Ejeção basal acima de 30% (valor normal  $ARN \geq 50\%$ ). Porém outros estudos têm obtido escassa correlação com o monitoramento não invasivo dos pacientes na fase aguda da terapia oncológica.<sup>67,69,70</sup>

Hausdorf e col <sup>98</sup> estudaram através da ecocardiografia o estado contrátil do ventrículo esquerdo de pacientes tratados com doxorubicina na infância, através da análise da função sistólica (relação estresse sistólico ventricular esquerdo e percentual de encurtamento sistólico ventricular esquerdo; relação pressão arterial sistólica e diâmetro ventricular; relação estresse sistólico e velocidade de encurtamento circunferencial) e análise da função diastólica, e evidenciaram alterações no enchimento diastólico e no estresse sistólico ventricular esquerdo em condições basais. Estes autores consideraram o método não invasivo utilizado capaz de diagnosticar a toxicidade miocárdica ventricular esquerda de maneira mais acurada que os achados histológicos do miocárdio do ventrículo direito através da biópsia endomiocárdica.

Alguns autores<sup>72</sup> realizaram a monitorização da contratilidade regional durante a fase da terapêutica com antraciclina, através da ecocardiografia bidimensional, e concluíram que tal metodologia permitiu de maneira segura, não invasiva e racional, o reconhecimento precoce do efeito cardiotóxico destas drogas, possibilitando a previsão do potencial evolutivo para miocardiopatia dilatada.

Hirschfeld e col<sup>65</sup> e Bloom e col<sup>36</sup> também consideraram a Ecocardiografia um método racional e adequado para o seguimento destes pacientes.

Embora o exame Ecocardiográfico tenha se mostrado útil no seguimento evolutivo destes pacientes, vários estudos têm demonstrado que este procedimento obtém baixa sensibilidade na detecção do dano miocárdico durante o uso desta medicação (fase aguda).<sup>4,8,10,62,72,74</sup>

A identificação do melhor momento para a interrupção da terapêutica antiblástica para se tentar evitar agressão miocárdica, ainda carece do desenvolvimento de um algoritmo efetivo para monitorização do crescente número de pacientes, sob risco de futuros problemas cardíacos, e do aprimoramentos de técnicas não invasivas capazes de evidenciar prematuramente o efeito cardiolesivo, no intuito de se individualizar a dose de antraciclina.<sup>16,52,87,95</sup>

O seguimento Eco-Dopplercardiográfico da condição cardíaca dos pacientes que utilizaram antraciclina tem seguramente importância prognóstica, principalmente quando utilizado de modo periódico. Este procedimento possibilita o acompanhamento seriado com uma relação custo benefício aceitável.<sup>10,11,17,21,25,32,36</sup>

## **2 - OBJETIVOS DO ESTUDO**

Este estudo tem como objetivo avaliar o estado contráctil da câmara ventricular esquerda, através da análise das funções sistólica e diastólica em indivíduos portadores de neoplasia na infância, submetidos ao esquema terapêutico quimioterápico contendo antraciclina, em remissão clínica completa mantida há pelo menos 11 meses, e correlacionar com fatores de risco, através da avaliação clínica e do estudo Eco-Dopplercardiográfico.



### 3 - CASUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1 - CASUÍSTICA

##### 3.1.1 - DO GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi inicialmente constituído de 76 indivíduos, escolhidos ao acaso entre estudantes do Programa de Integração e Desenvolvimento da Criança e do Adolescente (PRODECAD) da UNICAMP, e entre funcionários adultos jovens do HC-FMUSP. Para admissão neste grupo os postulantes deveriam ser saudáveis, sem qualquer história de doença clínica, exame clínico normal, e avaliação EcoDopplercardiográfica sem qualquer alteração. Nenhum deles deveriam estar em uso de medicação por ocasião da avaliação.

Um paciente foi excluído devido ao achado de correção cirúrgica para cardiopatia congênita (Comunicação Inter-Atrial).

A idade média foi de  $10 \pm 6$  anos (variação de 2 a 25 anos) e 31 (41%) eram do sexo feminino. *Tabela 3.1.*

### 3.1.2 - DO GRUPO ESTUDO

O estudo foi realizado nos Serviços de Ecocardiografia e de Oncologia Infantil do Hospital das Clínicas e Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (HC-FMUSP, ICR-FMUSP) respectivamente, e no Serviço de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas (HC-UNICAMP).

As crianças, adolescentes e adultos jovens selecionados utilizaram um esquema terapêutico quimioterápico anti-blástico, incluindo as antraciclinas (adriamicina, daunomicina ou ambas), de acordo com os protocolos utilizados nos Serviços de Oncologia Pediátrica do ICR-FMUSP e do Hospital Sírio Libanês.

Foram admitidos no protocolo de estudo, pacientes considerados "curados" (em remissão clínica completa mantida) e que tiveram seu tratamento suspenso há pelo menos 11 meses.

Após o consentimento do paciente ou responsável quanto aos objetivos da pesquisa, o mesmo era encaminhado para reavaliação clínica da sua condição cardiológica atual .

Foram excluídos os pacientes que apresentavam as seguintes características: evidências de doença cardiovascular prévia à terapêutica oncológica (avaliação retrospectiva através do exame clínico, eletrocardiograma e radiografia de tórax); submetido à radioterapia em região torácica ou ao transplante de medula (o que implicaria no uso de altas doses de ciclofosfamida).

Inicialmente foram selecionados 124 pacientes (crianças, adolescentes e adultos jovens) potencialmente elegíveis. Destes, compareceram 75 (60%). Apenas três

pacientes não preenchiam os requisitos necessários para integrarem ao grupo de estudo.

Entre os pacientes excluídos, um havia utilizado radioterapia em região torácica, outro apresentava história de cardiopatia congênita prévia à quimioterapia, e o terceiro realizou tratamento para Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) em 1974, porém não incluía antraciclina no seu protocolo terapêutico.

A idade média foi de  $12 \pm 5$  anos (variação entre 4 a 24 anos), sendo 36 (50%) do sexo feminino. *Tabela 3.1 e Fig.3.1*

### 3.1.2.1 - TERAPÊUTICA UTILIZADA COM ANTRACICLINA

Nos diferentes esquemas terapêuticos utilizados, a dose total cumulativa de antraciclina foi de  $196 \pm 96$  mg/m<sup>2</sup> de SC, com dose mínima de 100 mg/m<sup>2</sup> de SC e máxima de 530 mg/m<sup>2</sup> de SC. Todos os pacientes utilizaram administração endovenosa, como parte de seu programa quimioterápico. *Tabela 3.1 e Fig.3.2*

**Tabela 3.1 - Distribuição da idade atual dos indivíduos estudados, e a dose total cumulativa utilizada.**

|   | GRUPO ESTUDO<br>n = 72 |           | GRUPO CONTROLE<br>n = 75 |          |
|---|------------------------|-----------|--------------------------|----------|
|   | Média ± DP             | Variação  | Média ± DP               | Variação |
| <b>Idade Atual</b> (anos)                         | 12 ± 5                 | 4 - 24    | 10 ± 6                   | 2 - 25   |
| <b>Dose Total QT</b><br>(mg/m <sup>2</sup> de SC) | 196 ± 96               | 100 - 530 | -                        | -        |

*DP - Desvio Padrão; QT - Quimioterapia.*

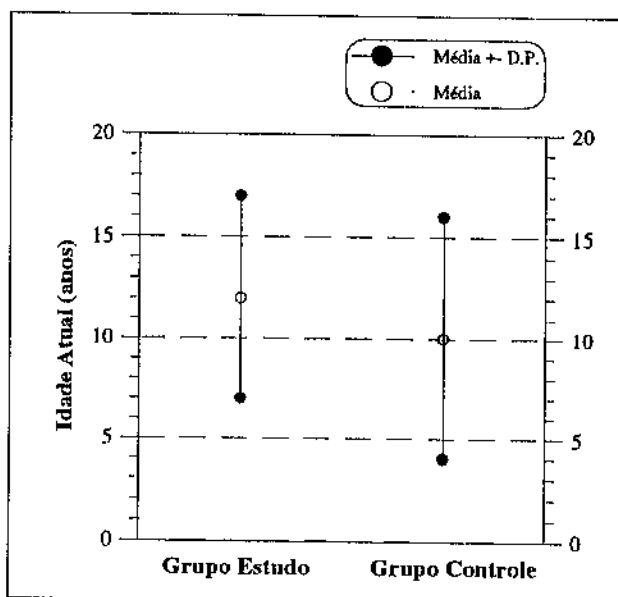


Fig. 3.1 - Média e desvio padrão da idade por ocasião do estudo do Grupo Estudo e Grupo Controle.

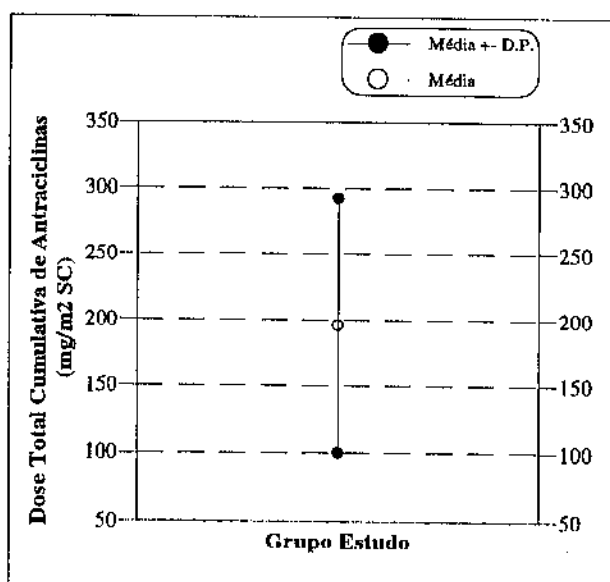


Fig. 3.2 - Média e desvio padrão da dose cumulativa de antraciclina utilizada pelo Grupo Estudo.

## **3.2 - ANÁLISE DA PRESENÇA DE FATORES DE RISCO**

### **3.2.1 - IDADE POR OCASIÃO DA TERAPÊUTICA**

A análise do fator idade como possível correlação com a deterioração da função cardíaca no seguimento tardio, foi realizada dividindo a amostra em dois grupos: 1) crianças menores que 5 anos de idade ; 2) crianças maiores ou igual a 5 anos de idade. Do primeiro grupo foi selecionado um sub-grupo menor que 3 anos de idade e avaliado o comportamento dos achados.

### **3.2.2 - INTERVALO DE TEMPO PÓS-QUIMIOTERAPIA**

A contribuição do período de tempo evolutivo pós-terapia com antraciclina no desenvolvimento de alterações cardíacas foi estudada dividindo a amostra em dois grupos: 1) menos que 5 anos fora de terapia; 2) mais que 5 anos fora de terapia.

### **3.2.3 - DOSE TOTAL CUMULATIVA UTILIZADA**

Para avaliação da correlação entre parâmetros funcionais ecocardiográficos e dosagem de antraciclina utilizada, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a dose total cumulativa: 1) dose menor que  $180 \text{ mg/m}^2$  de SC; 2) dose maior que  $180 \text{ mg/m}^2$  de SC.

### 3.3 - MÉTODO DE ESTUDO

O presente estudo consistiu na avaliação clínica e na realização do exame Ecocolor Dopplercardiográfico, além da análise retrospectiva das condições clínicas e do tratamento quimioterápico realizado.

A anamnese investigou sintomas de cansaço aos esforços, dispnéia, tosse seca, tonturas, síncope, palpitações, dor torácica, precordialgia e história de edema em membros inferiores.

O exame físico foi realizado por ocasião do estudo Ecocardiográfico e incluiu: medidas de frequência cardíaca, pressão arterial, análise de pulsos periféricos, avaliação do aparelho respiratório (inspeção, palpação e ausculta), avaliação do aparelho cardiovascular com inspeção e palpação do precórdio, ausculta das bulhas cardíacas, ritmicidade, presença de bulhas extras ou sopros cardíacos.

Foi solicitada avaliação laboratorial de 55 (73%) pacientes do grupo de estudo para se observar o padrão hematológico atual destes pacientes considerados em remissão clínica completa.

Para evitar erros de quantificação inter-observador, os exames foram realizados na sua grande maioria (93%) por um único observador, o qual não tinha conhecimento da dose de antraciclina utilizada nos pacientes examinados.

O presente estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética Médica da UNICAMP e FMUSP, sem restrições.

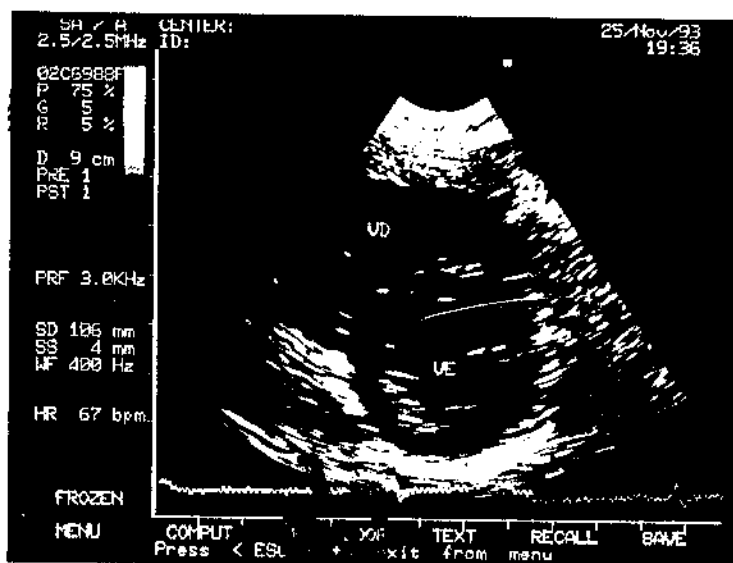
### 3.3.1 - EQUIPAMENTOS

Os aparelhos Ecocardiográficos utilizados foram ATL (Advanced Technology Laboratories) modelo Ultra Mark 4, com transdutores Access de 3,5 MHz e 5 MHz, e Hewlett Packard 500 com transdutores de 3,5 MHz, 3,5 MHz e 5 MHz. A avaliação consistiu no estudo modo M e bidimensional (avaliação morfológica, estrutural e funcional) *Fig.3.3*, Doppler (avaliação qualitativa e quantitativa dos parâmetros funcionais e hemodinâmicos) e análise do fluxo a cores (visibilização direta da dinâmica do fluxo sanguíneo). A velocidade de inscrição do Doppler foi de 50 mm/s com 4000 Hz de filtro.

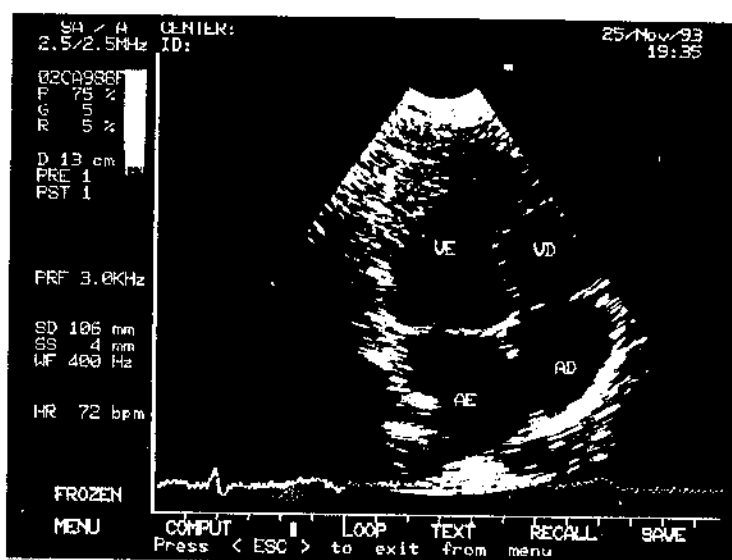
### 3.3.2 - TÉCNICA DE OBTENÇÃO DOS EXAMES

O exame Eco-Dopplercardiográfico foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo (30 a 60 graus), sendo recomendado manter padrão respiratório regular, e quando necessário, apnéia expiratória, para evitar erros de avaliação secundários aos movimentos cardíacos produzidos pelo ato respiratório. As projeções e medições Ecocardiográficas foram efetuadas simultaneamente com a derivação II do Eletrocardiograma (ECG), de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (A.S.E.),<sup>37,38,39,46,48,106,107</sup>

As imagens Ecocardiográficas foram registradas e gravadas em videoteipe (padrão VHS), e congeladas na tela para fotografia. Somente foram admitidos os pacientes que apresentassem qualidade de imagens ecográficas tecnicamente adequadas. *Fig. 3.4*



**Fig. 3.3** - Ecocardiografia bidimensional. Corte paraesternal transversal ao nível dos músculos papilares. VE -Ventrículo Esquerdo; VD - Ventrículo Direito.



**Fig. 3.4** - Ecocardiografia bidimensional. Corte apical 4 câmaras. VE -Ventrículo Esquerdo; VD - Ventrículo Direito; AE - Átrio Esquerdo; AD - Átrio Direito.



O exame Ecocardiográfico foi dirigido pela derivação DII do ECG e abrangeu análise qualitativa da morfo-dinâmica dos aparelhos valvares, movimentação segmentar das paredes ventriculares, observação da presença de massas (trombos, abscessos) intracavitários e derrame pericárdio.

A avaliação quantitativa consistiu nas medidas dos diâmetros cavitários, espessuras de paredes e análise de funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE).

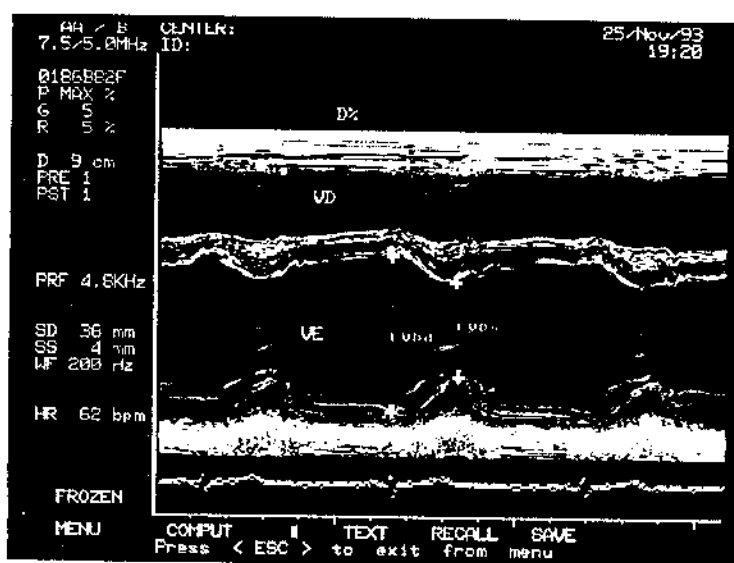
### **3.3.3 - PARÂMETROS AVALIADOS**

Foram avaliados os seguintes parâmetros ecocardiográficos do ventrículo esquerdo:

- Fração de Ejeção
- Percentual de Encurtamento da Parede Posterior
- Velocidade Média de Espessamento da Parede Posterior
- Estresse de Parede Posterior
- Velocidade de Encurtamento Circunferencial
- Estresse de Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo relacionado com a Velocidade de Encurtamento Circunferencial
- Massa Ventricular Esquerda
- Relação Volume/Massa
- Tempo de Relaxamento Isovolumétrico
- Tempo de Ejeção
- Análise do Fluxo da Valva Mitral pelo EcoDoppler

A seguir são apresentados os procedimentos adotados para a avaliação dos parâmetros.

- **Diâmetros (D)** da cavidade ventricular esquerda foram tomados a partir da média de três ciclos cardíacos consecutivos, sem que houvesse entre eles variação de frequência cardíaca. O diâmetro diastólico foi medido na telediástole ao início do complexo QRS do ciclo cardíaco analisado. O diâmetro sistólico foi medido na telessístole, no momento no qual a cavidade ventricular atingia sua menor dimensão, correspondendo ao pico de excursão do septo interventricular referente à fase final da onda T do ECG. (Fig. 3.5)



**Fig. 3.5** - Ecocardiografia unidimensional, a partir do corte paraesternal transversal, mostrando as medidas das dimensões do ventrículo esquerdo na telediástole e na telessístole.

*LVDd -  $D_d$  - diâmetro diastólico; LVDs -  $D_s$  - diâmetro Sistólico;  $D\%$  -  $\Delta D\%$  - percentual de encurtamento sistólico ventricular esquerdo.*

- **Espessura** da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo interventricular foram medidas na telediástole (durante a onda R do ECG) e telessístole (local onde se obteve maior espessamento septal). A espessura septal interventricular compreendeu a distância vertical entre as faces endocárdicas septais direitas à face

septal esquerda de ambos os ventrículos. A espessura diastólica da parede posterior (Ppd) foi medida durante a onda R do ECG, e a espessura sistólica da parede posterior no local do seu maior espessamento sistólico. (Fig. 3.6)

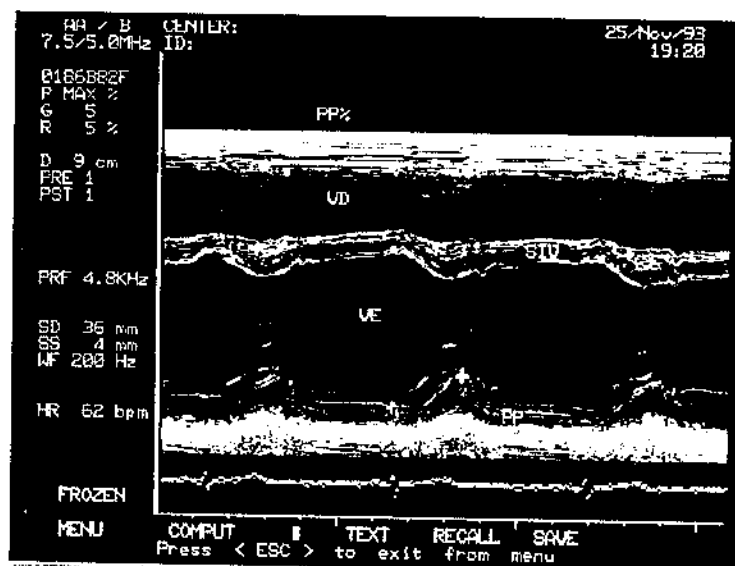


Fig. 3.6 - Ecocardiografia unidimensional, a partir do corte paraesternal transversal, demonstrando as medidas das dimensões da parede posterior na telessístole e na telediástole. VE - Ventrículo Esquerdo; VD - Ventrículo Direito; SIV - septo interventricular; PP - Parede Posterior; PP% -  $\Delta$  Pp% - Percentual de Espessamento Sistólico da parede posterior.

- **Volumes (V)** diastólicos finais (Vdf) e sistólicos finais (Vsf) foram obtidos a partir do cubo das respectivas dimensões, uma vez que não foram observados alterações de contração segmentar.<sup>45,64,101,107</sup>
- **Percentual de Encurtamento Sistólico ( $\Delta D\%$ )** do diâmetro ventricular esquerdo, corresponde ao grau de redução do tamanho ventricular após a sua contração. Foi calculado pelo quociente da diferença dos diâmetros diastólicos ( $D_d$ ) e sistólicos ( $D_s$ ) pelo diâmetro diastólico, multiplicado por 100: <sup>43,62,107</sup> (Fig. 3.5)

$$\Delta D\% = \frac{D_d - D_s}{D_d} \cdot 100$$

- **Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo ( $\Delta P_p\%$ )** indica o grau de espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo que ocorre com a contração ventricular. Foi calculado a partir dos valores da espessura diastólica ( $P_{pd}$ ) e sistólica ( $P_{ps}$ ) desta parede (*Fig. 3.6*):

$$\Delta P_p \% = \frac{P_{ps} - P_{pd}}{P_{ps}} \cdot 100$$

- **Fração de Ejeção (FE)** foi obtida pela diferença dos volumes sistólicos e diastólicos, dividida pelo volume diastólico:

$$FE = \frac{V_{df} - V_{sf}}{V_{df}}$$

- **Tempo de Ejeção (TE)** representa o intervalo de tempo utilizado para efetuar a ejeção sistólica ventricular esquerda; foi obtida pelo tempo entre o início da movimentação de ascensão da parede posterior no início da sístole ventricular (correspondente à onda R do ECG) até o seu pico.<sup>36,60,65,101</sup> (*Fig. 3.7*)
- **Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)** corresponde ao período de tempo entre o fechamento da Valva Aórtica e a abertura da Valva Mitral, obtido no corte apical 5 câmaras através do Doppler Pulsátil (reflete o relaxamento miocárdico).<sup>61</sup> (*Fig. 3.8*)

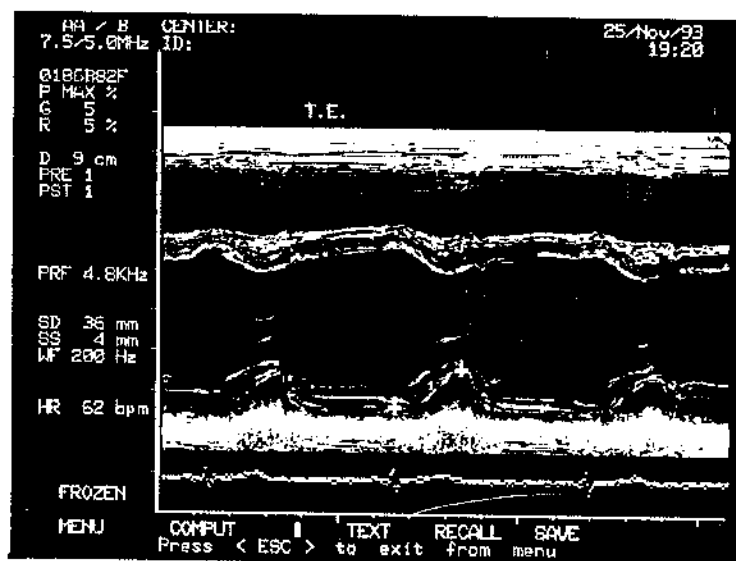


Fig. 3.7 - Ecocardiografia unidimensional mostrando a medida do tempo de ejeção sistólico do ventrículo esquerdo. TE - tempo de ejeção.

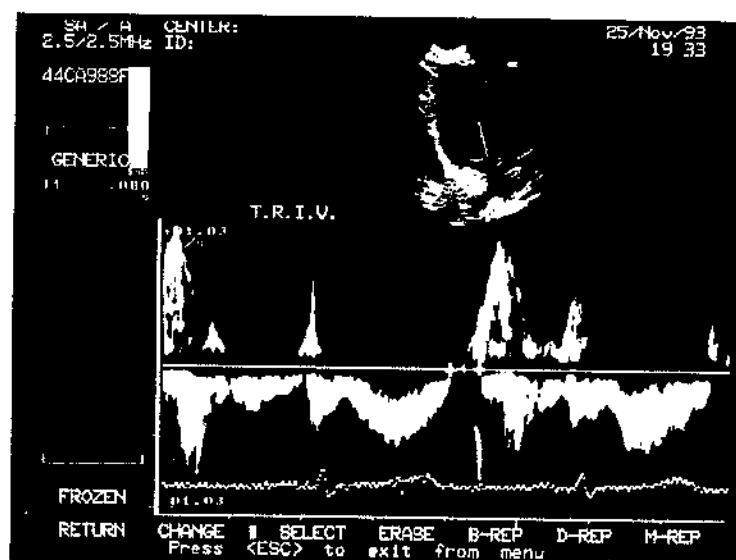


Fig. 3.8 - Traçado Doppler-Ecocardiográfico a partir do corte apical cinco câmaras, demonstrando a medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

- **Velocidade Sistólica Média de Espessamento da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo (VmEsp)** foi obtida a partir do produto do Percentual de Espessamento da Parede Posterior e o Tempo de Ejeção:<sup>64</sup>

$$VmEsp = \Delta P_{ps} \% \cdot TE$$

- **Massa Ventricular Esquerda (M)** foi estimada a partir do cálculo de todo o volume do VE - incluindo  $P_{pd}$ , septo na telediástole (Sd) e diâmetros cavitários - e deste subtrai-se o volume cavitário. O valor encontrado corresponde ao volume das paredes ventriculares que é multiplicado pela densidade do músculo cardíaco: 1,5,44,105,107

$$M = \left[ (P_{pd} + Sd + D_d)^3 - D_d^3 \right] \cdot 1,05$$

- **Relação Volume/Massa (V/M)** obtém-se da relação entre o volume diastólico final (Vdf) e a massa ventricular esquerda:

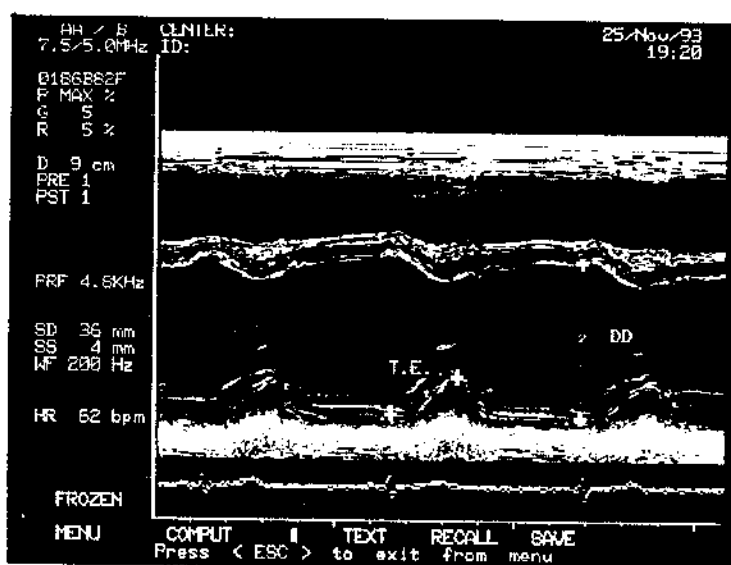
$$\frac{V}{M} = \frac{Vdf}{M}$$

- **Estresse Circunferencial da Parede Posterior da Câmara Ventricular Esquerda (ECP)**, representa a força por unidade de área transversal de parede, a qual sofre

pouca influência da pré-carga. Foi obtido a partir do produto da pressão arterial sistólica (PS) pelo raio do VE (metade do diâmetro diastólico), dividido pela espessura sistólica da parede posterior: 1,98,103,104,108,111 (Fig. 3.9)

$$ECP = \frac{PS \cdot \frac{Dd}{2}}{P_{ps}}$$

A pressão arterial sistólica (PS) foi medida por um mesmo examinador, com esfigmomanômetro adequado para o tamanho do braço de todos os participantes do estudo, por ocasião do exame Ecocardiográfico.

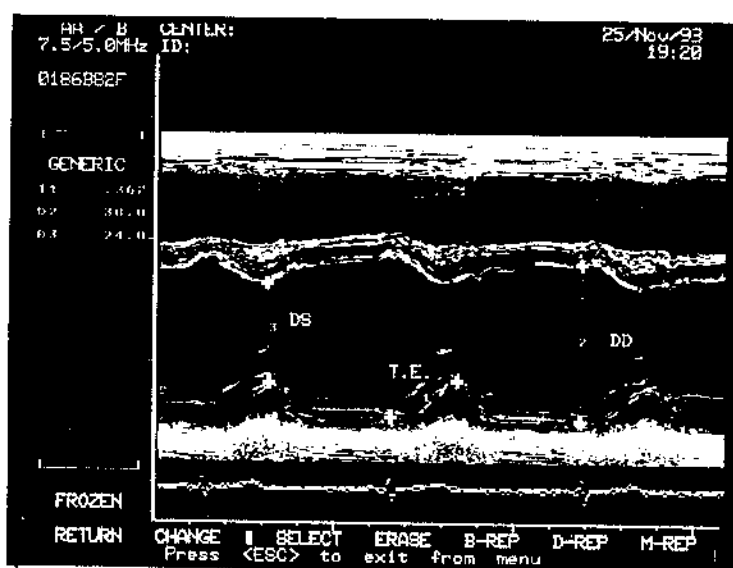


**Fig. 3.9** - Ecocardiografia unidimensional, mostrando as medidas do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e tempo de ejeção, utilizadas para o cálculo do Estresse Circunferencial Sistólico da Parede Posterior. TE - tempo de ejeção; DD - diâmetro diastólico.

- **Velocidade Média de Encurtamento Circunferencial (VEC)** expressa a contratilidade. Foi obtida a partir da relação entre o percentual de encurtamento sistólico dos diâmetros ventriculares e o tempo de ejeção. A VEC corrigida

representa a relação do  $\Delta D\%$  com o TE corrigido pela frequência cardíaca 36,64 (Fig. 3.10):

$$VEC = \frac{\Delta D\%}{TE}$$



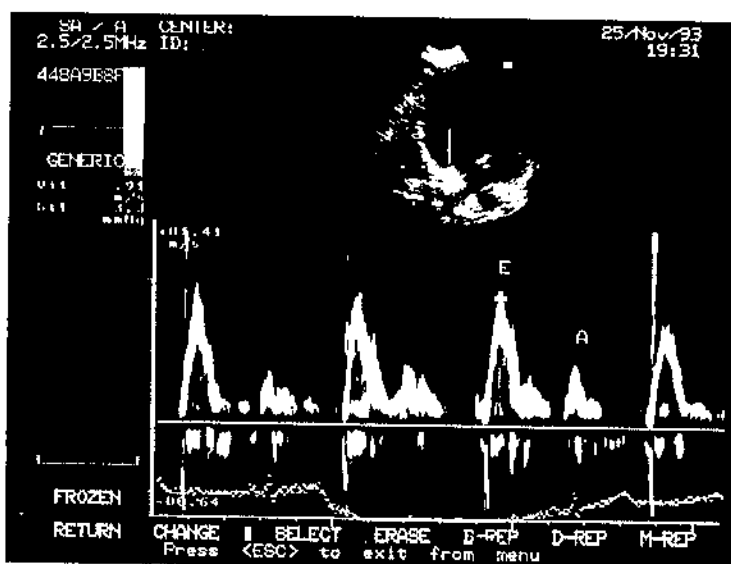
**Fig. 3.10** - Ecocardiografia unidimensional. demonstrando os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo além do tempo de ejeção, utilizados para o cálculo da velocidade de encurtamento circunferencial. TE - tempo de ejeção; DD - diâmetro diastólico; DS - diâmetro sistólico.

- A relação entre o ECP e VEC resulta em índice de contratilidade independente de pré-carga: 35,36,42,43,64,111

$$IC = \frac{ECP}{VEC}$$



- **A Análise do Fluxo Valva Mitral pelo Eco-Doppler** se consistiu da análise das velocidades máximas da fase de enchimento rápido (onda E) e de contração atrial (onda A), analisando a relação E/A, além das análises do tempo de desaceleração que corresponde à medida da fase final do enchimento rápido.<sup>14,15,34</sup> (*Fig. 3.11*)



*Fig. 3.11 - Traçado Doppler-Ecocardiográfico mostrando a velocidade do fluxo sanguíneo através da valva mitral a partir do corte apical quatro câmaras demonstrando a onda E (fase de enchimento ventricular rápido), e a onda A (fase de enchimento lento do ventrículo esquerdo).*

### 3.4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados encontram-se representados por médias, desvios padrão, valores mínimos e máximos.

As diferenças entre os grupos controle e estudo foram testadas por análise de Covariância, utilizando como covariada a superfície corpórea para todas as medidas e algumas utilizando também a frequência cardíaca em caso de variáveis relacionadas a velocidade e tempo.

As tabelas relativas a essas comparações contêm médias, desvios padrão e variação (valores mínimo e máximo) das variáveis ajustadas pela frequência cardíaca e superfície corpórea (relacionando o peso e altura pela fórmula de DuBois<sup>13</sup> modificada), segundo resultados das análises de covariância.

Este tipo de análise foi utilizado para eliminar a influência das diferenças de idade (diferenças de superfície corpórea) e de frequência cardíaca.<sup>12,41</sup>

Para verificar a influência de alguns fatores de risco para dano cardíaco tais como:

- idade por ocasião do tratamento;
- tempo decorrido entre o término da terapêutica e admissão no grupo de estudo;
- dose total cumulativa utilizada de antraciclina.

utilizou-se dos mesmos procedimentos descritos acima, separando o grupo de estudo em cortes de acordo com a idade, o tempo de seguimento, e a dose total cumulativa utilizada, analisando-se a significância estatística em relação aos parâmetros estudados.

Adotou-se como nível descritivo  $\alpha = 0,05$ , sendo os valores inferiores a este considerados significantes.

## 4 - RESULTADOS

### 4.1 - DO GRUPO CONTROLE

Todos os integrantes deste grupo eram assintomáticos, e apresentavam exame físico e ecocardiográfico normais.

A frequência cardíaca foi de  $83 \pm 11$  batimentos por minuto (bpm) com variação de 60 bpm a 105 bpm.

Além da arritmia supraventricular ventilatório-dependente nas crianças mais jovens, não foram identificados outros achados de arritmias durante a realização do exame.

A pressão arterial sistólica foi de  $104 \pm 11$  mmHg. A pressão diastólica esteve em níveis normais em todos os participantes ( $70 \pm 1,1$  mmHg). *Tabela 4.1 (Fig. 4.1 a 4.3)*

### 4.2 - DO GRUPO ESTUDO

A idade por ocasião do diagnóstico da neoplasia variou entre 4 meses a 12 anos (média de  $5 \pm 3$  anos).

A média de tempo decorrido entre o término da terapêutica quimioterápica e a admissão no estudo foi de  $5 \pm 3$  anos (variação de 0,9 a 15 anos). *Tabela 4.2 (Fig. 4.4)*

Apenas um paciente se queixou de dor torácica atípica (pontadas em região torácica ocasionais, leves), sem qualquer comemorativo clínico associado.

Um paciente referiu cansaço ocasional aos grandes esforços, sem dispnéia.

Em nenhum paciente foi constatado dispnéia, tonturas, palpitações ou síncope.

O exame físico foi considerado normal em todos os participantes.

Além da arritmia supra ventricular ventilatório-dependente nas crianças mais jovens, não foram identificados outros achados de arritmias durante a realização do exame.

Nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca por ocasião do estudo.

A frequência cardíaca média foi de  $76 \pm 12$  bpm (variação de 48 bpm a 116 bpm).

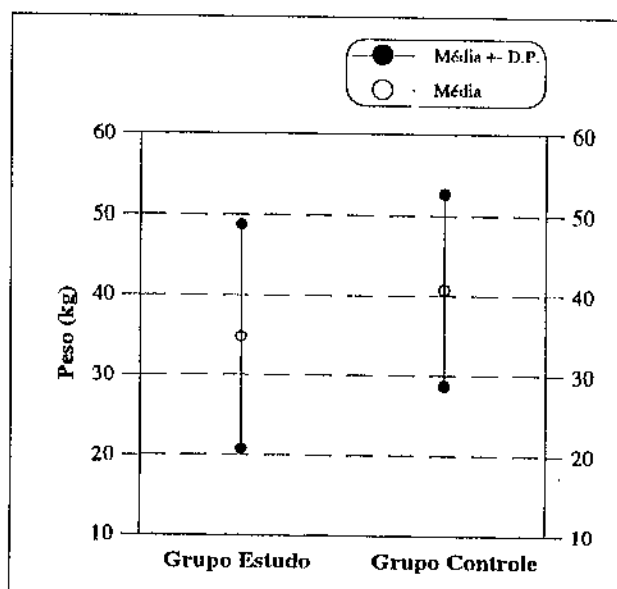
A pressão arterial sistólica esteve dentro da normalidade para a faixa etária, em todos os integrantes do estudo, com pressão arterial sistólica média de  $106 \pm 9$  mmHg e pressão diastólica média de  $70 \pm 1$  mmHg.

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a sexo e raça em relação aos grupos controle e estudo.

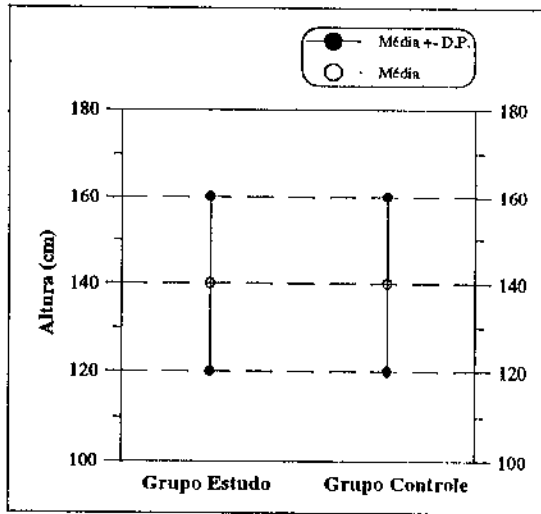
**Tabela 4.1 - Dados Clínicos dos Indivíduos Estudados**

|  | GRUPO ESTUDO<br>(n = 72) |            | GRUPO CONTROLE<br>(n = 75) |            |
|--|--------------------------|------------|----------------------------|------------|
|  | M ± DP                   | Varição    | M ± DP                     | Varição    |
| <b>Peso (kg)</b>                           | 34,8 ± 14                | 13 - 72    | 40,7 ± 12                  | 16 - 64    |
| <b>Altura (cm)</b>                         | 140 ± 20                 | 100 - 170  | 140 ± 20                   | 90 - 180   |
| <b>Superfície Corpórea (m<sup>2</sup>)</b> | 1,28 ± 0,26              | 0,68 - 1,7 | 1,34 ± 0,31                | 0,55 - 1,8 |
| <b>Frequência Cardíaca (bpm)</b>           | 75,7 ± 12                | 48 - 116   | 83 ± 11                    | 60 - 105   |
| <b>Pressão Arterial Sistólica (mmHg)</b>   | 106 ± 9                  | 80 - 125   | 104 ± 11                   | 83 - 130   |

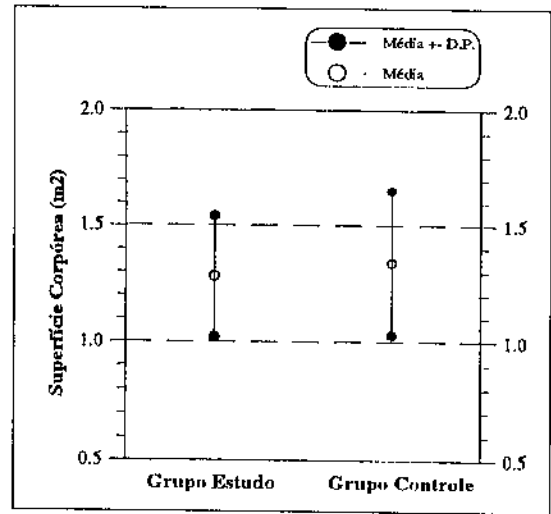
*M - Média; DP- Desvio Padrão*



**Fig. 4.1 - Média e desvio padrão do peso dos indivíduos analisados.**

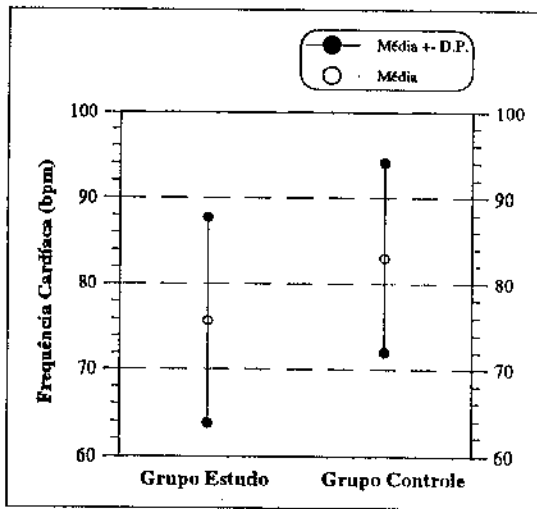


A

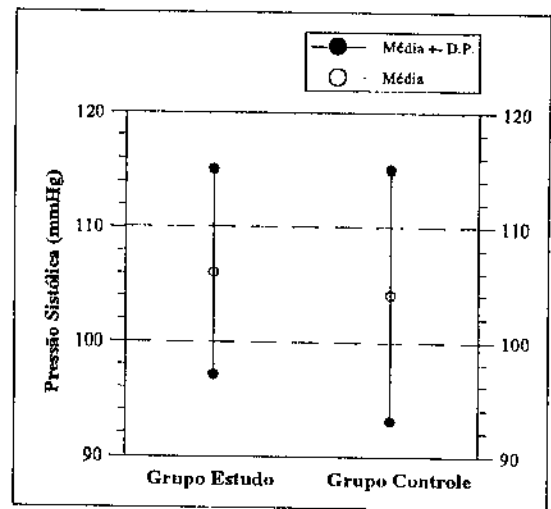


B

Fig. 4.2 - Média e desvio padrão da altura (A) e a superfície corpórea (B) dos indivíduos analisados.



A



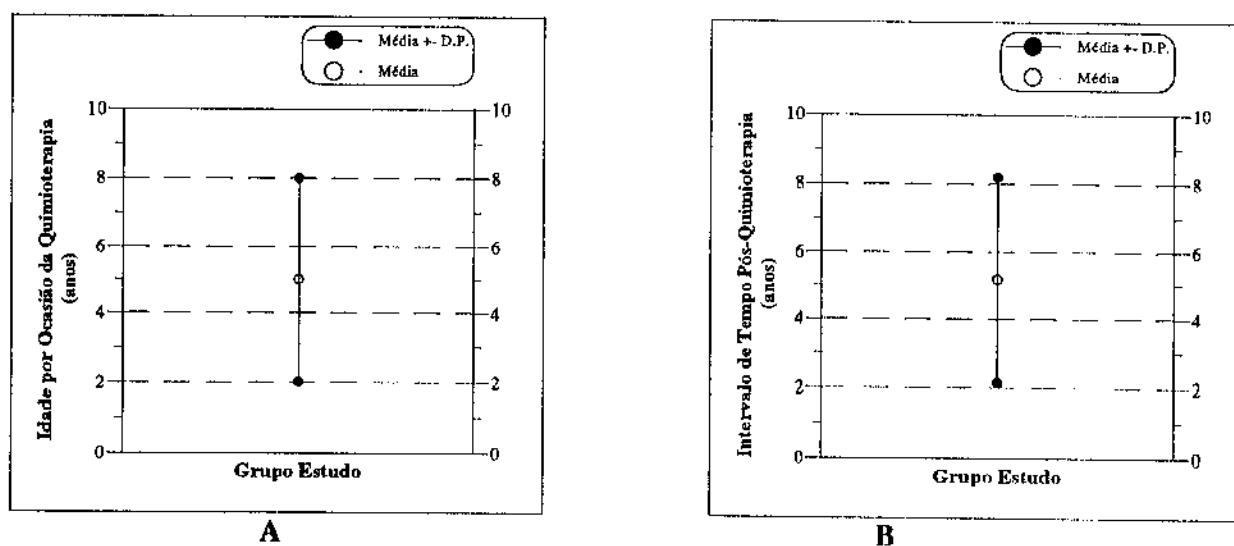
B

Fig. 4.3- Média e desvio padrão da frequência cardíaca (A) e pressão arterial sistólica (B) dos indivíduos analisados.

**Tabela 4.2 - Distribuição dos dados relacionados a idade por ocasião da quimioterapia e do intervalo de tempo pós-quimioterapia.**

|                     | GRUPO ESTUDO |          |
|---------------------|--------------|----------|
|                     | Média ± DP   | Variação |
| Idade QT (anos)     | 5 ± 3        | 0,3 - 15 |
| Tempo pós-QT (anos) | 5 ± 3        | 0,9 - 15 |

DP - Desvio Padrão; QT - Quimioterapia.



**Fig. 4.4 - Média e desvio padrão da idade por ocasião da terapêutica quimioterápica (A) e do intervalo de tempo pós-quimioterapia (B).**

O hematócrito apresentou valor médio de  $39,7 \pm 3 \%$ . Outros dados laboratoriais encontram-se na *Tabela 4.3*

**Tabela 4.3 - Comportamento dos dados laboratoriais no grupo de estudo.**

|  | Média ± DP | Varição   | n  |
|--|------------|-----------|----|
| <b>Hemáceas</b> ( $10^6/\text{mm}^3$ )   | 5 ± 0,5    | 3,8 - 5,7 | 54 |
| <b>Hematócrito</b> (ml %)                | 39,7 ± 3   | 32 - 47   | 55 |
| <b>Hemoglobina</b> (g %)                 | 12,9 ± 0,9 | 10 - 14,5 | 55 |
| <b>Leucograma</b> ( $10^3/\text{mm}^3$ ) | 7,5 ± 2    | 4 - 13,2  | 50 |
| <b>Plaquetas</b> ( $10^6/\text{mm}^3$ )  | 324 ± 81   | 100 - 530 | 46 |

*DP - Desvio Padrão*

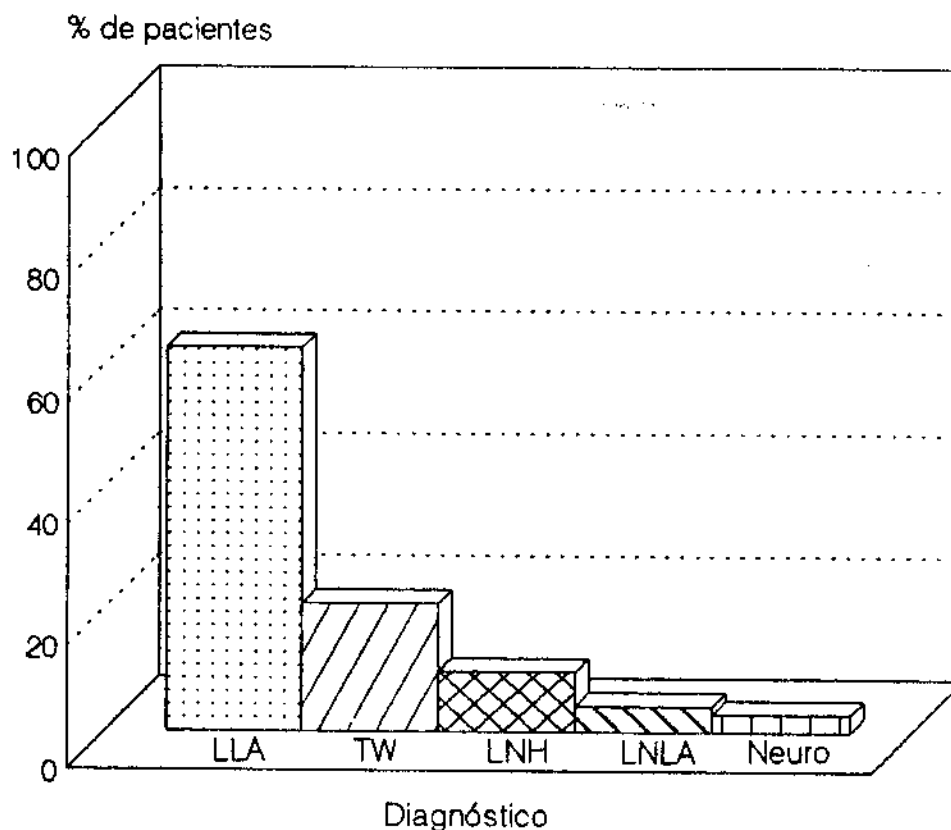
Os diagnósticos das neoplasias do grupo de estudo encontram-se na *Tabela 4.4*. (*Fig. 4.5*). Houve predomínio de indivíduos com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda (45 - 62,5%), seguido de tumor de Wilms (15 - 20,8%).

**Tabela 4.4 - Distribuição do percentual do diagnóstico das neoplasias.**

| Patologia básica | Número de pacientes | (%)  |
|------------------|---------------------|------|
| <b>LLA</b>       | 45                  | 62,5 |
| <b>TW</b>        | 15                  | 20,8 |
| <b>LNH</b>       | 7                   | 9,7  |
| <b>LNLA</b>      | 3                   | 4,2  |
| <b>NEURO</b>     | 2                   | 2,8  |

*LLA - Leucemia Linfocítica Aguda; TW - Tumor de Wilms;  
LNH - Linfoma Não Hodgkin; LNLA - Leucemia Não Linfocítica Aguda;  
NEURO - Neuroblastoma.*





**Fig. 4.5** -Representação esquemática do percentual das neoplasias dos pacientes analisados. *LLA* - Leucemia Linfocítica Aguda; *TW* - Tumor de Wilms; *LNH* - Linfoma Não Hodgkin; *LNLA* - Leucemia Não Linfocítica Aguda; *NEURO* - Neuroblastoma.

### 4.3 - DADOS ECO-DOPPLERCARDIOGRÁFICOS

A contratilidade segmentar regional foi considerada qualitativamente normal em todos os integrantes deste estudo. Não foram observados presença de massas intracardíacas (trombos ou vegetações), não se detectou *shunts* intracavitários, alterações pericárdicas ou derrame.

Em apenas um paciente se verificou a presença de escape sistólico mitral e em outro paciente a presença de escape sistólico tricuspídeo sem qualquer alteração morfo-funcional das respectivas valvas ou repercussão hemodinâmica.

### 4.3.1 - DADOS FUNCIONAIS

Foram constatadas diferenças estatisticamente significativas entre o Grupo Estudo e Grupo Controle para os seguintes parâmetros e cálculos:

- Fração de Ejeção;
- Dimensão Sistólica da Parede Posterior;
- Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior ( $\Delta Pp\%$ );
- Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida para a frequência cardíaca;
- Estresse de Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo;
- relação Estresse Sistólico de Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo e Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca.

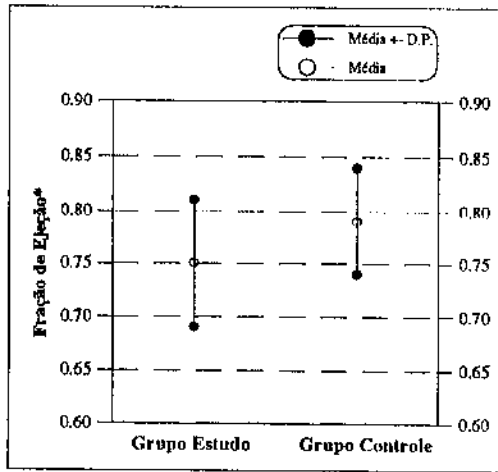
A Tabela 4.5 (Fig. 4.6 a 4.8) mostra as variações e as médias dos parâmetros ecocardiográficos significativos entre os grupos estudados e seus respectivos níveis descritivos.

**Tabela 4.5 - Parâmetros Ecocardiográficos no Grupo Estudo e Grupo Controle, corrigidos para superfície corpórea.**

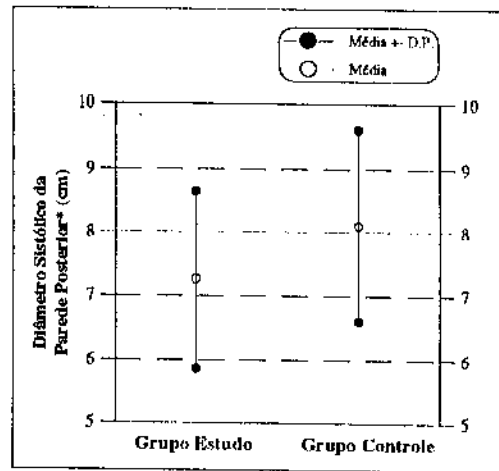
|                                 | GRUPO ESTUDO<br>(n = 72) |               | GRUPO CONTROLE<br>(n = 75) |              | p      |
|---------------------------------|--------------------------|---------------|----------------------------|--------------|--------|
|                                 | M $\pm$ DP               | Variação      | M $\pm$ DP                 | Variação     |        |
| <b>FE</b>                       | 0,75 $\pm$ 0,06          | 0,606 - 0,875 | 0,79 $\pm$ 0,05            | 0,66 - 0,912 | 0,001  |
| <b>Pps (cm)</b>                 | 7,25 $\pm$ 1,4           | 4,56 - 10,8   | 8,1 $\pm$ 1,5              | 5,3 - 11,5   | 0,001  |
| <b><math>\Delta Pp\%</math></b> | 47,5 $\pm$ 9             | 16,4 - 66,3   | 52,9 $\pm$ 8,7             | 36,1 - 68,6  | 0,001  |
| <b>Vm esp corr (circ/s)</b>     | 2,6 $\pm$ 0,97           | 0,2 - 4,9     | 3,3 $\pm$ 1,3              | 1,4 - 8,4    | 0,0001 |
| <b>ECP (g/cm<sup>2</sup>)</b>   | 144 $\pm$ 37,1           | 69,1 - 272,6  | 125 $\pm$ 33               | 40,6 - 217,4 | 0,001  |
| <b>ECP/VEC corr</b>             | 58,5 $\pm$ 42,9          | 61,8 - 270    | 137,6 $\pm$ 42,5           | 29,4 - 276,4 | 0,0001 |

*Dados corrigidos pela superfície corpórea (análise de covariância)*

*M - Média; DP - Desvio Padrão; FE - Fração de Ejeção; Pps - Diâmetro Sistólico da Parede Posterior;  $\Delta Pp\%$  - Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior; Vm esp corr - Velocidade Média de Espessamento corrigida para Frequência cardíaca; ECP - Estresse Circunferencial de Parede; ECP/VEC corr - Estresse de Parede relacionado com Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca.*

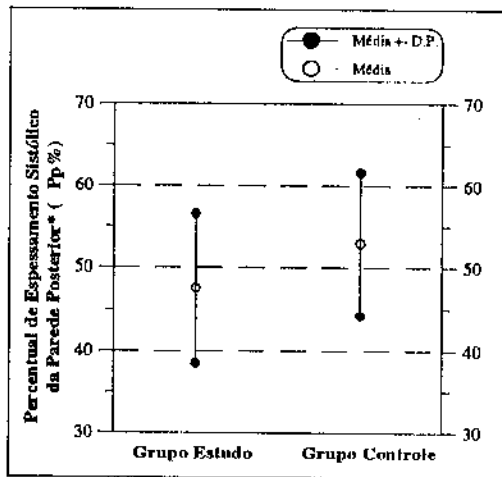


A

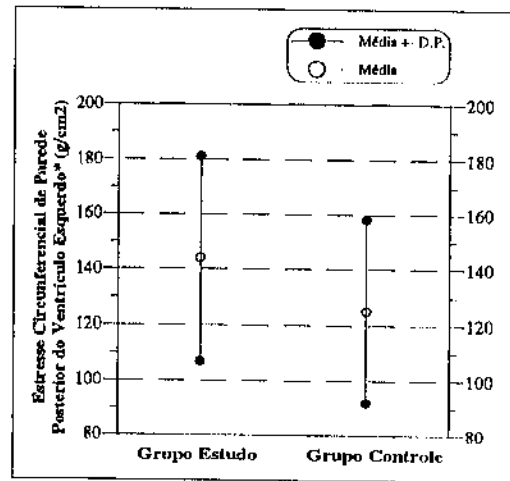


B

Fig. 4.6 - Média e desvio padrão da fração de ejeção (A) e do diâmetro sistólico da parede posterior do ventrículo esquerdo do grupo estudo e grupo controle. ( $p < 0.001$ )

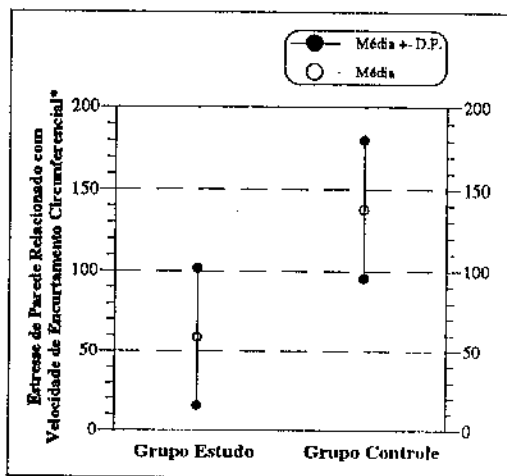


A

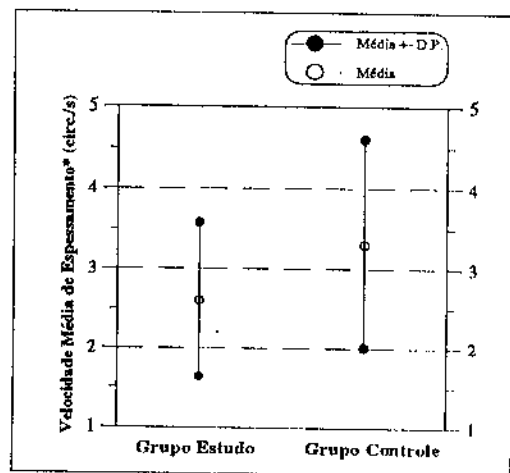


B

Fig. 4.7 - Média e desvio padrão do percentual de espessamento sistólico da parede posterior (A) e do estresse circunferencial de parede posterior do grupo estudo e grupo controle. ( $p < 0.001$ )



A



B

Fig. 4.8 - Média e desvio padrão da relação estresse sistólico e da velocidade encurtamento (A) e da velocidade média de espessamento do grupo estudo e grupo controle. ( $p < 0.001$ )

Não se constatou diferenças significativas entre os grupos com relação aos seguintes parâmetros ecocardiográficos:

- Massa;
- relação Volume/Massa;
- Velocidades Trans-Mitral de enchimento diastólico ventricular (ondas E/A) e Tempo de Desaceleração\*;
- Tempo de Relaxamento Isovolumétrico\*;
- Tempo de Ejeção\*;
- Velocidade Média de Encurtamento Circunferencial\*.

\* dados corrigidos para frequência cardíaca através da análise de covariância.

#### 4.3.2 - DADOS FUNCIONAIS RELACIONADOS À PRESENÇA DE FATORES DE RISCO

##### 4.3.2.1 - IDADE POR OCASIÃO DA TERAPÊUTICA

A análise descritiva da idade por ocasião da terapêutica oncológica encontra-se na *Tabela 4.6*.

**Tabela 4.6 - Dados descritivos da idade por ocasião do uso da quimioterapia.**

| GRUPOS DE IDADES AVALIADOS | MÉDIA ± DP  | VARIAÇÃO   | n  |
|----------------------------|-------------|------------|----|
| < 5 anos                   | 2,72 ± 0,93 | 0,5 - 4,0  | 35 |
| ≥ 5 anos                   | 7,21 ± 2,08 | 5,0 - 12,0 | 37 |
| < 3 anos                   | 2,03 ± 0,60 | 0,5 - 2,9  | 19 |
| ≥ 3 anos                   | 6,10 ± 2,45 | 3,0 - 15,0 | 53 |

*DP*- desvio padrão.

A influência da idade menor que cinco anos ao se submeter a quimioterapia, relacionada aos parâmetros ecocardiográficos obteve significância de valor estatístico com a Espessura Sistólica e Diastólica da Parede Posterior ( $p=0,01$ ).

O Percentual de Encurtamento Sistólico da Parede Posterior também apresentou significância com a idade por ocasião da quimioterapia ( $p=0,04$ ). *Tabela 4.7. (Fig. 4.9 a 4.11)*

**Tabela 4.7 - Parâmetros Ecocardiográficos de acordo com a idade do paciente por ocasião do tratamento quimioterápico.**

|                               | Idade por ocasião da QT<br>< 5 anos (n=35) |               | Idade por ocasião da QT<br>≥ 5 anos (n=37) |               | p     |
|-------------------------------|--|---------------|--|---------------|-------|
|                               | M ± DP                                     | Variação      | M ± DP                                     | Variação      |       |
| <b>FE</b>                     | 0,75 ± 0,06                                | 0,615 - 0,857 | 0,75 ± 0,06                                | 0,606 - 0,875 | NS    |
| <b>Pps (cm)</b>               | 6,82 ± 1,2                                 | 4,55 - 8,8    | 7,65 ± 1,5                                 | 4,76 - 10,8   | 0,013 |
| <b>ΔPp%</b>                   | 45,64 ± 10                                 | 16,4 - 60     | 49,3 ± 7,6                                 | 31,7 - 66,3   | 0,046 |
| <b>Vm esp corr (circ/s)</b>   | 2,54 ± 1,11                                | 0,18 - 4,93   | 2,7 ± 0,82                                 | 1 - 4,5       | NS    |
| <b>ECP (g/cm<sup>2</sup>)</b> | 155,6 ± 40,5                               | 76,5 - 272,6  | 133,7 ± 30                                 | 69,1 - 200    | NS    |
| <b>ECP/VEC corr</b>           | 162,9 ± 41,9                               | 102 - 270     | 154 ± 43,9                                 | 61,8 - 243,5  | NS    |

*Dados corrigidos pela superfície corpórea (análise de covariância)*

*NS - estatisticamente não significativo*

*M - Média; DP - Desvio Padrão; FE - Fração de Ejeção; Pps - Diâmetro Sistólico da Parede Posterior; ΔPp% - Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior; Vm esp corr - Velocidade Média de Espessamento corrigida para Frequência cardíaca; ECP - Estresse Circunferencial de Parede; ECP/VEC corr - Estresse de Parede relacionado com Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca.*

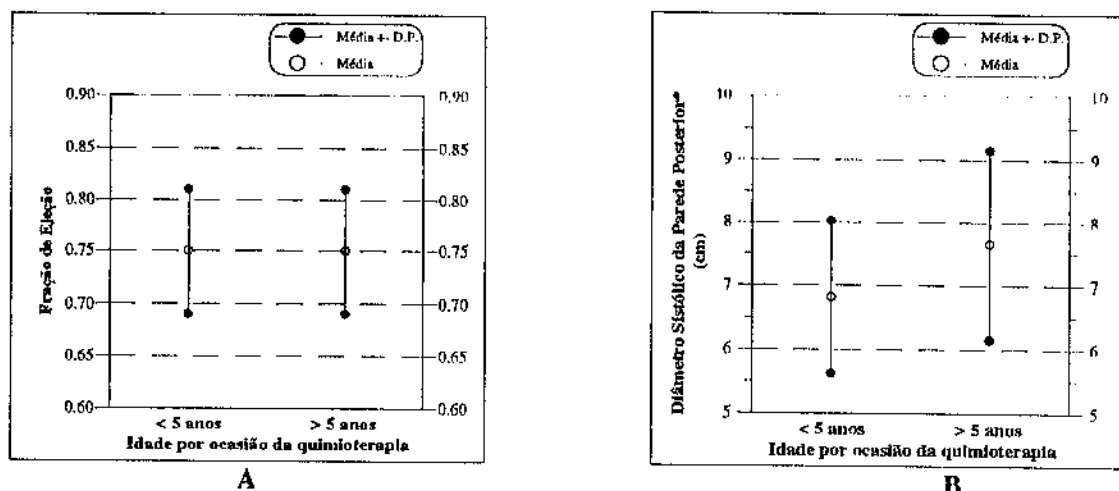


Fig. 4.9 - Média e desvio padrão de: (A) fração de ejeção ( $p=NS$ ); e (B) diâmetro sistólico da parede posterior do ventrículo esquerdo ( $p=0,013$ ), em relação à idade por ocasião da terapia quimioterápica com antraciclinas.

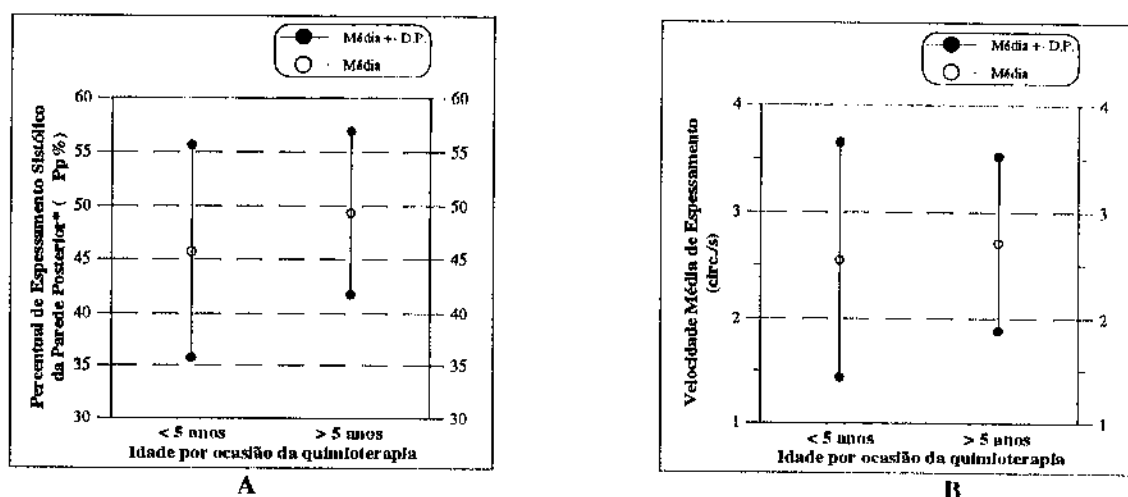


Fig. 4.10 - Média e desvio padrão de: (A) percentual de espessamento sistólico da parede posterior ( $p=0,046$ ); e (B) velocidade média de espessamento ( $p=NS$ ), em relação à idade por ocasião da terapia quimioterápica.

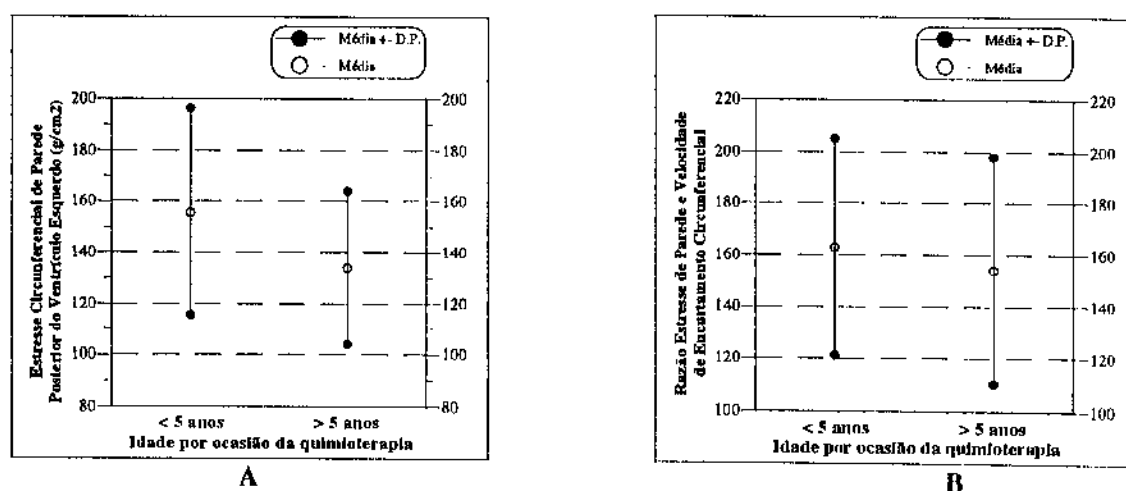


Fig. 4.11 - Média e desvio padrão de: (A) estresse circunferencial de parede posterior ( $p=NS$ ); e (B) relação estresse sistólico e velocidade ( $p=NS$ ), de acordo com a idade por ocasião da terapia.

Os dados relativos ao subgrupo de idade inferior a três anos apresentaram comportamento semelhante às aquelas com idade inferior a cinco anos.

#### 4.3.2.2 - INTERVALO DE TEMPO PÓS-QUIMIOTERAPIA

A *Tabela 4.8* mostra as médias e as variações do intervalo de tempo, que foram utilizadas para correlação com os parâmetros ecocardiográficos estudados.

**Tabela 4.8 - Dados descritivos do intervalo de tempo pós-quimioterapia.**

| $\Delta T$ pós quimioterapia | MÉDIA $\pm$ DP  | VARIAÇÃO  | n  |
|------------------------------|-----------------|-----------|----|
| < 5 anos                     | 2,79 $\pm$ 0,97 | 0,9 - 4,6 | 35 |
| $\geq$ 5 anos                | 7,40 $\pm$ 2,54 | 5,0 - 15  | 37 |

$\Delta T$  - intervalo de tempo entre o período pós quimioterapia e a data de admissão no estudo;  
DP - desvio padrão

O seguimento evolutivo após término da terapêutica quimioterápica mais prolongado (7,4  $\pm$  2,54 anos) não apresentou diferença de valor estatístico em relação às diversas análises de função ventricular esquerda estudada através da Eco-Dopplercardiografia quando relacionado com intervalo de tempo pós-terapia mais curto.

A *Tabela 4.9* mostra o comportamento descritivo das variáveis estudadas relacionadas ao seguimento destes indivíduos.

**Tabela 4.9 - Parâmetros Ecocardiográficos de acordo com intervalo de tempo pós-quimioterapia.**

|                               | Tempo pós-Quimioterapia<br>< 5 anos (n=35) |               | Tempo pós-Quimioterapia<br>≥ 5 anos (n=37) |               | p  |
|-------------------------------|--|---------------|--|---------------|----|
|                               | M ± DP                                     | Variação      | M ± DP                                     | Variação      |    |
| <b>FE</b>                     | 0,76 ± 0,05                                | 0,615 - 0,842 | 0,74 ± 0,06                                | 0,606 - 0,875 | NS |
| <b>Pps (cm)</b>               | 7,24 ± 1,3                                 | 5,1 - 10,2    | 7,25 ± 1,5                                 | 4,6 - 10,8    | NS |
| <b>ΔPp%</b>                   | 46,4 ± 10                                  | 16,4 - 64,2   | 48,6 ± 8,2                                 | 30,2 - 66,3   | NS |
| <b>Vm esp corr (circ/s)</b>   | 2,53 ± 1,1                                 | 0,18 - 4,9    | 2,7 ± 0,8                                  | 1,27 - 4,5    | NS |
| <b>ECP (g/cm<sup>2</sup>)</b> | 144 ± 32                                   | 69,1 - 231,3  | 144,6 ± 41,5                               | 76,5 - 273    | NS |
| <b>ECP/VEC corr</b>           | 158,6 ± 40                                 | 88 - 243,5    | 158,3 ± 45,9                               | 61,8 - 270    | NS |

*Dados corrigidos pela superfície corpórea (análise de covariância)*

*NS - estatisticamente não significativo*

*M - Média; DP - Desvio Padrão; FE - Fração de Ejeção; Pps - Diâmetro Sistólico da Parede Posterior; ΔPp% - Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior; Vm esp corr - Velocidade Média de Espessamento corrigida para Frequência cardíaca; ECP - Estresse Circunferencial de Parede; ECP/VEC corr - Estresse de Parede relacionado com Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca.*



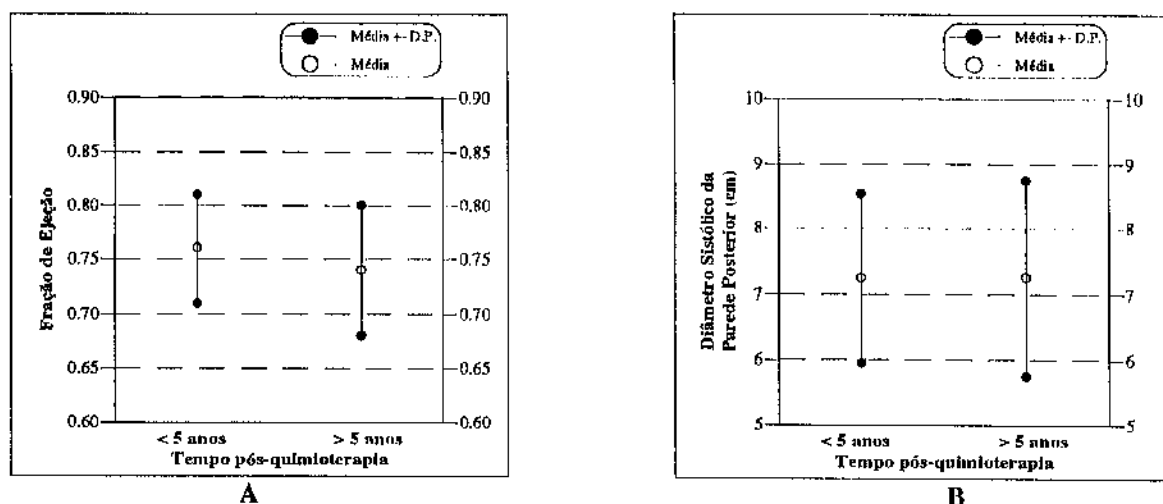


Fig. 4.12 - Média e desvio padrão de: (A) fração de ejeção ( $p=NS$ ); e (B) diâmetro sistólico da parede posterior do ventrículo esquerdo ( $p=NS$ ), em relação ao intervalo de tempo pós-quimioterápica com antraciclina.

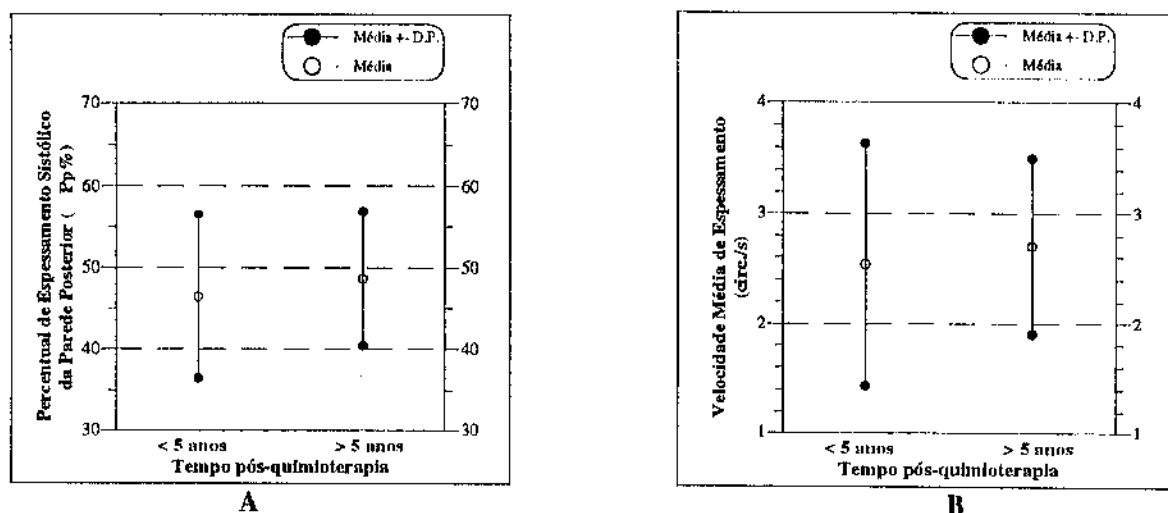


Fig. 4.13 - Média e desvio padrão de: (A) percentual de espessamento sistólico da parede posterior ( $p=NS$ ); e (B) velocidade média de espessamento ( $p=NS$ ), em relação ao intervalo de tempo pós-QT.

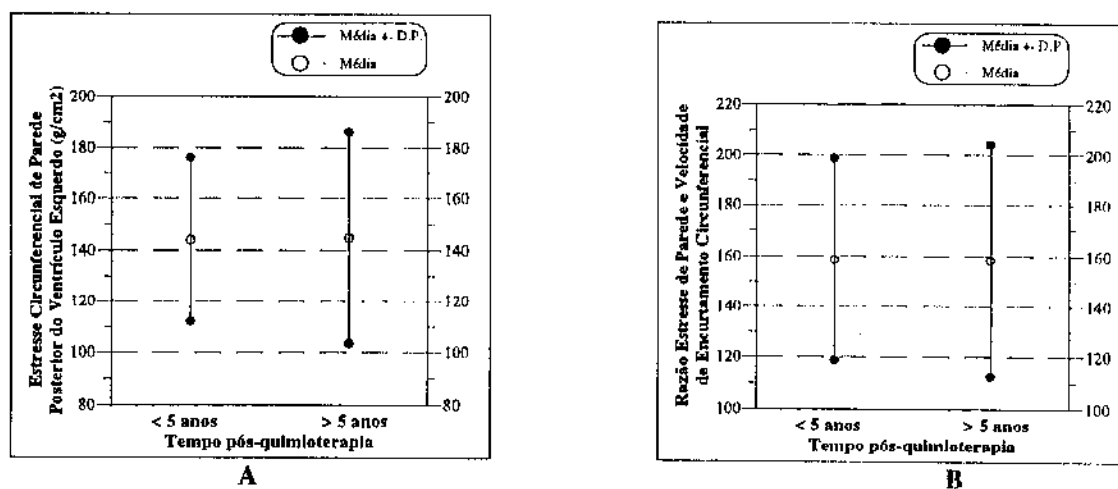


Fig. 4.14 - Média e desvio padrão de (A) estresse circunferencial de parede posterior ( $p=NS$ ); e (B) relação estresse sistólico e velocidade encurtamento ( $p=NS$ ), de acordo com o intervalo de tempo pós-terapia.

### 4.3.2.3 - DOSE TOTAL CUMULATIVA UTILIZADA

A distribuição dos grupos estudados relacionados a dose cumulativa utilizada encontra-se na *Tabela 4.10*.

**Tabela 4.10 - Distribuição dos grupos de pacientes de acordo com a dose total cumulativa utilizada.**

| Dose Total Cumulativa Utilizada (mg/m <sup>2</sup> de SC) | MÉDIA ± DP     | VARIAÇÃO  | n  |
|---|----------------|-----------|----|
| < 180   | 123 ± 12,77    | 100 - 180 | 36 |
| ≥ 180   | 272,83 ± 85,06 | 200 - 530 | 36 |

*DP - Desvio Padrão.*

A maior dose total cumulativa utilizada de antraciclina quando relacionada com os parâmetros ecocardiográficos estudados apresentou associação significativa ( $p=0,03$ ) com o Estresse Sistólico da Parede Posterior Ventricular Esquerda relacionado a Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca (ECP/VEC). Não foram observadas outras correlações de valor estatístico com outros parâmetros Eco-Dopplercardiográficos avaliados. *Tabela 4.11.*

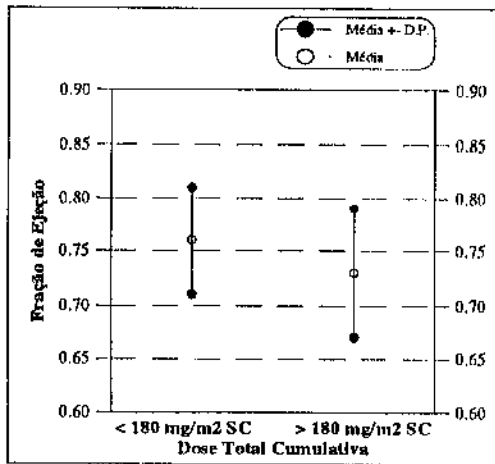
**Tabela 4.11 - Parâmetros Ecocardiográficos de acordo com a dose total cumulativa utilizada de antraciclinas.**

|                               | Dose total cumulativa < 180 mg/m <sup>2</sup> de SC (n=36) |                | Dose total cumulativa ≥ 180 mg/m <sup>2</sup> de SC (n=36) |                | p     |
|-------------------------------|--|----------------|--|----------------|-------|
|                               | M ± DP   | Variação       | M ± DP   | Variação       |       |
| <b>FE</b>                     | 0,76 ± 0,05  | 0,657 - 0,875  | 0,73 ± 0,06  | 0,606 - 0,875  | NS    |
| <b>Pps (cm)</b>               | 7,32 ± 1,33  | 5,08 - 9,84    | 7,17 ± 1,49  | 4,55 - 10,76   | NS    |
| <b>ΔPp%</b>                   | 45,22 ± 9,12   | 16,37 - 59,50  | 49,85 ± 8,68   | 30,20 - 66,25  | NS    |
| <b>Vm esp corr (circ/s)</b>   | 2,46 ± 1,06  | 0,18 - 4,59    | 2,81 ± 0,86  | 1,27 - 4,93    | NS    |
| <b>ECP (g/cm<sup>2</sup>)</b> | 140,65 ± 33,95   | 76,50 - 231,33 | 147,96 ± 40,15   | 69,06 - 272,62 | NS    |
| <b>ECP/VEC corr</b>           | 149,94 ± 40,28   | 61,75 - 243,49 | 166,97 ± 44,23   | 85,42 - 270,13 | 0,026 |

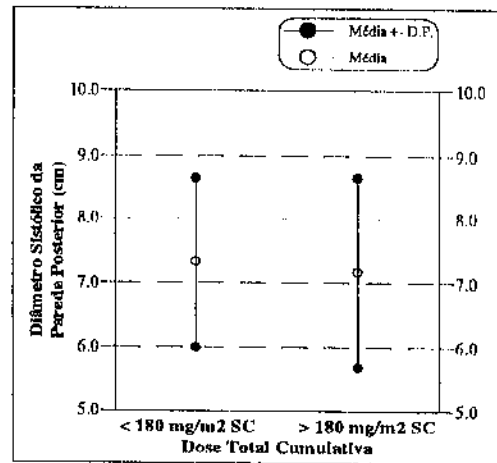
*Dados corrigidos pela superfície corpórea (análise de covariância)*

*NS - estatisticamente não significativo*

*M - Média; DP - Desvio Padrão; FE - Fração de Ejeção; Pps - Diâmetro Sistólico da Parede Posterior; ΔPp% - Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior; Vm esp corr - Velocidade Média de Espessamento corrigida para Frequência cardíaca; ECP - Estresse Circunferencial de Parede; ECP/VEC corr - Estresse de Parede relacionado com Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca.*

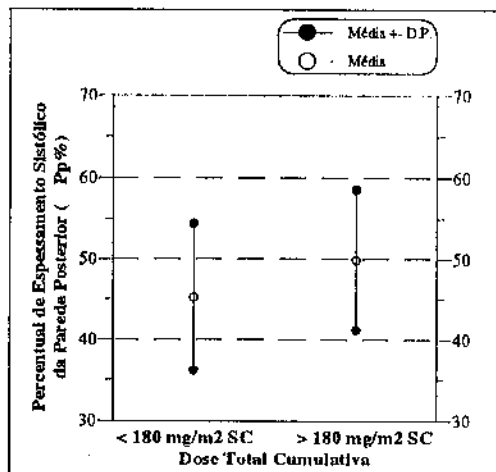


A

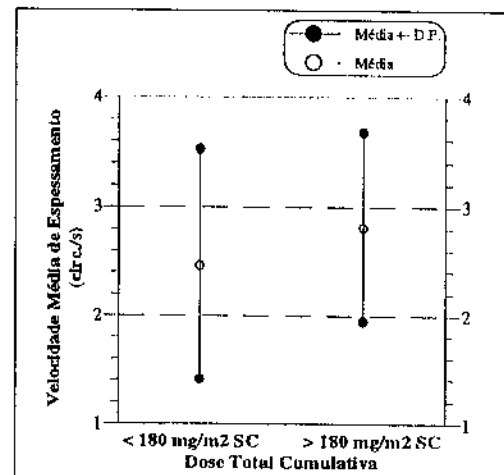


B

Fig. 4.15 - Média e desvio padrão de (A) fração de ejeção ( $p=NS$ ); e (B) diâmetro sistólico da parede posterior do ventrículo esquerdo ( $p=NS$ ), em relação a dose cumulativa de antraciclina utilizada.

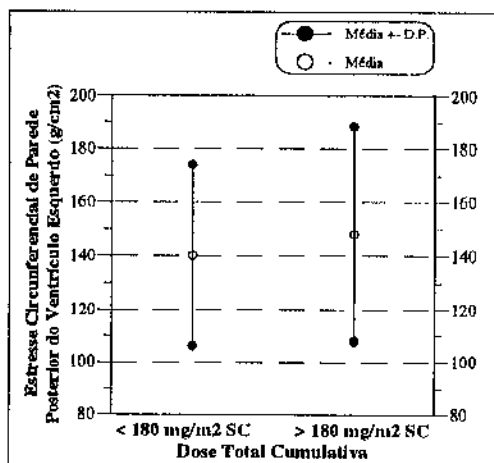


A

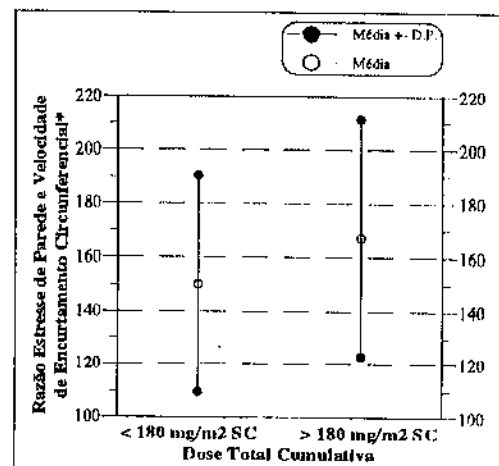


B

Fig. 4.16 - Média e desvio padrão de: (A) percentual de espessamento sistólico da parede posterior ( $p=NS$ ); e (B) velocidade média de espessamento ( $p=NS$ ), em relação a dose total cumulativa de antraciclina utilizada.



A



B

Fig. 4.17 - Média e desvio padrão de: (A) estresse circunferencial de parede posterior ( $p=NS$ ); e (B) relação estresse sistólico e velocidade encurtamento ( $p=0,026$ ), de acordo com a dose cumulativa de antraciclina.

## 5 - COMENTÁRIOS E DISCUSSÃO

O interesse em analisar a condição cardiológica dos pacientes na fase tardia pós-tratamento quimioterápico com antraciclina decorreu da observação de que a maioria dos estudos científicos analisa as consequências cardíacas do uso destas drogas, principalmente na fase aguda (durante sua administração e no período precoce após seu uso). A importância do estudo da condição cardiológica dos sobreviventes de câncer na infância tratados com antraciclina na fase tardia, surgiu das recentes constatações de uma maior incidência de alterações da função cardíaca destes indivíduos, podendo a descompensação cardíaca e morte ocorrer vários anos após a terapia.

Devido ao fato das antraciclina possuírem efeitos cardíacos similares, não consideramos, a exemplo de outros estudos, diferenças entre a daunorubicina e a doxorubicina. Goebel e Kaplan<sup>4</sup> em recente revisão à literatura, relataram que o uso associado de determinadas drogas quimioterápicas em altas doses pode elevar o potencial de risco de lesão cardíaca. Com relação aos esquemas poli-quimioterápicos utilizados em nossos pacientes, não se pode afastar totalmente a possibilidade de participação sinérgica de outros quimioterápicos, embora se tenha evitado o uso associado daqueles em dosagem de potencial agressão miocárdica..<sup>20,28,71</sup>

Nossos dados são concordantes com a revisão de Allen<sup>20</sup> onde não foram encontradas diferenças com relação ao sexo, raça ou tipo de tumor e o desempenho cardíaco.<sup>9</sup> Na nossa casuística, a Leucemia Linfocítica Aguda foi a neoplasia predominante (62,5%).

Pelo fato de estarmos avaliando uma amostra com diferentes faixas etárias, optamos pela análise de covariância onde a superfície corpórea foi tomada como covariável aplicada a todas as medidas ecocardiográficas. A frequência cardíaca foi também utilizada como covariável para aquelas medidas que sofram alterações relacionadas ao tempo.

A avaliação dos dados laboratoriais recentes em alguns indivíduos do grupo de estudo, revelou que o padrão hematológico atual não se constituiu em fator de interferência com relação aos parâmetros avaliados. Esta amostragem teve a finalidade de analisar a contribuição dos níveis hematológicos sobre os parâmetros de avaliação da função ventricular esquerda.

Nenhum paciente apresentou evidências de alterações cardíacas do ponto de vista clínico. Esta ausência de manifestação clínica tem sido descrita em outros estudos. Porém dados evolutivos têm constatado que a ausência de sintomas clínicos não implica em prognóstico favorável, e, tal situação, pode ser o resultado do estilo de vida adotado por alguns pacientes. Deste modo, impõe-se o seguimento do estado funcional cardíaco destes indivíduos por tempo indeterminado pela possibilidade do desenvolvimento de insuficiência cardíaca tardia em período de tempo ainda não previsível. 1,2,4,6,9,21,24,25,26,27,28,29,30,31,35,67,68,75,97,98,108,109,110,113

A análise geral dos parâmetros Eco-Dopplercardiográficos comparando os grupos controle e grupo estudo, ajustados para a superfície corpórea e frequência cardíaca, demonstrou diferenças significativas em relação ao Estresse Sistólico Circunferencial de Parede do VE, Fração de Ejeção, Percentual de Espessamento Sistólico da Parede Posterior, relação ECP/VEC e  $V_m$  esp.

Tais parâmetros, apesar de atualmente se encontrarem dentro da faixa de normalidade e, conseqüentemente, não evidenciarem o estabelecimento de

manifestações clínicas de disfunção cardíaca, revelam tratar-se de grupo populacional de comportamento especial em relação ao coração, devendo ser melhor avaliado e acompanhado com cautela.

Estas possibilidades têm sido observadas em outros trabalhos utilizando a Ecocardiografia em que foram evidenciadas alterações dos parâmetros funcionais, também chamados de alterações ecocardiográficas pré-clínicas, em que se observam diferenças significativas em relação ao grupo normal, sem o estabelecimento de disfunção miocárdica. O estudo clínico de Goorin e col<sup>6</sup> detectou desenvolvimento tardio de insuficiência cardíaca congestiva após seis a dez anos da interrupção da terapêutica oncológica. Estes autores consideraram que a detecção de alterações pré-clínicas (elevação do Estresse Circunferencial de Parede, e da relação Estresse/Velocidade de Encurtamento Circunferencial), sejam os fatores responsáveis pela importante redução do desempenho ventricular esquerdo e do desenvolvimento tardio de cardiopatia nestes pacientes.<sup>1,24,51,66,109</sup>

Tais observações estão de acordo com os trabalhos utilizando análise morfológica do dano miocárdico e sua correlação clínica. Segundo Bristow e col<sup>21,66</sup>, os efeitos tardios das antraciclínicas estão diretamente relacionados ao grau de destruição do miócito na fase aguda, e incluem desde a disfunção ventricular subclínica até a insuficiência cardíaca evidente. Estes autores observaram o perfil morfológico da lesão através da biópsia endomiocárdica, e demonstraram que na quase totalidade dos pacientes que receberam antraciclínicas foi revelado processo degenerativo do miócito. Esta alteração morfológica, portanto, precederia no tempo a anormalidade funcional, a qual somente se expressaria quando o dano atingisse, progressivamente, grau elevado. Buja e col<sup>71</sup>, consideraram que os mecanismos responsáveis pelas alterações cardíacas crônicas estariam relacionados às alterações na síntese proteica que podem persistir por longo período de tempo e interferir no crescimento normal do músculo cardíaco e com o processo de hipertrofia. Haveria

incapacidade da célula muscular cardíaca em responder à demanda metabólica de contínuo estímulo para crescimento celular e hipertrofia. Em alguns pacientes, a interrelação destes fatores pode alcançar um ponto crítico onde ocorreria a disfunção cardíaca.

Isner e col<sup>31</sup> estudando material de necrópsia e sua correlação com as evidências clínicas de toxicidade cardíaca, de 64 indivíduos que utilizaram tratamento quimioterápico com antraciclinas, encontraram achados de severa cardiomiotoxicidade em alguns pacientes assintomáticos sem qualquer evidência de falência cardíaca clínica. Estes achados foram atribuídos como a base para o desenvolvimento da disfunção cardíaca latente nos sobreviventes tardios que utilizaram antraciclinas.<sup>81</sup>

Tais evidências revelam que as antraciclinas podem causar alterações miocárdicas a nível ultraestrutural, sem necessariamente alterar a função ventricular esquerda, mesmo em doses cumulativas relativamente baixas. Os achados de alterações subclínicas observados neste estudo e em outros trabalhos científicos, provavelmente indicam a presença dos efeitos lesivos ao tratamento quimioterápico.

Pisacane e col<sup>72</sup> estudaram quantitativamente, através da Eco-Dopplercardiografia, a contração regional das paredes do ventrículo esquerdo por ocasião do uso das antraciclinas (fase aguda do seguimento evolutivo) e encontraram alterações contráteis segmentares tanto em pacientes que utilizaram baixa dose como naqueles que receberam dose total cumulativa elevada. Segundo estes e outros autores, esta variabilidade individual ao efeito cardiotóxico poderia ser explicada pela diferente velocidade do processo regenerativo, de indivíduo para indivíduo, evidenciado sob o plano morfológico.<sup>66</sup>

Na avaliação da contratilidade segmentar do nosso grupo de pacientes, como na de Lipshultz e col<sup>1</sup>, utilizando-se da análise qualitativa ecocardiográfica, não foram



constatadas alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo. Apesar de termos utilizado metodologia diferente para o estudo da contração segmentar, as divergências destes resultados provavelmente devem ser atribuídas ao fato de estarmos utilizando uma população na fase tardia pós-terapia (fase crônica).<sup>47</sup>

A opção da determinação do volume ventricular através da Ecocardiografia Modo M foi considerada passível de ser realizada somente após a verificação da inexistência de alterações de contração segmentar nos casos estudados.

O índice Estresse Sistólico Circunferencial da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo relacionado à Velocidade de Encurtamento Circunferencial tem se mostrado útil no monitoramento da condição cardíaca durante a terapêutica quimioterápica ou durante avaliação seriada do acompanhamento tardio. Colan e col<sup>111</sup>, consideraram o Estresse Sistólico de Parede como diretamente relacionado à pós-carga. Tal parâmetro, quando dividido pela Velocidade de Encurtamento Circunferencial corrigida pela frequência cardíaca, revelou sensibilidade na avaliação do desempenho cardíaco. Vários estudos<sup>1,17,26,108</sup> concluíram se tratar de acurado índice de contratilidade sendo muito pouco influenciado pelas variações das condições de pré-carga.

Borow e col<sup>103</sup> estudando o estado contrátil do ventrículo esquerdo através da Ecocardiografia, em pacientes portadores de Talassemia Major, concluíram que a identificação da disfunção cardíaca pré-clínica pode ser determinada através da relação pressão sistólica final do ventrículo esquerdo e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo e propõem tal índice como parâmetro sensível de avaliação do estado contrátil cardíaco. Em outra publicação, utilizando metodologia semelhante, Borow e col<sup>104</sup> avaliaram o grau de encurtamento do ventrículo esquerdo em indivíduos normais, concluíram haver relação inversamente linear entre Estresse de Parede Ventricular Esquerdo e Percentual de Encurtamento Sistólico.

Em nosso material o grupo de estudo apresentou diferença significativa do Estresse Circunferencial Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo em relação ao grupo controle. Entre os pacientes participantes do grupo de estudo, foi observado significativa elevação do Estresse Circunferencial Sistólico da Parede Posterior nos pacientes que utilizaram dose maior de antraciclinas.

Este achado provavelmente deve ser secundário à desproporcional redução da espessura da parede ventricular esquerda, uma vez que apesar da elevação do Estresse de Parede Ventricular Esquerdo destes pacientes, não se constatou alterações da pressão arterial sistólica nem do diâmetro diastólico da cavidade ventricular esquerda.

Segundo Lipshultz e col <sup>1,24</sup> a avaliação dos efeitos tardios da doxorubicina através do exame Ecocardiográfico em crianças, revelou significativas alterações dos parâmetros analisados. Estes autores concluíram que a terapia oncológica com antraciclinas na infância, prejudica o desenvolvimento miocárdico e resulta em progressivo aumento da pós-carga ventricular esquerda (a qual foi relacionada à medida do Estresse Circunferencial Sistólico de Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo), devido à desproporcional redução da espessura desta parede, algumas vezes acompanhada de redução da contratilidade (a qual foi relacionada ao índice Estresse Circunferencial Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo e a Velocidade de Encurtamento Circunferencial). Sugerem ainda que, possivelmente, tais observações sejam secundárias à perda do número crítico de miócitos durante a terapia com antraciclinas na infância, insuficientes para gerar massa miocárdica adulta, a despeito do marcante aumento do tamanho (hipertrofia) das células miocárdicas remanescentes. Este processo pode ocorrer sem que haja qualquer manifestação clínica e pode resultar, após vários anos, em importante miocardiopatia clínica.

No nosso material obtivemos resultados semelhantes em relação as alterações do Estresse Circunferencial Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo e da

relação Estresse de Parede e Velocidade de Encurtamento Circunferencial. Consideramos as especulações sugeridas por aqueles autores apenas como uma das possibilidades para justificar tais achados naquelas crianças que utilizaram o tratamento quimioterápico com antraciclina em fase precoce de sua existência, porém não justifica o encontro destas alterações em indivíduos que se submeteram a terapia em idade mais avançada. O esclarecimento da ocorrência de insuficiência cardíaca tardia em indivíduos previamente assintomáticos, ainda carece de ser resolvido.

Embora Ulmer <sup>23</sup> tenha encontrado correlação entre os intervalos de tempo sistólicos do VE na detecção de lesão cardíaca na fase precoce da terapêutica, Hutchinson e col <sup>60</sup> consideraram de valor limitado as correlações de intervalos de tempos sistólicos na predição de insuficiência contrátil. Em nosso material avaliamos os intervalos de tempos TE e TRIV e não foram observadas variações significativas entre os grupos estudados.

Quinones e col <sup>64</sup> examinaram a velocidade média de espessamento da parede posterior do ventrículo esquerdo como índice de avaliação do desempenho ventricular esquerdo na ausência de acinergia através da Ecocardiografia, e consideraram tal parâmetro um método racional e prático da análise da função cardíaca em indivíduos sem alterações cinéticas de parede ventricular. Encontramos diferença significativa deste parâmetro entre os grupos estudo e controle, nos quais não foram observadas alterações de contratilidade segmentar.

Apesar de não ser objetivo deste trabalho a análise da função ventricular direita, sua avaliação tem acrescentado dados relativos às repercussões de modo isolado ou associado às alterações do ventrículo esquerdo. Dreyer e col <sup>58</sup> utilizando Medicina Nuclear (Tantalum-178), encontraram alterações cardíacas isoladas ou associadas ao ventrículo direito em indivíduos tratados com antraciclina. Estudos envolvendo

população maior necessitam ser realizados no sentido da obtenção de maiores informações acerca da condição cardíaca global.

A avaliação qualitativa da movimentação de parede, espessura e desempenho ventricular direito foi normal no nosso grupo de pacientes.

Está bem definido na literatura a associação entre os achados de alterações cardíacas ecocardiográficas com os fatores de risco que potencializam o dano miocárdico secundário à terapêutica com antraciclina. 1,2,7,11,20,21,30,33,54,82,92,112

Avaliamos a contribuição de alguns destes fatores de risco relacionando-os com parâmetros Ecocardiográficos avaliados, objetivando verificar a associação com achados de alterações cardíacas.

A idade por ocasião do tratamento quimioterápico de crianças que utilizaram terapêutica com antraciclina em fase mais precoce de suas vidas (menores que cinco anos de idade - média de  $2,72 \pm 0,93$  anos) associou-se estatisticamente com o encontro de redução da Espessura Sistólica da Parede Posterior, da mesma forma que apresentaram o Percentual de Espessamento Sistólico mais reduzido. A avaliação do subgrupo com idade inferior a três anos de idade, não alterou os achados em relação ao grupo com idade inferior a cinco anos provavelmente por se tratar de população com idade média ( $2,03 \pm 0,6$  anos) muito semelhante.

Embora estejamos estudando um grupo de indivíduos que utilizaram dose total cumulativa de antraciclina relativamente baixa (média  $196 \pm 96$  mg/m<sup>2</sup> de SC), sua participação como fator de risco para dano cardíaco, teve associação significativa nos pacientes que utilizaram doses maiores que 180 mg/m<sup>2</sup> de SC (média  $272 \pm 85$ ) com a relação ao índice de contratilidade (ECP/VEC). Estes resultados estão de acordo com vários trabalhos científicos que têm evidenciado alterações ecocardiográficas, sub-

clínicas, de comprometimento miocárdico, mesmo quando se utilizam doses inferiores às limites terapêuticas máximas, empiricamente sugeridas por diversos autores ( $\leq 450$  mg/m<sup>2</sup> de SC).<sup>4,8,9,10,11,18,20,55,67,72,110</sup>

A análise da contribuição do intervalo de tempo evolutivo maior que cinco anos pós-terapia (média de  $7,21 \pm 2,1$  anos), não evidenciou associação de valor estatístico em relação aos parâmetros funcionais estudados. Provavelmente o nosso intervalo médio de tempo pós-terapia de  $5 \pm 3$  anos seja ainda um intervalo de tempo relativamente curto para instauração clínica de falência cardíaca, associado ao fato de estarmos avaliando uma população que se submeteu a baixas doses de antraciclina. Trabalhos utilizando intervalos de tempo mais prolongados (até 20 anos pós-quimioterapia) encontraram repercussões cardíacas clínicas somente manifestadas mais tardiamente (em torno de 10 anos após a terapêutica), com desencadeamento de insuficiência cardíaca e, eventualmente, morte súbita.<sup>1,2,6,28,51,57,68,108,109,110,113</sup>

Steinherz e col<sup>25,27,35,110</sup> encontraram elevada incidência de anormalidades cardíacas no seguimento tardio dos seus pacientes e correlacionaram o maior seguimento e a maior dose total cumulativa utilizada com a maior incidência de cardiopatia, mesmo naqueles indivíduos sem sintomas prévios de descompensação cardíaca. Concluíram que a função cardíaca destes pacientes pode deteriorar passados 13 anos do uso da droga. Na série destes autores foi detectado 38% de alterações cardíacas no acompanhamento médio de 10 anos.

Esta maior incidência de alterações cardíacas tornou-se evidente pela possibilidade de se avaliar prospectivamente maior número de pacientes sobreviventes a longo prazo tratados com antraciclínicas.

No nosso material evidenciamos associação significativa da maior dose cumulativa utilizada, e da menor idade por ocasião da quimioterapia com o Estresse

Circunferencial Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo e a relação Estresse Circunferencial Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo e Velocidade de Encurtamento Circunferencial.

Tais dados estão em desacordo com o estudo de Dresdale e col<sup>9</sup>, que encontraram evidências de alterações cardíacas em 61% dos caso de seus pacientes em fase precoce e tardia pós-terapia, e consideraram que estes achados se manterão estáveis ao longo do tempo. Porém este estudo analisa indivíduos na fase aguda da terapia oncológica, quando ainda estão envolvidos outros fatores para descompensação cardíaca secundários à doença de base, associados aos para-efeitos da terapia quimioterápica utilizada, e compara com indivíduos na fase crônica pós-terapia, além de utilizar população adulta sem conhecimento prévio da situação cardíaca basal destes pacientes anterior à terapia oncológica com antraciclínas. Como somente estudamos crianças (idade média  $5 \pm 3$  anos), através da avaliação clínica retrospectiva pré-tratamento oncológico, pôde-se assegurar com relativa fidelidade, sobre a normalidade cardíaca destas crianças antes da terapêutica oncológica.

Este estudo representa um corte estático no tempo e, portanto, não possui dados para inferir sobre a condição futura destes indivíduos.

Chama a atenção, entretanto, o fato de que, ao contrário do que usualmente ocorre com as miocardites *latu sensu*, as miocardiopatias secundárias ao uso destas drogas anti-neoplásicas, costumam reaparecer clinicamente após muitos anos de extinção, e às vezes com êxito fulminante. Esse comportamento, já tanto observado na literatura, não possui explicação plausível até o momento de execução do nosso trabalho.

A miocardiopatia secundária às antraciclínas provavelmente pode estar compensada em condições de repouso. Porém diante de situações de estresse, a

deterioração clínica pode se tornar evidente. Somente com o acompanhamento clínico evolutivo a longo prazo, poderemos obter maiores informações acerca da condição cardíaca e em situações tais como gravidez, exercício físico, trauma cirúrgico, anemia, infecção, terapia visando desenvolvimento físico, entre outros, evidenciar as consequências das alterações encontrados nos exames não invasivos atualmente disponíveis.<sup>1,6,16,80,81</sup>

Do exposto, podemos inferir que cuidadosa consideração deve ser tomada quanto aos riscos e benefícios do tratamento oncológico quimioterápico com as antraciclinas.

Riguroso acompanhamento através de métodos complementares (Ecodopplercardiografia, Angiografia Radioisotópica, Biópsia Endomiocárdica) faz-se necessário, na tentativa de não se avançar além da capacidade de resposta individual, alterando o esquema de administração da droga, utilizando quando possível, droga alternativa com semelhante eficácia, porém sem os efeitos cardiotoxicos, associando drogas tidas como cardioprotetoras (um vasto campo de investigação).<sup>20,29,53,54,78,84,86,89</sup>

Atualmente, após uma combinação de elementos tomados da literatura, tem-se sugerido esquemas alternativos (porém não totalmente inflexíveis), que sirvam de guia ao médico, com a finalidade estratégica de se evitar a toxicidade cardíaca, sem contudo superar o efeito sobre o tumor<sup>52</sup>. Porém, as evidências têm revelado a agressividade a longo prazo mesmo nos indivíduos que fizeram uso de doses relativamente baixas ou mesmo naqueles sem evidências de lesão cardíaca ao seguimento clínico a médio prazo.

Enquanto uma proposta terapêutica alternativa mais eficaz para as neoplasias não se apresenta, faz-se necessário o acompanhamento e orientação da população

usuária da droga, para que além da monitorização ambulatorial, medidas comportamentais sejam adotadas, como por exemplo: manutenção do peso em limites ideais; afastamento de atividades que necessitem maior esforço físico; "desaconselhar" gravidez naquelas onde já se observem sinais pré-clínicos de deterioração da função cardíaca; proscricção de terapia que vise o desenvolvimento somático da criança; enfim, evitar todos os fatores que aumentem a demanda da função de bomba do coração.<sup>76</sup>

O reconhecimento de tais limitações nos estimula a avançar em investigações, de maneira possamos aumentar a precocidade das informações através do seguimento evolutivo destes pacientes, utilizando índices esforço-dependente, avaliando alterações contrácteis carga-dependente (estresse físico ou farmacológico), tomando como base a observação da reserva funcional cardíaca, com a finalidade de obter dados acerca das variabilidades individuais incrementando a sensibilidade no reconhecimento da capacidade individual de tolerância às antraciclínas.<sup>17,50,85,113</sup>

Tal desafio, longe de significar empecilho, estimula-nos a continuar nesta linha de investigação, acrescentando experiência e informação a esta problemática, que tanto tem avançado e conquistado resultados positivos no complicado, porém não impossível, tratamento oncológico definitivo:

*a efetiva cura do câncer infantil.*



## 6- CONCLUSÕES

Do estudo clínico e Ecocardiográfico dos sobreviventes de neoplasia na infância fora de terapia, podemos concluir:

- 1) Houve diferença significativa dos parâmetros Eco-Dopplercardiográficos (FE, ECP,  $\Delta Pp\%$ , ECP/VEC) em relação ao grupo tratado com antraciclina e o grupo controle normal.
- 2) Houve associação significativa entre a idade mais precoce por ocasião da quimioterapia ( $2,79 \pm 0,97$  anos) com menor espessamento sistólico da parede posterior, o que tem sido atribuído à precocidade de agressão ao miócito e consequente desproporção somática desta parede.
- 3) Houve associação significativa entre a maior dose total cumulativa ( $272,83 \pm 85,1$  mg/m<sup>2</sup> de SC) com o índice de contratilidade (ECP/VEC), sugerindo uma relação entre a dose e a alteração de função cardíaca em período indeterminado.
- 4) Não se constatou alterações clínicas na amostra estudada
- 5) O intervalo de tempo evolutivo pós-terapia ( $5 \pm 3$  anos) não se relacionou estatisticamente com os parâmetros avaliados.

## 7- RESUMO

Sobreviventes de câncer na infância que utilizaram terapêutica com antraciclínas possuem maior incidência de anormalidade da função cardíaca. A descompensação e morte pode ocorrer vários anos após o término da quimioterapia. Tais pacientes necessitam de avaliação periódica da função cardíaca.

Utilizando-se o estudo clínico e Eco-Dopplercardiográfico, avaliamos a repercussão cardíaca tardia do uso de antraciclínas em 72 indivíduos (idade média de  $12 \pm 5$  anos) tratados de neoplasia na infância (Grupo Estudo), com intervalo de tempo entre o término da terapia oncológica e a avaliação ecocardiográfica de  $5 \pm 3$  anos.

Foram realizadas correlações com um grupo de 75 indivíduos normais (idade média de  $10 \pm 6$  anos - Grupo Controle) e com a presença de alguns fatores de risco que possam potencilizar o dano miocárdico tais como: idade por ocasião da terapia menor que 5 anos (média  $2,8 \pm 1$  anos); intervalo de tempo pós-quimioterapia e o estudo Ecocardiográfico maior que 5 anos (média  $7,4 \pm 2,5$  anos); dose total cumulativa utilizada maior que  $180 \text{ mg/m}^2$  de SC (média  $273 \pm 85 \text{ mg/m}^2$  de SC).

Apesar de não se ter observado alterações cardíacas clínicas na população estudada, evidenciou-se diferenças significativas entre o Grupo Estudo e o Grupo Controle na análise de alguns parâmetros Ecocardiográficos como:

- Fração de Ejeção ( $p=0,01$ );
- Estresse Sistólico da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo (ECP) ( $p=0,001$ );
- Percentual de Espessamento da Parede Posterior ( $\Delta Pp\%$ ) ( $p=0,001$ );
- relação ECP e Velocidade de Encurtamento Circunferencial (ECP/VEC) ( $p=0,0001$ ).

A associação entre alguns fatores que potencializam o risco de agressividade miocárdica com parâmetros Ecocardiográficos foram considerados significativas:

- a idade por ocasião da terapia apresentou associação significativa com o  $\Delta Pp\%$  ( $p=0,05$ );
- a dose total cumulativa com a relação ECP/VEC ( $p=0,026$ ).

O intervalo de tempo pós-quimioterapia e o estudo Ecocardiográfico não se constituiu de fator de interferência em relação aos parâmetros avaliados.

Os dados revelam a particularidade deste grupo quanto aos parâmetros Eco-Dopplercardiográficos de estresse sistólico de parede posterior e índice de contratilidade, principalmente quando associados a maior dose cumulativa utilizada e a idade mais precoce ao se submeter ao tratamento quimioterápico.

## 8 - ABSTRACT

Survivors of childhood cancer who received anthracycline have higher incidence of abnormal cardiac function. Cardiac decompensation and death can appear many years after completion of the chemotherapy. These survivors require periodic evaluation of cardiac function.

Our study consisted of a clinical and echocardiographic evaluation. The purpose was to evaluate the late cardiac effect on 72 subjects ( $12 \pm 5$  years old). This study group was treated for childhood cancer with regime containing anthracyclines, and the average interval between the end of the treatment and the cardiac evaluation was  $5 \pm 3$  years.

For correlations, a normal control group consisting of 75 normal subjects ( $10 \pm 6$  years old) was selected. Some potential risk factors to cardiotoxicity such as: an age of less than five years at the time of treatment ( $2.8 \pm 1$  years old); a time between the completion of the anthracycline therapy and the echocardiographic study more of than 5 years ( $7.4 \pm 2.5$ ); a cumulative dose of anthracycline higher than 180 mg per square meter of body-surface area ( $273 \pm 85$  mg/m<sup>2</sup> BSA), were investigated.

Even though we couldn't identify clinical abnormalities, significant differences in some Echocardiographic parameters between the Study Group and Control Group were observed:

- Ejection Fraction ( $p=0.01$ );
- Left Ventricular End-Systolic Wall Stress (WS) ( $p=0.001$ );
- Fractional Posterior-Wall Thickness ( $\Delta WP\%$ ) ( $p=0.001$ );
- relation between WS and Velocity of Shortening (WS/VS) ( $p=0.0001$ ).

The relation between some potential risk factors of cardiotoxicity and Echocardiographic parameters were analysed:

- an age of less than five years at the time of treatment was significantly correlated with PWT% ( $p=0,05$ );
- a higher cumulative dose of anthracycline was significantly correlated with the WS/VS ( $p=0,026$ ).

A longer time between the completion of the anthracycline therapy and the echocardiographic study was not a risk factor for cardiac lesion in our study.

These facts reveal a special population with significant alteration of Systolic Wall Stress and contractility (measured as the stress-velocity index) specially when associated with an early age and a higher cumulative dose of anthracycline.

## 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Lipshultz, S E; Colan, S. D.; Gelber, R. D.; Perez Atayde, A. R.; Sallan, S.E.; Sanders, S.P. Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N. Engl. J. Med*, 1991;324 (12):808-15.
- 2) Perry, M C. Toxicity: Ten Years Later. *Toxicity of Chemoterapy. Semin. Oncol.* 1992;19 (5):453-57.
- 3) Herman, E H; Masek, M. Pathophysiology of Anthracycline Cardiomyopathy. *In: Second International Conference on Long-term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer.* 1992, Buffalo New York(abs).
- 4) Goebel, M; Kaplan, E. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity- A Review, *Onkologie*,1992; 15(3):198-204.
- 5) Olson, R D; Mushlin, P S. Doxorubicin Cardiotoxicity: Analysis of Prevailing Hypotheses. *FASEB J.* 1990;4(13): 3076-86.
- 6) Goorin, A M; Chauvenet, A R; Perez-Atayde, A. R.; Cruz, J.; Mckone, R.; Lipshultz, S Initial Congestive Heart Failure, Six to Ten Years after Doxorubicin Chemotherapy for Childhood Cancer *J. Pediatr*,1990;16(1):144-7.
- 7) Legha, S S; Benjamin, R. S.; Mackay, B.; Ewer, M.; Wallace, S., Valdieso, M.; Rasmussen, S. L.; Blumeschein, G. R.; Freireich, E. J. Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Intravenous Infusion, *Ann. Intern. Med.*, 1982;96(2):133-9.
- 8) Henderson, C; Frei E. Adriamycin and Heart, *N. Engl J. Med*, 1979;300(6):310-12.Editorial.
- 9) Dresdale, A, Bonow R. O.; Wesley, R.; Palmeri, S. T.; Barr, L., Mathison, D.; D'Angelo, T.; Rosenberg, S. Prospective Evaluation of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy Resulting from Postsurgical Adjuvant Treatment of Patients with Soft Tissue sarcomas. *Cancer* , 1983;52:51-60.

- 10) Doroshow J H. Doxorubicin- Induced Cardiac Toxicity. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324 (12):843- 5.
- 11) Manrique, N S; Perez, J. V.; Escapa, P. B.; Subias, J. E.; Ferrer, J. C.; Moraga, Llop F. A.; e Codina, S. T. Factores Coadyuvantes de la Toxicidad Cardiaca por Antraciclínicos *Ann. Esp. Pediatr.*, 1990;32 (1):11-14.
- 12) Hitchcock-Bryan, S.; Gelber, R.; Cassady, R.; Saallan, S.. The Impact of Induction on Long-Term Failure-Free Survival in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1986, 14;211-15.
- 13) Dubois and Dubois, *In: DeVita Jr., Helman V. T., Rosenberg S., Steven A. Cancer: Principles and Practice of Oncology.* J. B. Lippincott Co, Philadelphia, Pennsylvania, 1982.
- 14) Nishimura, R A; Housmans, P. R.; Hatle, L. K.; e Tajik, A. J. Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part I. Pathophysiologic Features. *Mayo Clinic Proc.* 1989;64:71-81. Subject Review
- 15) Nihimura, R A; Abel, M. D.; Hatle, L. K.; e Tajik, A. J.; Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clinic Proc.*, 1989;64:181-204. Subject Review.
- 16) Schawart, C L; Truesdell, S. C.; e Clark, E. B.; The Use of the Electrocardiogram in Screening Patients for Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *In: Second International Conference on Long-term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer.* Buffalo, 1992 (Abst).
- 17) Lipshultz, S. E.; e Colan, S. D. The Use of Echocardiography and Holter Monitoring in Assessment of Anthracycline-Treated Patients. *In: Second International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer.* Buffalo, 1992, (abst).
- 18) Gerber, M A; Gilbert, E. M.; e Chung, K Y. Adriamycin Cardiotoxicity in a Child with Wilms Tumor. *J. Pediatr*, 1975;87(4):629-32.

- 19) Weiss, R B. Hypersensitivity Reactions. Toxicity of Chemotherapy, Semin. Oncol., 1992;19(5): 458-77.
- 20) Allen, A. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs, Toxicity of Chemotherapy, Semin. Oncol., 1992;19(5):529-42.
- 21) Bristow, M. R.; Billingham, M. E.; Manson, J. W.; e Daniels, J. R. Clinical Spectrum of Anthracycline Antibiotic Cardiotoxicity, Cancer Treat. Rep. 1978;62(6):873-9.
- 22) Gilladoga, A. C.; Tan, C. T.; Philips, F. S.; Sternberg, S. S.; Tang, C-K.; Wollner, N.; e Murphy, M. L.. Cardiac Status of Children Receiving Adriamycin over 459mg/m2 and Animal Studies, Proc Am Assoc Cancer Res, 1974;15:427.
- 23) Ulmer, E. H; Assessment of Cardiotoxicity to Adriamycin, J Pediatr, 1977;90:851.
- 24) Lipshultz, S. E.; Colan S. D.; Sanders, S. P.; Perez-Atayde, A.; Sallan, S. E. Late Myocardial Growth Impairment in Children Treated with Adriamycin. Am. J. Cardiol., 1989;64:416 (abst).
- 25) Steinherz, L J; Steihertz, P.; Tan, C. Cardiac Failure more than Six Years Post Anthracyclines, SIOP, 326.(abst).
- 26) Lipshultz, S. E.; Colan, S. D.; Sanders, S. P.; Sallan, S. E. Cardiac Mechanics after Growth Hormone Therapy in Pediatric Adriamycin Recipients. Pediatr Res., 1989;25:153a
- 27) Steinherz, L J; Steihertz, P. Cardiac Failure more than Six Years Post Anthracyclines, Am. J. Cardiol, 1988;62:505(abst).
- 28) Von Hoff, D. D.; Rosencweig M., Layard M., Slavik M., e Muggia F. M. Daunomycin-Induced Cardiotoxicity in Children and Adults. A Review of 110 cases, Am. J. Med. 1977;62:200- 8.
- 29) Pui, C H; Graaf, S. S. N.; Dow, L. W.; Rodman, J. H.; Evans, W. E.; Alpert, B. S. e Murphy, S. B. Phase I Clinical Trial of Orally Administered 4-



Demethoxydaunorubicin (Idarubicin) with Pharmacokinetic and in Vitro Drug Sensitivity Testing in Children with Refractory Leukemia. *Cancer Res.* 1988;48:5348-52.

30) Lefrak, E. A.; Pitha, J.; Rosenhein, S.; e Gottlieb, J. A. A Clinicopathologic Analysis of Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer*, 1973;32:302-14.

31) Isner, J. M.; Ferrans, V. J.; Chen, S. R.; Witking, B. G.; Virmani, R.; Gottdiener, J. S.; Beck, R.; e Roberts, W. C. Clinical and Morphologic Cardiac Findings after Anthracycline Chemotherapy. Analysis of 64 Patients Studied at Necropsy. *Am. J. Cardiol.*, 1983;51:1167-74.

32) Rinehart, J. J.; Lewis, R. P.; e Balcerzak, S. P. Adriamycin Cardiotoxicity in Man. *Ann. Inter. Med.*, 1974;81:475 - 8.

33) Bielack, S. S; Erttmann, R.; Winkler, K.; e Landbeck, G.; Doxorubicin: Effect of Different Schedules on Toxicity and Anti-Tumor Efficacy, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989;25:873-82.

34) Snider, A R; Gidding, S. S.; Rochini, A. P.; Rosenthal, A.; Dick II, MacDonald; Crowley D. C. Doppler Evaluation of Left Ventricular Diastolic Filling in Children with Systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1985;56:921-6.

35) Steinherz, L, Steinhertz, P. Delayed Cardiac Toxicity from Anthracycline Therapy. *Pediatrician*, 1991;18: 49-52.

36) Bloom, K R, Bini; R. M.; Williams, C. M.; Sonley, M. J.; Gribbin, M. A. Echocardiography in Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer*, 1978;41:1265-9.

37) Pearlman, A. S; Gardin, J. M.; Martin, R. P.; Parisi, A. F.; Popp, R. L.; Quinones, M. A.; Stevenson, G. J.; Guidelines for Optimal Physician Training in Echocardiography. Recommendations of American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography, *Am. J. Cardiol.*, 1987;60:158-63.

38) Henry W L; DeMaria, A.; Gramiak, R.; King, D. L.; Kisso, J. A.; Popp, R.; Sahn, D. J.; Schiller, N. B.; Tajik, A.; Teichholz, L. E.; Weyman, A. E.; Report of The

American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-Dimensional Echocardiography. The American Society of Echocardiography.

39) Sahn, D. J.; Baker, D. W., DeMaria A.; Gessert, J.; Goldberg, S. J.; Henry, W.; Martin, R.; Popp, R.; Silverman, N.; Snider, R.; Stevenson, G.; Recommendations for Terminology and Display For Doppler Echocardiography. The Doppler Standards and Nomenclature Committee American Society of Echocardiography, agosto 1984.

40) Henry, W. L.; Gardin, J. M.; Ware, J. H.; Ware, J. H. Echocardiographic Measurements in Normal Subjects from Infancy to Old Age. *Circulation*, 1980;62:1054-61.

41) Lesler, L. A.; Sodt, P. C.; Hutcheon, N.; Arcilla, R. A. M-mode Echocardiography in Normal Children and Adolescents: Some New Perspectives. *Pediatr Cardiol*, 1987;8:27-33.

42) Sahn, D. J.; Deely, W. J.; Hagan, A. D.; Friedman, W. F. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Performance in Normal Newborns. *Circulation*, 1974;49:232-6.

43) Gutgesell, H. P.; Paquet, M.; Duff, D. F.; McNamara, D. G. Evaluation of Left Ventricular Size and Function by Echocardiography. Results in Normal Children. *Circulation*, 1977;56:457- 62.

44) Levy, D.; Garrison, R. J.; Savage, D. D.; Kannel, W. B.; Castelli W. P.; Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J Med.*, 1990;322:1561- 6.

45) Meyer, R. A.; Stockert, J.; Kaplan, S. Echographic Determination of Left Ventricular Volumes in Pediatric Patients. *Circulation*, 1975;51:297-303.

46) Assmann, P. E.; Slager C; Dreysse S. T.; Van Der Borden, S.; Oomen J. A. Roelandt J. R.. Two-Dimensional Echocardiographic Analysis of the Dynamic Geometry of the Left Ventricle: The Basis for an Improved Model of Wall Motion, *J. Am. Soc. Echo.*, 1988;1:393-405.

- 47) Moynhan, P. F.; Parise A.; Feldman, C. L. Quantitative Detection of Regional Left Ventricular Contraction Abnormalities by Two-dimensional Echocardiography, *Circulation*, 1981;63:752-760.
- 48) Nogueira, E. A. Left Ventricular Dynamic Geometry, *J. Am. Soc. Echo.*,1989;2(5):372-4 editorial.
- 49) Steinberg, J. S.; Cohen, A. J.; Wassermann, A. G.; Cohen P.; Ross, A. M. Acute Arrhythmogenicity of Doxorubicin Administration. *Cancer*,1987;60:1213-81.
- 50) Palmeri, S. T.; Bonow, R. O.; Myers, C. E.; Seipp, C.; Jenkins J.; Green, M. V.; Bacharach, S. L.; Rosenberg, S. A. Prospective Evaluation of Doxorubicin Cardiotoxicity by Rest and Exercise Radionuclide Angiography, *Am J Cardiol*, 1986;58:607-13.
- 51) Hausdorf ,G. Late Effects of Anthracycline Therapy in Childhood: Evaluation and Current therapy. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 52) Jakacki, R; Barber, L. G.; Silber, J. Cardiac Function in Survivors of Childhood Cancer: Effects of Anthracyclines, Mediastinal and Spinal Irradiation. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 53) Berg, S. L.; Balis, F M.; Poplak, D. G.; McClure, L.; Horowitz, M. E.; The Use of Cardioprotectant Agents in Combination with Anthracycline Chemotherapy. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 54) Ewer, M; Benjamin, R. Cardiac Toxicity of Continuous Infusion Adriamycin. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992*
- 55) Bielack, S.; Geidel, S.; Garn, G. M.; Hausdorf, G.; Morf, G.; Morf, G.; Ertmann, R.; Winkler, K. Impaired Cardiac Function Late after Doxorubicin Therapy for Osteosarcoma. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*

- 56) Bellani, F. F.; Ballerini, E.; Biasi, S.; Piotti, P.; Lombardi, F.; Gandola, L. Cardiac Function Following Combined Modality Therapy in Childhood Hodgkin's Disease. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 57) Goorin A. M.; Lipshultz S. E.; Lipsitz, S.; Mone, S. M.; Santis, W. F.; Colan, S. D. Long-term Follow-up of Doxorubicin Effect on both Cure Rate and Cardiac Toxicity for Patients with Osteogenic Sarcoma. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 58) Dreyer, Z.; Steuber, C.; Mahoney, D.; Guidry, G.; Lacy, J. Preliminary Results Using Tantalum-178 Cardiac Imaging in Anthracycline Treated Patients. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 59) Billingham, M. E.; Masek. The Pathology of Anthracycline Cardiotoxicity in Children, Adolescents and Adults. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 60) Hutchinson, R. J. Bailey, C.; Wood, D.; Donaldson, M. H. Systolic Time Intervals in Monitoring for Anthracycline Cardiomyopathy in Pediatric Patients. *Cancer Treat. Rep., 1978;62(6):907-10.*
- 61) Benchimol, A.; Ellis, J. G. A Study of Period of Isovolumic Relaxation in Normal Subjects and in Patients with Heart Disease. *Am J. Cardiol, 1967; 19:196-206.*
- 62) Ewer, M. S.; Khalil Ali, M.; Mackay, B.; Wallace, S.; Valdivieso, M.; Legha, S. S.; Benjamin, R. S.; Hayne, T. P.; A Comparison of Cardiac Biopsy Grades and Ejection Fraction Estimations in Patients Receiving Adrimycin, *J. Clin. Oncol., 1984;2(2):112-7.*
- 63) Gilladoga, A. C.; Corazon Manuel; Tan, C. T. C.; Wollner, N.; Sternberg, S. S.; Murphy, M. L. The Cardiotoxicity of Adriamycin and Daunomyin in Children, *Cancer, 1976;37: 1070- 8.*

- 64) Quinones, M. A.; Gaasch, W. H.; Alexander, J. K. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function with Special Reference to Normalized Velocities, *Circulation*, 1974;50:42-51.
- 65) Hirschfeld, S.; Meyer, R.; Schwartz, D. C.; Korfhagen, J.; Kaplan, S. Measurement of Right and Left Ventricular Systolic Time Intervals by Echocardiography. *Circulation*, 1975;51:304 - 9.
- 66) Bristow, M. R.; Manson, J. W.; Billingham, M. E.; Daniels, J. R. Dose-Effect and Structure-Function Relationships in Doxorubicin Cardiomyopathy, *Am. Heart J.*, 1981;102(4):709-18.
- 67) Henderson, L. C.; Sloss, L.; Jaffe, N.; Blum R. H.; Frei III, E. Serial Studies of Cardiac Function in Patients Receiving Adriamycin, *Cancer Treat Rep*, 1978;62:923-9.
- 68) Schwartz, R. G.; Mckenzie W. B.; Alexandeer, J.; D'Souza, A.; Manatunga, A.; Schwartz P.E.; Berger, H. J.; Wackers, F. J.; Zaret, B. L. Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction Complicating Doxorubicin Therapy Seven-Year Experience Using Serial Radionuclide Angiography. *Am J. Med.*, 1987;82:1109-18.
- 69) Mason, J. W.; Bristow M. R.; Billingham M. E.; Daniels J. R. Invasive and Noninvasive Methods of Assessing Adriamycin Cardiotoxic Effects in Man: Superiority of Histopathologic Asessment Using Endomyocardial Biopsy. *Cancer Treat Rep*, 1978;62:857-64.
- 70) Fulkerson, P. K.; Talley, R.; Kleinman, D.; Weaver, S. K.; Leier, C. V.; Balcerzak, S. P.; Lewis, R. P. Noninvasive Profile in the Prospective Monitoring of Adriamycin Cardiomyopathy, *Cancer Treat Rep*, 1978; 62:881-6.
- 71) Buja L. M.; Ferrans V. J.; Mayer, R. J.; Roberts, W. C.; Henderson, E. S. Cardiac Ultrastructural Changes Induced by Daunorubicin Therapy. *Cancer*, 1973;32:771 - 88.
- 72) Pisacane, C; Iarussi, D.; Buono, S.; Gualtieri, S.; Coppolino P.; Iacono, A. Utilità Clinica Dell'Analisi Ecocardiografica Bidimensionale Quantitativa Della Cinesi Segmentaria Del Ventricolo Sinistro nel Monitoraggiodel Pazienti Neoplastici Trattati con Antracicline. *G. Ital. Cardiol.*, 1991;21: 1259-67.

- 73) Dorr, R.; and Alberts D. S.. Pharmacology of Doxorubicin, *In: Currents Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*, Milano, Italy: S E Jones,1882;3-20, .
- 74) Dana, B. W.; and Jones, S. E. Doxorubicin Cardiotoxicity: Detection and Prevention, *In: Currents Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*, Milano, Italy: S E Jones,1882;157-62.
- 75) Chesler, M. A.; Weigers, M.; Lawether T.. How Am I Different? Perspectives of Childhood Cancer Survivors on Change and Growth, *In: Mauer, A. M; Green, D. M. Late Effects of Traetment for Childhood Cancer*, edit. Wiley-Liss, 1990;151-58.
- 76) D'Angelo, G. J. An Overview and Historical Perspective of Late Effects of Treatment for Childhood Cancer, *In: Mauer, A. M; Green, D. M. Late Effects of Traetment for Childhood Cancer*, edit. Wiley-Liss, 1990;1-6.
- 77) Steinherz, L; Steinherz, P; Tan, C.; Murphy, L.. Cardiac Toxicity 4-20 Years Completing Anthracycline Therapy, *Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol.* 1989;8:296,(abst).
- 78) Meyers, C.; Simone, C.; Gianinni, L.; Greene, R.. Klercker, R. G.; Henrickson M.; The Role of Doxorubicin-Iron in Superoxide Production and Membrane Damage. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981;22:1,(abst).
- 79) Villani, F.; Guindani, a.; Luigia, F.; Chiari, C.; Monti, E.; Piccinini, F.. Role of Cell Calcium in the Early and Delayed Cardiotoxicity of Anthracyclines, *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981;22:2(abst).
- 80) Papish, S. W; Borow, K. M.; Wynne, J.; Henderson, I. C.; Detection of Pre-Clinical Left Ventricular Dysfunction with Methoxamine- Induced Stress in Patients Treated With Adriamycin. *Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981;22:3(abst).
- 81) Legha, S.; Benjamin, R.; Wang, Y. M.; Hortobagyi, G.; Buzdar, A.; Ewer, M.; Wallace, S.; Ali M.. Evaluation of alfa-Tocopherol Against Adriamycin Cardiotoxicity in Humans. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:4(abst).
- 82) Benjamin, R.; Legha, S.; Mackay, B.; Ewer, M.; Wallace, S.; Valdivieso,M.; Rasmussen S.; Blumenschein, G.; Freireich, E. Reduction of Adriamycin Cardiac

Toxicity Using Prolonged Continuous Intravenous Infusion. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:5(abst).

83) Herman, E. H.; Ferrans, V. J.; Waravdekar, V. S.. Marked Reduction of Chronic Doxorubicin Cardiotoxicity by Pretreatment with ICRF 187 in Beagle Dogs. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; ; 22:6(abst).

84) Fagan, M. A.; Newman, R. A.; Krakoff I. H.. Ameriolation of Adriamycin Toxicity by Adenosine. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:7(abst).

85) Levi, F.; Sanchez de la Pena, S.; Hrusheeky, W.; Bixby, L.; Haus, E.; Lakatua, D.; Halberg, F.; Kennedy, B. J. Adriamycin Cardiotoxicity: Early Assessment by Creatine Phosphokinase Isoenzymes. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22: 8(abst).

86) Rahman, A.; White, G.; More, N.; Pradhan, S.; Schein P.. Protection of Cardiac Toxicity of Adriamycin by Liposomal Delivery. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:9(abst).

87) Evans, W. K.; Druck, M.; Gulenchyn, K.; Gotlieb, A.; Feiglin, D.; Morch, J.; Silver, M.; McLaughlin, P.. Gated Radionuclide Angiography and Endomyocardial Biopsy in Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981;22:10(abst).

88) Signori, E.; and Guevara, O.. Evaluation of Cardiac Arrhythmias by 24hs Holter Monitoring During Adriamicyn Administration. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981;22:11(abst).

89) Linask, J.. Doxorubicin Cardiotoxicity: Adrenalyn Synergism and Apparent Prophylaxis by Antiinflammatory Drugs. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:12(abst).

90) Kessinger, A.; Foley, J. F.; Lemon, H. M.. Weekly Mini Dose Adriamicyn Therapy for Patients with Advenced Malignant Disease at Increased Risk for Adriamicyn Toxicity. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:13(abst).

- 91) Garnik, M.; Weiss, G.; Steele, G.; Israel, M.; Barry, W.; Billingham M.; Sack, M.; Schad D.; Canellous G.; Frei E.. Phase I Trial of Long Term Continuous Adriamycin Administration. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:14(abst).
- 92) Speyer, J. L; Botini, J.; Nidus, B.; Blum, R.; Wernz, J. C.; Levin, M.; Hymes, K.; Muggia, F. M.. Adriamycin 24 Hours Infusion: A phase I Trial. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:15(abst).
- 93) Levi, F.; Hrushesky, W.; Halberg, F.; Langevin T.; Kennedy, B. J.; Murray, C.. Adriamycin Cardiotoxicity: Tests of Predictive Value of Circadian Cardiovascular Rhythm Parameters. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:16(abst).
- 94) Long III, H. J.; Raflo, C. P.; Diamond, S. S.; Serial Systolic Interval Comparison of Weekly Low Dose and Intermittent High Dose Adriamycin for the Induction of Cardiomyopathy in Rabbit Model. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:17(abst).
- 95) Ewer, M. S.; Ali, M. K.; Mackay B.; Wallace S.; Valdiviesco M.; Legha S.; Tenczynski T.; Benjamin R.. A Comparison of Cardiac Biopsy Grades and Ejection Fraction Estimations in Patients Receiving Adriamycin. *In: Proc. of Am. Soc. Clin. Oncol, and Am. Assoc. Cancer Res.*1981; 22:18(abst).
- 96) Soresen, K.; Levitt G.; Pritchard, J.; Mitchell, C.; Sullivan I. How Severe is Long-Term Cardiac Damage Following Doxorubicin Treatment for Wilms Tumor. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 97) Zieberman, M. V.; Boldyrev R. V. Rubomicin Cardiotoxicity in Children with Acute Leukemia: 6 Years Follow-up Studyng. *In: Second International Conference on Long-term Complication of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, Buffalo, 1992.*
- 98) Hausdorf, G.; Morf, G.; Beron, G.; Erttmann, R.; Winkler K.. Long Term Doxorubicin Cardiotoxicity in Childhood: Non Invasive Evaluation of the Contractile State and Diastolic Filling. *Br Heart J*,1988; 60:309-15.



99) Braunwald, Eugene; Cardiac Imaging - A Companion to Braunwald's Heart Disease 3a edição; 348-459.

100) Braunwald, Eugene; Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, W. B. Saunders Company, 1988;404-408; 449-451.

101) Morcef, Fernando; Ecocardiografia Uni-Bidimensional e Doppler, Princípios Físicos,1-32; Avaliação do Tamanho e Função do Ventrículo Esquerdo,1-163, Ed. Revinter Ltda,1990.

102) Hayes S H; Hemodynamics in the Echocardiography Laboratory - Practical Guide - Mayo Clinic

103) Borow, K. M.; Propper, R.; Bierman, F. Z.; Grady, S.; Inati, A. The Left Ventricular End-Systolic Pressure-Dimension Relation in Patients with Thalassemia Major. A New Noninvasive Method for Assessing Contractile State. Circulation, 1982;66(50):980-5.

104) Borow, K. M.; Green, L. H.; Grossman, W.; Braunwald E. Left Ventricular End-Systolic Stress-Length Relations in Humans. Normals Values and Sensitivity to Inotropic State. Am. J. Cardiol. 1982; 50:1301-8.

105) Hagan, A. D.; DeMaria; A. N.; Clinical Applications of Two-Dimensional Echocardiography and Cardiac Doppler, segunda edição, ed HAL; 1989, 1-15; 233-251.

106) Henery, W. L.; Report of The American Society of Committee on Nomenclature and Standard: Identification on Myocardial Wall Segments; November 1982.

107) Schiller, N. B.; Recommendations for Quantification of the Left Ventricle by Two-Dimensional Echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. J. Am. Soc. Echo.; 1989. 2(5)358-67.

108) Brodie, B. R.; McLaurin, L. P.; Grossman, W. Combined Hemodynamic - Ultrasonic Method for Studing Left Ventricular Wall Stress. Comparison With Angiography. Am. J. Cardiol. 1976;37:864-70.

109) Mäkinen, L.; Mäkipernaa, A.; Rautonen, J.; Heino, M.; Pyrhönen S.; Laitinen L. A.; Siimes M. A. Long-Term Cardiac Sequelae After Treatment of Malignant Tumors With Radiotherapy or Cytostatics in Childhood. *Cancer*, 1990; 65:1913-7.

110) Steinherz, L.; Steinherz, P.; Tan, C. T. C.; Heller, G.; Murphy, L.. Cardiac Toxicity 4 to 20 Years After Completing Anthracycline Therapy. *JAMA*, 1991;266:1672-7.

111) Colan, S. D.; Borow, K. M.; Neumann, A. Left Ventricular End-Systolic Wall Stress-Velocity of Fiber Shortening Relation: A Load- Independent Index of Myocardial Contractility. *JACC*, 1984;4(4):715-24

112) Baum, D.; Bernstein, D.; Starnes V. A.; Oyeer P.; Piplik, P.; Stinson, E.; Shumway, N. Pediatric Heart Transplantation at Stanford: Result of a 15-Year Experience. *Pediatrics*, 1991;88(2):203-13.

113) Sharkey, A. M.; Carey A. B.; Heise C. T.; Barber, G. Cardiac Rehabilitation After Cancer Therapy in Children and Young Adults. *Am. J. Cardiol* . 1993;71:1488-90.