MARCELO JOSÉ DOS SANTOS

**Avaliação cardíaca com cintilografia com ^{123}I -mIBG e ventriculografia
radioisotópica em pacientes submetidos à quimioterapia com
antraciclina na infância e adolescência**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. José Soares Junior

**São Paulo
2015**

MARCELO JOSÉ DOS SANTOS

**Avaliação cardíaca com cintilografia com ^{123}I -mIBG e ventriculografia
radioisotópica em pacientes submetidos à quimioterapia com
antraciclinas na infância e adolescência**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. José Soares Junior

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Santos, Marcelo José dos

Avaliação cardíaca com cintilografia ^{123}I -mIBG e ventriculografia
radioisotópica em pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclinas na
infância e adolescência / Marcelo José dos Santos. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: José Soares Junior.

Descritores: 1.Neoplasias 2.3-iodobenzilguanidina 3.Cardiotoxinas
4.Antraciclinas 5.Ventriculografia com radionuclídeos 6.Criança 7.Adoloscete

USP/FM/DBD-192/15

DEDICATÓRIA

A Deus, pelo precioso dom da vida.

Em memória do meu pai, “seu” Ercílio, que na sua sábia humildade me ensinou o insubstituível valor dos estudos.

À minha mãe, Maria, sempre devotada e inspiração para minhas batalhas.

Em memória do meu querido Diego, por toda a felicidade que agregou à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e amigo Dr. José Soares Junior, pela oportunidade, paciência e, sobretudo, pelo crédito a mim concedido. Que um dia possa retribuir-lhe tamanhas gentileza e atenção.

Ao caríssimo Dr. Pedro de Alcântara Fonseca Faleiros pelo cuidado, estímulo e, sobretudo, pela sabedoria e ombro amigo, principalmente nos momentos de desânimo e dificuldades.

Ao “compadre” Dr. Euclides Timóteo da Rocha, meu coorientador e grande estimulador deste trabalho, pela insistência e pelos estímulos constantes.

Às pediatras: Dra. Erica Boldrini, Dra. Juliana França da Mata, Dra. Gisele Eiras Matins e Dra. Roberta Zeppini Menezes da Silva, pelo zelo no atendimento e na seleção dos pacientes participantes deste trabalho, além do incansável apoio.

Aos amigos de trabalho, Dr. Cláudio Yoiti Inafuku e Dr. Wilson Eduardo Furlan Matos Alves pela amizade, ajuda constante, suor e companheirismo.

À Dra. Mônica Carboni Pereira Gonçalves, pela cooperação.
Ao Dr. Edmundo Pereira Caparelli, cardiologista da Fundação Pio XII, pelo atendimento e pela realização dos ecocardiogramas.

Aos físicos Eduardo Tinóis, Marco Antonio de Carvalho e Fábio Waldomiro Matheus, pela ajuda incessante e, sobretudo, pela boa vontade na realização deste trabalho.

À biomédica Elaine Cristina Chiarelo, pelo carinho e pela ajuda na logística dos insumos e realização dos estudos.

Aos estatísticos Estela Cristina Carneseca, Cleyton Zanardo de Oliveira e Davi Casale Aragon, pelo profissionalismo e boa vontade no trato com os dados numéricos e com minhas deficiências.

À prezada amiga Dra. Cláudia Carvalho Rizzo, que tantas dores aliviou no decorrer deste trabalho.

À Dra. Tânia Paula Csik Martinho, pela paciência e confiante ajuda com meus neurônios e minhas neuras.

Ao prezado Dr. Thiago Buosi Silva, participante deste trabalho desde os primeiros esboços, minha imensurável gratidão.

Ao Sr. Gilberto Neves, por toda a retaguarda na edição das imagens e pelas palavras sempre gentis de apoio e força.

Aos meus familiares: Fernando, meu irmão e meu ídolo, Márcia, minha cunhada, Nica e João, meus tios, além dos meus sobrinhos Tiago, Diego e Marcelo. Meu eterno agradecimento pelas orações, amor incondicional e por me fazerem acreditar que sou maior e melhor do que realmente sou.

Ao Dr. Edmundo Carvalho Mauad, pelo apoio e estímulo para realização desta tese, bem como na coordenação do departamento.

À minha querida professora de português Maria do Socorro Senne, tia Help, que um dia corrigiu minhas primeiras redações e hoje esta tese. Obrigado por todo carinho e atenção.

À Universidade de São Paulo, que com toda sua estrutura de ensino e pesquisa, inicialmente proporcionou-me a formação em Medicina Nuclear e agora a realização desta tese.

Aos funcionários da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, em especial dos Departamentos de Medicina Nuclear, Pediatria e Radiologia, pelo suporte, boa vontade e prestatividade.

À Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, que na figura do seu presidente, Sr. Henrique Prata, possibilitou mais este importante passo em minha vida.

Enfim, a todos colaboradores, pacientes, voluntários e amigos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta tese.

“Na vida não há prêmios, nem castigos, somente consequências.”

Robert Green Ingersoll

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Caneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed In Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Siglas

Lista de Símbolos e Abreviaturas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Apresentação clínica dos tumores mais frequentes na infância e adolescência	3
1.2	Oncopediatria	4
1.3	Tratamentos com quimioterápicos.....	5
1.3.1	Antraciclinas	6
1.3.1.1	Mecanismos de ação	7
1.3.1.2	Toxicidade pelos antracíclicos e manifestações clínicas.....	8
1.4	Diagnóstico da cardiotoxicidade	12
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo principal	15
2.2	Objetivos secundários	15
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	Inervação cardíaca e receptores	18
3.2	Cinética miocárdica da mIBG	21
3.3	Distribuição fisiológica e patofisiológica da mIBG no miocárdio	24
3.4	¹²³ I-mIBG e análise das imagens.....	26
3.5	Aplicações clínicas	29
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	36
4.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	36
4.2	Desenho de estudo.....	36
4.3	Amostra	36
4.3.1	Crítérios de inclusão e exclusão.....	39

4.3.1.1	<i>Critério de inclusão dos casos</i>	39
4.3.1.2	<i>Crítérios de não inclusão dos casos</i>	39
4.3.1.3	<i>Crítérios de inclusão para o grupo controle</i>	40
4.3.1.4	<i>Crítérios de não inclusão para o grupo controle</i>	40
4.3.2	<i>Recrutamento dos voluntários: pacientes e indivíduos do grupo controle</i>	40
4.4	<i>Avaliações</i>	41
4.4.1	<i>Anamnese</i>	41
4.4.2	<i>Avaliação ecocardiográfica</i>	41
4.4.3	<i>Ventriculografia radioisotópica (VR)</i>	42
4.4.4	<i>Aquisição de imagens das câmaras cardíacas</i>	43
4.4.5	<i>Cintilografia cardíaca com ¹²³I-MIBG</i>	46
4.5	<i>Análise</i>	47
4.5.1	<i>Análise Estatística</i>	49
5	<i>RESULTADOS</i>	51
6	<i>DISCUSSÃO</i>	72
7	<i>CONCLUSÕES</i>	94
8	<i>INFERÊNCIAS</i>	96
9	<i>ANEXOS</i>	99
10	<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	105

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Porcentagem de mortes pelos tipos de câncer em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, 2006. LNH = linfoma não Hodgkin, SNC = tumores do sistema nervoso central ⁷	2
Figura 2 - Estruturas moleculares da NE, da guanetidina e da ¹²³ I-mIBG... ..	22
Figura 3 - Representação esquemática de uma terminação nervosa com o mecanismo de captação da ¹²³ I-mIBG. Arte: Douglas Pinheiro Miranda (modificado)	23
Figura 4 - Modelo de progressão da ICC ⁷⁴	32
Figura 5 - Exemplo de ecocardiograma realizado em um dos controles: A) corte quatro câmaras e B) módulo “M” para avaliar a FEVE.	42
Figura 6 – Exemplo de ventriculografia radioisotópica realizada com hemácias marcadas com ^{99m} Tc. Na Figura A, imagens da diástole e da sístole máximas, análise de fase, gráfico da atividade x tempo e FEVE (segmentar e geral). Na Figura B, os valores das taxas de enchimento e esvaziamento do VE	45
Figura 7 – Estudos de cintilografia cardíaca com ¹²³ I-mIBG. A região retangular corresponde à ROI do mediastino, com 13 x 13 pixels, e a região ovalada, à ROI cardíaca. Na parte superior: estudo de um indivíduo do grupo controle, com imagens precoce (A) e tardia (B) com valor da relação C/M de 2,4 e TC de 9,6%. Na parte inferior: imagens de um paciente, sendo (C) a imagem precoce e (D) tardia, com valor da relação C/M de 1,6 e TC de 17,4%.....	48
Figura 8 - Box <i>plot</i> dos grupos de pacientes e controles comparados com a relação C/M tardia.....	54
Figura 9 - Box <i>plot</i> dos grupos de pacientes e controles em relação à taxa de clareamento (TC)	54
Figura 10 - Diagramas de dispersão, comparando a relação C/M – 3,5h (quadro superior) e TC (quadro inferior) com doses dos quimioterápicos (<450mg/m ²)	56
Figura 11 - Diagramas de dispersão, comparando a relação C/M – 3,5h (A) e TC (B) com doses dos quimioterápicos (≥450mg/m ²).....	57
Figura 12 - Comparação da FEVE pela VR entre os grupos de pacientes (1) e controle (2).....	59

Figura 13 - <i>Box plot</i> da comparação do grupo controle e grupo de pacientes (com doses de ATC $\geq 450\text{mg/m}^2$ e $< 450\text{mg/m}^2$) com a relação tardia C/M (p valor = 0.28).....	61
Figura 14 - <i>Box plot</i> da comparação do grupo controle e grupo de pacientes (com doses quantizadas de ATC) com a TC (p valor = 0.79)	62
Figura 15 - <i>Box plot</i> da comparação entre os tipos de ATC com relação C/M tardia.....	64
Figura 16 - <i>Box plot</i> e índices estatísticos comparando tipos de ATC com TC.....	65
Figura 17 - <i>Box plot</i> da comparação entre o tempo de cura e/ou suspensão do tratamento e realização da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG.....	66
Figura 18 - <i>Box plot</i> da correlação entre a TC e os grupos de pacientes que apresentaram relação C/M $\leq 1,9$ (grupo 0) e relação C/M $> 1,9$ (grupo 1) ..	68
Figura 19 - <i>Box plot</i> da correlação entre a FEVE e os grupos de pacientes com relação C/M $< 1,9$ (denominado de 0) e relação C/M $\geq 1,9$ (denominado de 1).....	69
Figura 20 - Curva ROC da variável C/M 3,5h.....	70
Figura 21 - Curva ROC da variável TC	70
Figura 22 - Dose cumulativa de doxorubicina relacionada com insuficiência cardíaca congestiva em 630 pacientes que foram randomizados para receber um regime contendo doxorubicina mais placebo ⁸⁰	74
Figura 23 - Imagem estática anterior de tórax de cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG, com ROI delineando o coração	81
Figura 24 - Imagens estáticas do tórax de pacientes diferentes realizadas 3,5 horas após injeção da ^{123}I -mIBG. Ambos não apresentavam problemas tireoideanos e tinham IMC próximos e, portanto, receberam a mesma dose de iodo frio. Notar na imagem à esquerda, a intensa concentração na glândula tireoide (seta). A imagem da direita mostra o padrão esperado de distribuição do radiotraçador, ou seja, baixo acúmulo na glândula tireoide .	86
Figura 25 - Imagens anterior e posterior de Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{123}I -mIBG do paciente W.V.R. realizada após a constatação da não concentração do traçador no coração. Notar o intenso acúmulo na glândula tireoide (seta superior) e estômago (seta inferior)	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Toxicidade de alguns agentes químicos e físicos no tratamento do câncer ²³	6
Tabela 2 - Principais procedimentos diagnósticos e medidas de acurácia..	12
Tabela 3 - Relação C/M e TC em indivíduos saudáveis	28
Tabela 4 - Captação mIBG no coração, conforme idade ⁶⁹	28
Tabela 5 - Distribuição de tumores e frequência da amostra, segundo tipo histológico do câncer. Na quarta coluna, o número total de casos atendidos na Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos, no período de 2000 a 2012, independentemente da idade.....	38
Tabela 6 - Características demográficas da população de estudo, tipos histológicos e classe dos tumores avaliados	52
Tabela 7 - Dados obtidos com a cintilografia com ¹²³ I-mIBG e VR.....	52
Tabela 8 - Descrição e comparação dos grupos de pacientes e controles .	55
Tabela 9 - Comparação das médias dos dois grupos em relação às variáveis obtidas com os estudos de cintilografia cardíaca com ¹²³ I-mIBG e VR.....	58
Tabela 10 - Descrição e comparação dos grupos, nas variáveis do exame de VR.....	60
Tabela 11 - Descrição e comparação das doses de QT quantizadas em relação à TC	62
Tabela 12 - Doses de QT quantizadas: descrição e comparação com a relação C/M tardia.....	62
Tabela 13 - Tipos de ATC, associações e frequência de uso nos pacientes estudados	63
Tabela 14 - Descrição da relação C/M tardia em relação aos quimioterápicos utilizados.....	65
Tabela 15 - Descrição da TC em relação aos quimioterápicos utilizados. ..	65
Tabela 16 - Associação entre sexos e relação C/M com ¹²³ I-mIBG	67
Tabela 17 - Associação entre tempo do final do tratamento ou cura e estudo com ¹²³ I-mIBG.....	67

Tabela 18 – Descrição dos valores das variáveis dos seis pacientes com valor da relação C/M menor que 1,9.....	68
---	----

LISTA DE SIGLAS

AC	Acetilcolina
ACD-A	<i>Anticoagulant Citrate Dextrose Solution</i>
ATC	Antraciclina(s) ou antracíclico(s)
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (área sob a curva)
BG	<i>Background</i> (radiação de fundo)
C/M	Relação coração/mediastino
CD máx.	Contagens máximas no ventrículo esquerdo no final da diástole
CH	Cardiomiopatia hipertrófica
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CS máx.	Contagens máximas no ventrículo esquerdo no final da sístole
DATASUS	Nome do departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DC	Débito cardíaco
DCI	Desfibriladores cardíacos implantáveis
DH	Doença de Hodgkin
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EUA	Estados Unidos da América

FCR	Frequência cardíaca de repouso
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca (Congestiva)
IMC	Índice de massa corpórea
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LLA	Leucemias linfoides agudas
LMA	Leucemias mieloides agudas
LMC	Leucemias mieloides crônicas
LNH	Linfoma não Hodgkin
MAO	Monoamino-oxidase
mIBG-¹²³I	Metaiodobenzilguanadina ligada ao iodo 123
NE	Norepinefrina
NET	<i>Norepinefrine transporter</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
PER	<i>Peak emptying rate</i>
PFR	<i>Peak filling rate</i>
RNA	Ácido ribonucleico
ROI	<i>Region of interest (região de interesse)</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Curvas de Características de Operação do Receptor)

RPT	Resistência periférica total
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
TPFR	<i>Time to peak filling rate</i>
TV	Taquicardias ventriculares
TC	Taxa de clareamento
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final do VE
VE	Ventrículo esquerdo
VR	Ventriculografia radioisotópica
VSF	Volume sistólico final do VE

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	percentual
<	menor
>	maior
≥	maior ou igual a
cm	centímetro
cm²	centímetro quadrado
g	grama
h	hora (s)
keV	kilo elétron volts
m²	metro quadrado
MBq	Mega Bequerel
mCi	mili Curie (3,7 x 10 ⁶ Bq)
mg	miligrama
mL	mililitro
β	beta
β⁻	partícula beta menos
α	alfa
β1	receptor subtipo beta-1
β2	receptor subtipo beta-2
β3	receptor subtipo beta-3

Resumo

Santos MJ. *Avaliação cardíaca com cintilografia com ^{123}I -mIBG e ventriculografia radioisotópica em pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina na infância e adolescência* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O câncer infantil é a primeira causa de morte em crianças, nos países desenvolvidos. Nos últimos 40 anos, graças ao desenvolvimento da Oncopediatria e de drogas como as antraciclina (ATC), a taxa de cura tem atingido até 80%. Isto repercutiu em significativo aumento da sobrevivência e, conseqüentemente, nos efeitos deletérios da quimioterapia com ATC, como a cardiotoxicidade. A fim de estudar os efeitos tardios da quimioterapia com ATC sobre o sistema nervoso cardíaco simpático (SNS), foi realizado estudo de cintilografia com ^{123}I -mIBG (meta-iodobenzilguanidina ligado ao iodo-123) e comparado com dose dos ATCs e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), através da ventriculografia radioisotópica (VR). As variáveis analisadas pela cintilografia com ^{123}I -mIBG foram a relação coração/mediastino (C/M) e a taxa de clearance (TC) que sinalizam o funcionamento neuronal cardíaco. **MÉTODOS:** realizado estudo transversal de pacientes assintomáticos submetidos à quimioterapia com ATC na infância e adolescência, com período de 2 a 21 anos, após o término do tratamento, e com ecocardiograma (ECO) normal. Dos 118 pacientes participantes recrutados, 27 foram excluídos (motivos: radioterapia torácica, desistência e uso de cardioprotetores). Os dados clínicos e patológicos dos 91 pacientes participantes foram coletados dos prontuários ou através de anamnese. Simultaneamente foi estudado um grupo controle (40 voluntários), e, com as avaliações de imagens com ^{123}I -mIBG e VR, foi preenchida uma ficha de coleta padronizada previamente elaborada e digitada em banco de dados no *Software IBM® SPSS® Statistics 20.0.1 for Windows*, para posterior análise. Os achados dos pacientes foram analisados e comparados aos do grupo controle. **RESULTADOS:** Neste grupo, a média de acúmulo da ^{123}I -mIBG - 3,5h, avaliada pela relação C/M, foi de 2,23 com IC [95%] (2,17-2,29). A média da TC foi de 10,27% com IC [95%] (7,52-13,03). Para ambas as informações, os valores apresentaram-se dentro da normalidade. Ao se comparar com o grupo controle (40 voluntários, 28 homens e 14 mulheres, idade: 3 a 36 anos), onde a relação C/M foi de 2,26 com IC [95%] (2,18-2,34) e a média da TC foi de 9,64% com IC [95%] (5,76-13,52), não houve diferença significativa. Ressalte-se que 6,6% do total de pacientes, apesar de não alterarem significativamente a média do grupo na análise estatística, apresentaram relação C/M <1,9 (valor considerado *cut off*). Em relação à variável FEVE da VR, houve uma diferença de -3,68, onde o *p* valor foi < 0,01 e o IC (-5,99; -1,37), sendo a FEVE do grupo de pacientes menor que a FEVE do grupo controle. **CONCLUSÃO:** Os valores da relação C/M e TC, encontrados com a cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG no grupo de pacientes, não mostraram diferença significativa com o grupo controle. No entanto, 6,6% dos pacientes submetidos ao tratamento com ATC apresentaram alterações neuronais

cardíacas (relação C/M), abaixo do valor mínimo. Além disso, a média da FEVE foi menor, apesar de ainda encontrar-se com valores absolutos dentro da normalidade. Tais achados podem ser um indício de alterações clínicas relevantes no futuro.

Descritores: neoplasias; 3-iodobenzilguanidina; coração/toxicidade; antraciclina; ventriculografia com radionuclídeos; criança; adolescente.

Summary

Santos MJ. *Cardiac scintigraphy evaluation with ^{123}I -mIBG and radionuclide ventriculography in patients undergoing anthracycline chemotherapy in childhood and adolescence* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

INTRODUCTION: Child cancer is the first cause of children's death in developed countries. In the last 40 years, thanks to the development of the pediatric oncology and drugs like the Anthracyclines (ATC), cure rate has reached up to 80%. This reflected a significant improvement in survival and as a consequence the deleterious effects from chemotherapy, like cardiotoxicity, has emerged. In order to study the later effects of the chemotherapy with ATC on the sympathetic nervous system (SNS) cardiac ^{123}I -mIBG (*123I-metaiodobenzylguanidine*) scintigraphy was performed and compared to the left ventricle ejection fraction (LVEF), through radionuclide ventriculography (RV). The variables analyzed by the ^{123}I -mIBG scintigraphy were the heart/mediastinum ratio (H/M) and the washout rate (WR). **METHODS:** This is a transversal study of asymptomatic patients undergoing ATC chemotherapy in childhood and adolescence, ages varying from 2 to 21 years after the end of the treatment and normal echocardiogram (ECO). From the 118 recruited participant subjects, 27 were excluded (thoracic radiotherapy, abandonment and use of cardioprotectors). The clinical and pathological data from the 91 patients were collected from medical records or clinical history. A control group of 40 healthy volunteers(28 male, 14 females; ages varying from 3 to 36) was studied simultaneously and evaluated as well with ^{123}I -mIBG and RV. All data collected were stored in a databank for later analysis, patients findings versus control group. **RESULTS:** In the patient group the average H/M ratio from the late ^{123}I -mIBG image was 2,23 with CI [95%] (2,17-2,29), and average WR was 10,27% with CI [95%] (7,52-13,03). The control group had the H/M ratio of 2,26 with CI [95%] (2,18-2,34) and the WR rate of 9,64% with CI [95%] (5,76-13,52). The comparison between groups was not significant. However, it has to be highlighted that 6,6% of all the patients had abnormal H/M values which were below the cutoff considered of <1,9. On the other hand, when comparing the mean LVEF, there was a difference of -3,68 with $p < 0,01$ and CI (-5,99; -1,37), being the LVEF in the patient group lower than the control. **CONCLUSION:** Although there was no significance in the intergroup comparison for H/M and WR, there was a small proportion of patients who presented neuronal cardiac alterations (H/M ratio) below the minimum value. Besides that, the LVEF average was lower, despite still having absolute values within the normality. Such findings can be an indication of the clinical alterations as relevant in the future.

Descriptors: neoplasms; 3-Iodobenzylguanidine; cardiotoxins; anthracyclines; radionuclide ventriculography; child; adolescent.

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Um dos mais importantes fatores de aumento da sobrevida dos pacientes pediátricos oncológicos foi o advento das antraciclinas (ATC) que, ainda hoje, em muitas instituições, são utilizadas no tratamento de aproximadamente 60% de várias neoplasias infantojuvenis. Mais de 0,5% dos adultos serão sobreviventes de algum tipo de câncer tratado com ATC¹. Uma proporção significativa destes adultos será considerada de alto risco para o desenvolvimento de miocardiopatia, necessitando, pois, de um acompanhamento rigoroso, além de avaliações regulares. A cardiotoxicidade é um dos efeitos colaterais que cerceia o uso das ATCs.

Em todo o mundo, o câncer acomete mais de 28 milhões de pessoas, com estimativa de triplicar até o ano de 2030². Somente no ano de 2014 até o mês de agosto, um total de 1.665.540 novos casos de câncer foi catalogado nos EUA, sendo que 585.720 mortes por câncer foram projetadas para o mesmo ano³. O câncer pediátrico, considerado entidade rara, varia de 1 a 3% do total de casos de câncer no mundo⁴. Na América Latina, representa de 0,5 a 3% dos tumores malignos⁵. No Brasil, encontra-se próximo a 3%, e no ano de 2012 a estimativa foi de 11.530 novos casos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos. Em 2010, o número de mortes foi de 2.740 crianças (1.567 meninos e 1.173 meninas). Em geral, sua incidência é maior no sexo masculino, e a partir dos 5 anos, o câncer corresponde à primeira causa de morte por doença em crianças de ambos os sexos⁴.

A Figura 1 mostra a distribuição dos principais tumores em países onde esta documentação é feita de forma criteriosa como os Estados Unidos da América (EUA). No Brasil, o câncer ocupa a primeira causa de mortes por doenças entre as crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, para todas as regiões do país. A variação dos tipos de câncer também tem correlação com o desenvolvimento do país⁶.

Figura 1 - Porcentagem de mortes pelos tipos de câncer em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, 2006. LNH = linfoma não Hodgkin, SNC = tumores do sistema nervoso central⁷

Na criança, a classificação dos tumores deve ser baseada na morfologia e não no local primário de origem como nos adultos, onde é baseada⁸.

Quanto à taxa de sobrevivência em cinco anos, dados internacionais de países desenvolvidos mostram que crianças menores de um ano de idade apresentam taxas para todos os cânceres combinados que passaram dos

60%, na década de 1970-80, para 78,2% em 1999-2002. Entre crianças de 1 a 14 anos, este valor foi de 60% (1975-1978) para 80,6% (1999-2002). Nos adolescentes de 15 a 19 anos, observaram-se taxas de 67,6% (1975-1978) para 79,4% (1999-2002)⁹.

1.1 Tumores mais frequentes na infância e adolescência

Nesta tese, por ordem crescente, foram incluídos pacientes tratados com ATC, portadores dos seguintes tumores: ASKIN, carcinoma de rinofaringe, tumor renal de células claras, neuroblastoma, sarcoma sinovial, leucemia linfocítica aguda (baixo e alto risco), leucemia mieloide, linfoma de Hodgkin, Ewing, tumor de Wilms, linfoma não Hodgkin, osteossarcoma e leucemia linfóide.

Na análise individual dos tumores com maior incidência nesta faixa etária e relatados na literatura mundial e tratados com ATC, têm-se as leucemias, linfomas, sarcomas, neuroblastomas e tumor de Wilms⁹⁻¹⁶. No entanto, na comparação do grupo estudado com os dados da literatura, esta correlação não segue um paralelismo, pois a amostra foi por adesão.

No Brasil, os dados quanto à estimativa de acometimento de crianças e adolescentes ainda não são bem documentados, parte em decorrência da falta de infraestrutura dos serviços de registro de câncer, parte devido à própria falta de diagnósticos corretos. No ano de 2010, um grupo de pesquisadores brasileiros publicou um estudo em que, baseado nas cinco macrorregiões brasileiras, evidenciou-se que os maiores grupos de cânceres

foram: leucemia (18 a 41%), linfomas (13 a 24%) e tumores do SNC (7 a 17%), considerando-se os registros das diferentes regiões^{6, 12}.

1.2 Oncopediatria

Nas últimas quatro décadas, com a necessidade de um tratamento intensivo e especializado, cuidados e suporte ao longo do tratamento oncológico em pediatria levaram ao estabelecimento de uma subespecialidade separada e reconhecida: a oncopediatria. Esta tem sido uma história de sucessos: as taxas de cura que eram inferiores a 30% nos anos 50, elevaram-se para mais de 75% na década de 1990^{2, 17}. Atualmente em países como a Holanda, 1 em 750 a 800 adultos é sobrevivente de câncer na infância e adolescência¹⁸.

Pela expectativa de vida, os efeitos colaterais tardios do tratamento oncológico serão, conseqüentemente, mais evidentes nesses indivíduos, destacando-se aqueles relacionados ao sistema cardiovascular. Os eventos cardíacos estão entre os mais importantes, causando morbidade por longo tempo e mortalidade precoce (3º. lugar)¹⁹. Mais de 60% dos pacientes tratados de neoplasias na infância e adolescência foram submetidos ao uso de ATC durante o tratamento²⁰ e 20% devem manifestar clinicamente algum grau de comprometimento miocárdico. Um estudo multicêntrico norte-americano demonstrou que 15% dos pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada foram tratados de câncer na infância²¹.

Cerca de dois terços desses sobreviventes relatam pelo menos uma condição crônica, e um quarto apresenta riscos de uma condição grave. Esta repercussão dos efeitos colaterais crônicos sobre o sistema cardiovascular mostra-se preocupante. Estudos comparativos mostram exemplos intrigantes como o fato de crianças sobreviventes serem 5 a 10 vezes mais propensas que seus irmãos saudáveis a desenvolver doenças cardíacas².

Essa maior sobrevida vem mostrando que, mesmo após 20 anos de tratamento, efeitos colaterais importantes como a própria Insuficiência Cardíaca (ICC) podem ocorrer. Uma vez que a incidência de tais condições aumenta com o tempo, os sobreviventes de câncer infantil são uma nova, grande e emergente população em risco de adquirir doenças cardiovasculares de forma sintomática e precoce, levando-se em consideração que 20 anos após a fase da infância e adolescência, estes indivíduos ainda serão adultos jovens. Para tanto, um método complementar de avaliação cardíaca, capaz de precocemente detectar alterações ou mesmo prever a evolução, se faz necessário.

1.3 Tratamentos com quimioterápicos

Todos os agentes antineoplásicos que têm como alvo a morte das células tumorais podem resultar em danos colaterais para outros tecidos²². Dentre os vários agentes quimioterápicos, as ATCs, desde sua descoberta, ainda desempenham um papel fundamental no tratamento dos tumores previamente descritos. Na Tabela 1, estão descritos os agentes químicos e

físicos atuais e os achados mais comuns referentes à toxicidade relacionada ao sistema cardiovascular.

Tabela 1 - Toxicidade de alguns agentes químicos e físicos no tratamento do câncer²³

Agentes	Toxicidade mais frequente
Fluoracil	Isquemia miocárdica e infarto
Antraciclinas	Miocardiópatia, pericardite e arritmias
Cisplatina	Hipertensão
Ciclofosfamida	Insuficiência cardíaca, pericardite e arritmias
Taxanes	Insuficiência cardíaca, isquemia e arritmias
Metotrexate	Isquemia e arritmias
Trastuzumab	Insuficiência cardíaca
Tamoxifeno	Trombose venosa
Radioterapia	Doença cardíaca restritiva, aterosclerose progressiva e derrame pericárdico

1.3.1 Antraciclinas

As ATCs pertencem a uma classe de antitumores altamente potentes que estão entre as drogas antineoplásicas mais ativas já desenvolvidas, usadas para tumores sólidos e hematológicos²⁴.

Desde a década de 1960, quando foi isolada pela primeira vez, a doxorubicina, uma das mais importantes ATC, ainda é amplamente utilizada como um dos mais importantes quimioterápicos para determinados tipos de tumores²⁵. Atualmente, o tratamento multidisciplinar associado à

combinação de drogas ou mesmo a agentes físicos, como a radioterapia, caracteriza-se como a mais abrangente e eficiente forma de tratamento. Como exemplo, tem-se o caso das leucemias que, após a introdução de tais agentes quimioterápicos, teve seu prognóstico drasticamente melhorado, sobretudo nas crianças. Esta conquista foi relacionada em grande parte ao desenvolvimento de drogas citotóxicas potentes como as ATCs, amplamente utilizadas no tratamento de tumores sólidos e leucemias agudas. Dentre elas tem-se: doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina. São substâncias naturais, isoladas a partir de colônias de bactérias produtoras de pigmentos, denominada *Streptomyces peucetius*²⁶, compostas por um monoaçúcar ligado a quatro anéis antraquinonas. Elas são biodegradadas no fígado, com excreção predominante na bile e cerca de 10% excretadas pelos rins. Assim, disfunções hepáticas podem modificar os níveis séricos das ATCs, porém disfunções renais não interferem na sua atividade²⁷.

1.3.1.1 Mecanismos de ação

As ATCs são drogas muito ativas contra várias doenças neoplásicas malignas e, ainda hoje, permanecem como uma das mais efetivas drogas anticâncer e são cruciais nos tratamentos não só das leucemias, como LH e LNH, além de câncer de mama, os quais podem ocorrer em pessoas jovens e que podem ser curadas.

Basicamente, seu mecanismo de ação é através da inibição da síntese do DNA e do RNA pela intercalação entre os pares de bases e pela

inibição da atividade da enzima *topoisomerase II* (que produz quebra nas duas cadeias do DNA), prevenindo assim o reparo do DNA.

A cardiotoxicidade pode acontecer em prazos curtos ou longos, mesmo em baixas doses. Seu uso é limitado pela característica clínica de desenvolvimento de cardiomiopatia, que é uma importante causa de morte e pode se desenvolver entre 5 e 15% dos pacientes que acumularam doses maiores que 450 mg/m² ²⁸.

Os preditores mais fortes da cardiotoxicidade ligada às ATCs são a dose, a irradiação cardíaca e a idade ao diagnóstico ²⁹. Atualmente existe uma série de protocolos de tratamentos e, apesar das doses de doxorrubicina serem limitadas para ≤ 450 mg/m², mais que 70% das crianças, sobreviventes em longo prazo, irão desenvolver alguma evidência de disfunção cardíaca, incluindo ICC. Crianças e adolescentes parecem ser particularmente sensíveis aos efeitos cardiotóxicos da doxorrubicina³⁰.

Quanto ao coração, parece haver diferentes estratos de sensibilidade às ATCs. A camada subendocárdica parece ser mais vulnerável à ação da doxorubicina que a subepicárdica³¹.

1.3.1.2 Toxicidade pelos antracíclicos e manifestações clínicas

As ATCs podem provocar toxicidade em vários órgãos e sistemas e são classificadas em agudas e crônicas. Entre as manifestações agudas, têm-se a mielossupressão, mucosite, vômitos e náuseas, diarreia e alopecia. Outra ação deletéria aguda se deve ao extravasamento das drogas durante

a infusão, podendo levar a sérios danos teciduais locais e até ulceração profunda, com resolução lenta e de difícil aceitação de enxerto local³².

Os efeitos cardiotóxicos são cumulativos e têm relação com a dose, velocidade de infusão, associação com outras drogas e insuficiência renal ou hepática. A cardiotoxicidade é didaticamente dividida em tipos I e II. Na primeira, é caracterizada pelos efeitos tóxicos nos miócitos, é irreversível e cumulativa. A tipo II caracteriza-se pela reversibilidade na maioria dos casos e por uma dose não cumulativa³³.

As ATCs também têm a capacidade de potencializar a reação da radiação em muitos tecidos, como pele, fígado, esôfago, pulmões e coração. Logo, a concomitância com a radioterapia merece avaliação criteriosa.

As ATCs resultam em progressivas miocitólise e destruição dos sarcômeros que levam ao desenvolvimento de miocardiopatia restritiva e dilatada³⁴.

Do ponto de vista de complicações cardiovasculares, as ATCs só perdem em frequência para complicações infecciosas e recidivas do próprio tumor, sendo mais prevalentes em menores de cinco anos de idade, pessoas do sexo feminino e em mestiços ou negros. Podem causar danos agudos, subagudos ou crônicos. Temporalmente o período agudo compreende o evento que ocorre após uma única dose do quimioterápico ou no transcorrer da quimioterapia, sendo que as manifestações clínicas podem se apresentar imediatamente após a infusão ou já na primeira semana do tratamento. O intervalo subagudo compreende semanas ou meses, após iniciado o tratamento, e desenvolve-se de maneira mais lenta. No primeiro

ano após término do tratamento, tem-se a forma considerada crônica precoce e a partir do primeiro ano, a forma crônica tardia³⁵. Na realidade, esta distinção entre toxicidade aguda e crônica induzida pelas ATCs provavelmente é artificial, porque o dano cardíaco causado por elas inicia-se já com a primeira dose da droga, sendo, portanto, descrita com mais precisão como progressiva desde o início do tratamento³⁶. Efeitos tardios podem ser observados até após 20 anos de completada a quimioterapia³⁷. Na fase aguda, que ocorre em menos de 1% dos pacientes³⁸, os efeitos observados podem ser arritmias (entre elas as taquicardias supraventriculares, ventriculares e juncionais), anormalidades na condução do estímulo (alterações não específicas no segmento ST-T, alterações e prolongamento do segmento QT, diminuição da voltagem dos complexos QRS) ou mesmo queda na função do ventrículo esquerdo, alcançando o nadir 24h após, seguido por uma recuperação parcial ou total, geralmente alcançada pela descontinuação da infusão. O período crônico ocorre mais frequentemente em crianças^{29, 32}.

O mecanismo exato de ação e toxicidade das ATCs ainda permanece pouco claro. Sabe-se que é multifatorial e, apesar das teorias propostas, um possível mecanismo bioquímico tem sido sugerido como o principal responsável pelo dano cardíaco induzido. Nele se dá a formação de complexos intracelulares doxorubicina-ferro que catalisam a geração de radicais hidroxilas extremamente reativos junto aos sítios de ligação na membrana celular dos complexos. Esses radicais reagem com os lipídeos da membrana (afinidade com a cardiolipina) e causam dano oxidativo às células

miocárdicas³⁰ que se traduz na geração de radicais livres. Este estresse oxidativo assume grande importância em decorrência da vulnerabilidade do tecido cardíaco a estes radicais livres. Sabe-se que os cardiomiócitos são significativamente menos supridos de atividade enzimática como catalase e superóxido dismutase, assim como o fígado e rins, o que amplifica a vulnerabilidade ao estresse oxidativo³⁹. Na sequência, há a alteração da atividade mitocondrial, impedindo a adequada formação de energia celular (ATP); alteração da atividade do retículo sarcoplasmático, com consequente baixo aproveitamento do cálcio e também o próprio dano e subsequente alteração ao DNA celular (através das alterações nucleares que interferem na síntese, transcrição e replicação). Outros mecanismos descritos seriam a liberação de metabólitos extremamente cardiotoxícos como o doxorubicinol⁴⁰; sobrecarga de cálcio intracelular e alteração no metabolismo das prostaglandinas⁴¹.

Quanto aos outros mecanismos responsáveis pela disfunção miocárdica, alguns são relevantes como os relacionados ao cálcio, à síntese de proteína contrátil, aos receptores β -1, à apoptose celular e ao edema intersticial⁴².

A associação desses fatores leva à necrose, apoptose e autofagia celular, determinando, portanto, sua morte.

1.4 Diagnóstico da cardiotoxicidade

Meios efetivos de se detectar a cardiotoxicidade suficientemente precoce, a fim de se evitar o provável dano cardíaco, ainda permanecem um problema. Os inúmeros métodos diagnósticos não invasivos ainda pecam pela falta de acurácia na detecção precoce. Dentre vários procedimentos diagnósticos para avaliar a cardiotoxicidade, são descritas determinadas características específicas como sensibilidade, especificidade ou mesmo acurácia⁴³ (Tabela 2).

Tabela 2 - Principais procedimentos diagnósticos e medidas de acurácia

Procedimentos Diagnósticos	Características
Anamnese e exame físico	Ausência de especificidade
ECG: arritmias, diminuição de voltagem da onda R, prolongamento do intervalo QT, alteração da repolarização ventricular	Ausência de especificidade
Ecocardiograma e ventriculografia seriados: diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	Alta acurácia / Amplamente utilizados
Angiocardiografia marcada com radionucídeo anticorpo antimiosina	Alta sensibilidade para necrose celular / Baixa especificidade
Cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina	Alta sensibilidade para função cardíaca e integridade neural miocárdica e baixa especificidade
Biópsia endomiocárdica	Alta acurácia, invasiva, custo elevado, disponível em poucos centros
Ressonância Magnética Cardíaca	Ausência de radiação ionizante, alta reprodutibilidade; excelente relação contraste-ruído, alta acurácia, elevado custo e pouco disponível

Inúmeros métodos diagnósticos estão disponíveis. No entanto, ainda não há descrito um que seja sensível suficiente a fim de prever quais pacientes terão maior chance de desenvolver alguma disfunção cardíaca. Já descrito em inúmeras doenças que evoluem para a insuficiência cardíaca, o estudo cintilográfico com ^{123}I -mIBG (meta-iodobenzilguanidina ligado ao iodo-123) tem se apresentado como uma sensível ferramenta diagnóstica e até prognóstica desses casos.

A tríade câncer infantil, ATC e cardiotoxicidade pode representar um importante problema futuro: a insuficiência cardíaca (ICC), com suas inúmeras consequências como internações, gastos, morbimortalidade e um considerável impacto socioeconômico negativo na área da saúde. Apesar de todos os esforços e pesquisas, a prevenção para a ICC ainda é ineficiente. Portanto, seu diagnóstico precoce pode representar uma importante ferramenta para se evitar ou retardar ao máximo a possível instalação da agressão cardíaca.

A capacidade de diagnosticar sinais que precedem a cardiotoxicidade ainda é relativamente baixa, uma vez que a esmagadora maioria dos estudos está focada no diagnóstico, causa desencadeante ou mesmo avaliação prognóstica. Exatamente assim se observa nos estudos com ^{123}I -mIBG, em que uma vez desencadeada a agressão cardíaca e posterior disfunção ventricular, é que se tem a maioria dos estudos.

A análise de pacientes de elevado risco para cardiotoxicidade secundário ao uso de AT pode representar uma importante linha de investigação neste universo.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar tardiamente pacientes assintomáticos submetidos à quimioterapia com ATC na infância e adolescência, usando a cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG, para detectar alterações neuronais através da comparação com um grupo controle.

2.2 Objetivos secundários

Correlacionar os achados da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG com:

- Dose do quimioterápico (mg/m^2)
- Dados demográficos
- Funções sistólica e diastólica obtidas pela Ventriculografia Radioisotópica (VR)

Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

A inervação cardíaca desempenha um papel-chave na origem e evolução da doença cardíaca e é um grande alvo de muitos agentes terapêuticos.

Inúmeros autores têm demonstrado uma íntima relação entre a captação anormal do ^{123}I -mIBG com o aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita⁴⁴.

Inicialmente a molécula de mIBG foi utilizada ligada ao iodo 131 na investigação de tumores neuroendócrinos como o feocromocitoma e sequencialmente até como forma terapêutica⁴⁵. O primeiro sucesso no mapeamento da medula adrenal foi com primatas, conduzido por Don Wieland, PhD, no final da década de 1970 e início da década de 1980^{46, 47}. Já no ano de 1981, surge a primeira publicação utilizando a molécula para mapeamento cardíaco humano realizada por Kline e colaboradores⁴⁸.

O inconveniente do uso do iodo 131 é sua alta energia (364 keV), incluindo partículas β^- , além de sua meia-vida de 8 dias.

A mIBG (metaiodobenzilguanidina) atualmente é marcada com iodo123 que emite predominantemente fótons-gama, energia de 159 keV, com uma meia-vida de 13,2 horas e pode ser usada para realizar imagens dos receptores adrenérgicos no coração, através da avaliação da densidade de receptores e tônus simpático⁴⁹. Sua produção se dá em equipamentos denominados Ciclotrons, e seu custo é elevado. A marcação com este

isótopo possibilita uma menor exposição do paciente à radiação além de melhor qualidade na imagem devido à sua energia mais baixa.

A mIBG se comporta como análogo da norepinefrina (NE), apresenta elevada concentração tanto em órgãos e tecidos ricamente innervados pelo sistema nervoso simpático (SNS) como glândulas salivares e coração. Também se concentra em doenças que expressam transportadores de NE, denominados NET (*norepinefrine transporter*). Como exemplo, têm-se os tumores derivados da crista neural e os de origem neuroendócrina.

3.1 Inervação cardíaca e receptores

O controle autonômico cardíaco consiste nos SNS e parassimpático (SNP), constituídos de inervação local e da circulação de neurotransmissores. O SNS é regulado por centros específicos no cérebro que integra sinais de outras regiões cerebrais e receptores distribuídos pelo corpo, como nos seios carotídeos, arco aórtico, origem da artéria subclávia e no próprio coração. Os sinais eferentes descem pelo cordão espinhal, fazem sinapses com fibras pré-ganglionares e gânglios estrelados paravertebrais (direito e esquerdo). Os estrelados à esquerda innervam o VD, enquanto os da direita innervam as porções anterior e lateral do coração. No coração, os nervos simpáticos acompanham as artérias coronárias no subepicárdio, antes de penetrarem no músculo cardíaco^{50, 51}.

As fibras parassimpáticas são mais escassas. Iniciam-se na medula e seguem o nervo vago. No coração, começam pelo epicárdio, atravessam o

sulco atrioventricular e penetram o miocárdio terminando no subepicárdio. Normalmente suas fibras inervam os átrios e são mais raras nos ventrículos (principalmente parede inferior). Também modulam função dos nós-atrioventriculares e sinoatriais⁵¹.

A ação do sistema nervoso simpático e parassimpático não se resume somente ao coração. Também interferem nos dois principais determinantes da pressão arterial (PA) que são o débito cardíaco (DC) e a resistência periférica total (RPT).

O neurotransmissor do sistema simpático é a norepinefrina (NE) e do parassimpático, a acetilcolina (AC) que, atuando de forma conjunta, podem estimular ou inibir o coração, via receptores adrenérgicos ou muscarínicos.

A NE é produzida no terminal pré-sináptico do nervo simpático, através de uma série de passos: origina-se a partir do aminoácido tirosina, a qual é convertida em dihidroxifenilamina e, então, em dopamina. Esta é transportada ativamente e estocada em vesículas. Sequencialmente é transformada em NE pela enzima β -hidroxilase⁵⁰. A ação da NE na fenda sináptica tem efeito prolongado e mais amplo, em parte devido à recaptação nas terminações pré-sinápticas, pelos carreadores *uptake-1*, onde ela pode ser reestocada em vesículas e liberada subsequentemente quando solicitado, através de potenciais de ação. Na fenda podem ser metabolizadas pela monoamino-oxidase (MAO) ou catecol-O-metil-transferase (COMT) ou liberadas, via difusão, dos terminais nervosos para a corrente sanguínea⁵².

As ações do SNS se processam principalmente, como já dito, pela atuação dos neurormônios NE e também pela epinefrina que atuam nos

receptores específicos de membranas, denominados alfa (α) e beta (β). Os receptores α estão mais localizados nas arteríolas e seu estímulo leva a um aumento do tônus, provocando aumento da RPT. Já os receptores β , quando estimulados, produzem diferentes respostas no sistema cardiovascular, devido às localizações de diferentes subclasses. Estas compreendem o subtipo β_1 , localizado em grande densidade no coração, sendo, portanto, responsável pelo aumento da frequência cardíaca e pela contratilidade e, pelo subtipo β_2 , presente nas arteríolas que, quando estimulados, produzem vasodilatação. Portanto, os dois principais efeitos da epinefrina na circulação são o aumento do DC e a diminuição da RPT, com consequente aumento do fluxo para musculatura esquelética. Já a NE leva ao aumento da FC, diminuição do fluxo para músculos esqueléticos e aumento das pressões arteriais sistólicas e diastólicas^{52, 53}.

Há ainda os receptores β_3 , localizados principalmente nas coronárias, e relacionados a respostas inotrópicas negativas e os β_4 , localizados nos miócitos e relacionados a respostas inotrópicas positivas⁵⁴.

No SNP, os efeitos da acetilcolina nos receptores muscarínicos são mais discretos e de meia-vida curta, devido à alta concentração local da acetilcolinesterase, uma enzima que rapidamente degrada o neurotransmissor e impede seu aparecimento na corrente sanguínea⁵². Sua atuação serve como contrabalanço da função do SNS.

Disfunções no SNS exercem importante papel na falência cardíaca⁵⁵. Atividade simpática excessiva é um dos maiores contribuintes para a progressão rumo à insuficiência cardíaca, através do aumento do trabalho

cardíaco, promovendo eventos adversos como fibrose e levando à *down-regulation* dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos.

3.2 Cinética miocárdica da mIBG

A guanetidina é um potente agente bloqueador neuronal que age seletivamente nas terminações nervosas⁵⁶. Atua como anti-hipertensivo ao inibir seletivamente a neurotransmissão da NE das terminações nervosas. Quando modificada em meta-iodo-benzil-guanetidina (mIBG), há um aumento de sua afinidade pelos sítios de captação neuronal. A mIBG caracteriza-se como um aralkil-guanidina análogo da NE e resultante da combinação do grupo benzil do bretílio e da guanidina do grupo guanetidina. Sua ligação com o iodo-123 (iodinação) permitiu, através das técnicas nucleares, a visualização do SNS em humanos⁴⁵ e forneceu a primeira avaliação da neurotransmissão cardíaca pela técnica *single photon emission computed tomography* (SPECT)⁵⁰. As fórmulas moleculares da NE, guanetidina e mIBG, encontram-se esquematizadas na Figura 2.

Figura 2 - Estruturas moleculares da NE, da guanetidina e da ^{123}I -mIBG

Os mecanismos responsáveis pela captação miocárdica e retenção da ^{123}I -mIBG incluem dois caminhos: o neuronal, através dos canais de transporte ativo, denominados *uptake-1* e o não neuronal, pelos canais facilitadores de transporte (*uptake-2*) e pela difusão⁵⁷.

Além da NE, outras aminas como epinefrina e guanetidina são também transportadas pelo carreador *uptake-1*.

O radiofármaco mIBG é um análogo da NE, e assim sendo, por imitá-la, sofre captação neuronal com o mesmo mecanismo de armazenamento nas vesículas neurosecretoras das terminações nervosas pré-simpáticas. No entanto, ao contrário da NE, após a captação pré-sináptica, via *uptake-1*, o radiofármaco ^{123}I -mIBG não é catabolizado e assim não exerce o papel de neurotransmissor, localizando-se em alta concentração no citoplasma. Outra

importante diferença é que ele não é metabolizado pelas enzimas MAO ou COMT. Na Figura 3, encontra-se a esquematização deste processo.

A captação no miocárdio também é possível através do caminho não neuronal, que consiste nos canais facilitadores do processo denominados *uptake-2* e difusão. Eles removem a NE do espaço extracelular⁵⁰, porém exercem um papel secundário em humanos. Isto foi comprovado através da averiguação da não concentração da mIBG em corações transplantados. Precocemente após o transplante, o coração está denervado e nestes pacientes não se evidenciou acúmulo significativo da ¹²³I-mIBG. Após considerável período de tempo, quando ocorreu a reinervação do músculo do coração transplantado, houve acúmulo do traçador^{58, 59}.

Figura 3 - Representação esquemática de uma terminação nervosa com o mecanismo de captação da ¹²³I-mIBG. Arte: Douglas Pinheiro Miranda (modificado)

Tipicamente uma dose-padrão de 185 MBq (5 mCi) contém $6,25 \times 10^{-9}$ g de mIBG. O fato de não usar um carreador à molécula da mIBG tem melhorado a qualidade das imagens^{50, 60}, pois melhora o contraste do coração com as estruturas circunvizinhas⁶¹. A atividade específica da ¹²³I-mIBG utilizada neste trabalho foi de 5,4 a 19 mCi/mg (200 a 700MBq/mg).

3.3 Distribuição fisiológica e patofisiológica da mIBG no miocárdio

Em indivíduos normais, o padrão de distribuição do traçador não é homogêneo. A captação da ¹²³I-mIBG tende a ser menor no ápice (até 20% a menos que noutros segmentos), o que se relaciona com achados fisiológicos de distribuição da adrenalina⁵⁷. Já a parede inferior pode apresentar diferenças no padrão entre homens e mulheres e parece haver relação com a idade. Segundo Travin^{51, 62}, tanto a captação global e regional quanto a taxa de clearance (TC) parecem se alterar com o decorrer da idade, mesmo na ausência de doenças cardíacas. Defeitos na parede inferior são comuns e aparentemente mais proeminentes em homens, enquanto nas mulheres a parede lateral parece ser a mais comprometida. Morozumi et al., em trabalhos com mIBG, sugerem que a menor captação observada na parede inferior de indivíduos normais poderia ser um fenômeno fisiológico e estar mais relacionada com o tônus vagal do que com a atividade simpática do nervo⁶³.

Com o envelhecimento tem sido observada uma diminuição no padrão de captação da ¹²³I-mIBG, sobretudo nos indivíduos com mais de 60 anos.

Essa relação inversamente proporcional com a idade tem sido explicada baseada no declínio fisiológico da densidade de inervação simpática em corações de indivíduos mais velhos⁶⁴. Já para indivíduos mais jovens, o aumento do tônus vagal, principalmente na parede inferior, justificaria uma menor captação da ^{123}I -mIBG, sobretudo em atletas que têm bradicardia sinusal⁶⁵.

Algumas condições patológicas sabidamente alteram o padrão de captação e clareamento. Como exemplo, tem-se a *diabetes mellitus*, onde pode haver alteração na inervação simpática do coração, mesmo na ausência de doenças cardíacas associadas. Tais alterações, que tanto podem ser regionais como globais, podem indicar doença subclínica, o que pode incrementar o risco de evento cardíaco. Nestes pacientes, alterações da captação da ^{123}I -mIBG, mesmo sem evidências de neuropatia diabética, não deveriam ser consideradas como artefatos, e tais pacientes não devem ser incluídos em “grupo controle” de estudos comparativos.

Quanto aos medicamentos, existem classes de drogas que podem afetar a função autonômica do coração e, por conseguinte, a captação da ^{123}I -mIBG. Entre eles uma variedade de antidepressivos, drogas neuropsiquiátricas, antiarrítmicos simpatomiméticos, além de anti-hipertensivos (como bloqueadores de canal de cálcio). Outras medicações, que sabidamente melhoram o desempenho cardíaco, como beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina, também têm alterado o padrão de captação do ^{123}I -mIBG e, avaliados com outros parâmetros, como

classe funcional e FEVE, refletem em melhora nas condições cardíacas. No Anexo 1, estão listadas drogas que atuam inibindo a captação da ^{123}I -mIBG.

Existem outras condições, menos comuns, que também podem alterar o padrão de captação da ^{123}I -mIBG. Entre elas tem-se o uso de marca-passos e desfibriladores implantados, uma vez que podem danificar o miocárdio e sua inervação simpática nos sítios de implantação⁶⁶.

Outra situação é o transplante cardíaco em que, devido à denervação inerente ao processo cirúrgico, a captação da ^{123}I -mIBG é extremamente comprometida, e o processo de reinervação pode ser mensurado, o que pode ajudar no controle evolutivo de pacientes transplantados^{58, 59, 62}.

Finalmente, outro fator agressor ao coração, que pode levar a um comprometimento do SNS, é o uso da ATC em pacientes oncológicos. Para explicar o decréscimo de captação cardíaca do ^{123}I -mIBG no coração com miocardiopatia induzida pelos ATCs, dois mecanismos foram sugeridos. O primeiro é explicado pela destruição nervosa e o segundo, pela alteração funcional das fibras adrenérgicas, levando a uma hiperexcitação das terminações nervosas como mecanismo compensatório do prejuízo à bomba cardíaca³¹.

3.4 ^{123}I -mIBG e análise das imagens

Devido à grande diferença nos valores quantitativos obtidos pelos principais autores estudiosos do radiofármaco ^{123}I -mIBG, foi realizada uma grande avaliação retrospectiva com os estudos disponíveis relacionados

com o sistema adrenérgico miocárdico. Autores como Agostini, Verberne e Jacobson observaram grandes diferenças nos métodos aplicados para aquisição de imagens em toda a Europa. Tais diferenças poderiam afetar os parâmetros globais de captação do radiotraçador. Assim sendo, surgiu a necessidade de padronização de tais valores que culminou, em 2010, com *“The proposal for standardisation of I-123-MIBG imaging of the myocardial adrenergic system, announced by the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine and the European Council of Nuclear Cardiology”*⁶⁷.

Apesar de não estabelecer parâmetros numéricos para classificação das alterações, é proposto que valores normais da relação tardia coração/mediastino (C/M) e da TC variem em relação à idade (inversamente para a relação C/M e diretamente para a TC).

Em 2002, Amar D. Patel⁶⁸, em uma revisão sobre o assunto, sintetiza os valores publicados até então, para as relações C/M e TC da ¹²³I-mIBG (Tabela 3).

Tabela 3 - Relação C/M e TC em indivíduos saudáveis

Primeiro autor	Ano	Pacientes (n)	Relação C/M	Taxa de clareamento
Nakajima	1994	15	$2,1 \pm 0,2$	$10 \pm 0,6$
Tsuchimochi	1995	13	$2,9 \pm 0,2$	6 ± 22
Hattori	1996	12	$2,8 \pm 0,6$	$25 \pm 8,6$
Matsuo	1996	21	$2,6 \pm 0,3$	28 ± 3
Kuwahara	1998	17	$2,4 \pm 0,2$	37 ± 5
Tamura	1999	11	$2,3 \pm 0,2$	13 ± 12
Sakamaki	2000	7	$2,5 \pm 0,2$	$22,3 \pm 3,9$
TOTAL / MÉDIA		96	$2,5 \pm 0,3$	20 ± 10

Já no ano de 2011, o autor Agostini e col.⁶⁵, baseados em várias outras publicações, propõem como valores normais da relação C/M os índices que variam de 1,9 a 2,8. A média foi de 2,2.

Para a TC, o valor normal reportado foi de $9,6 \pm 8,5\%$.

Quanto à população infantil, ainda não há dados fidedignos. O trabalho de maior impacto foi o de Chen et al., 2008,⁶⁹ que conforme a idade encontrou os valores para a relação C/M descritos na Tabela 4. Nesse estudo não foi calculada a TC.

Tabela 4. Captação mIBG no coração, conforme idade⁶⁹

Grupo	Pacientes (n)	Média de idade	Relação C/M
I (0 - 24m)	9	12,9	$4,13 \pm 0,66$
II (25 – 48m)	12	35,4	$3,46 \pm 0,71$
III (49 – 72m)	13	59,4	$3,19 \pm 0,94$
IV ($\geq 73m$)	10	119,4	$2,84 \pm 0,48$

A maioria dos estudos tem utilizado as imagens planas para a análise da captação miocárdica da ^{123}I -mIBG, enquanto as imagens tomográficas (SPECT) têm sido utilizadas como parte de ensaios clínicos.

3.5 Aplicações clínicas

Apesar do apelo mais investigativo, muitos trabalhos têm comprovado a aplicabilidade dos estudos com ^{123}I -mIBG em várias modalidades de doenças cardíacas. Padrões anormais de concentração da ^{123}I -mIBG são descritos em pacientes com doenças com distúrbios autonômicos como Doença de Chagas⁷⁰, coronariopatias, diabetes, miocardiopatias, síndrome do QT longo e neuropatias autonômicas generalizadas³¹. Levando-se em conta que o coração, órgão vital, é disposto de parte mecânica e outra elétrica, os neuro-hormônios seriam os estimuladores carregados pelos neurônios para o desempenho de funções específicas como o inotropismo e o cronotropismo. Este marcador radioisotópico seria um “dosador” desta rede carreadora das informações. Dentre as principais doenças cardíacas com possíveis aplicações do estudo com ^{123}I -mIBG, têm-se:

- Insuficiência Cardíaca (ICC)
- Arritmias primárias
- Doença arterial coronariana com infarto
- Isquemia miocárdica sem infarto
- Avaliação do desenvolvimento da inervação após transplante cardíaco
- Monitoração dos efeitos das terapias farmacológicas

- Avaliação da cardiotoxicidade de drogas quimioterápicas anti-câncer
- Miocardiopatias
- Miocardites
- Neuropatia diabética
- Síndrome *Churg-Strauss* (variedade rara de vasculite que geralmente envolve os vasos miocárdicos)

Dentre todas estas aplicações do estudo cintilográfico com ^{123}I -mIBG, duas delas têm especial relevância nesta tese. A primeira é a monitoração dos efeitos das terapias farmacológicas. Já existe uma gama de artigos demonstrando que o estudo cintilográfico com ^{123}I -mIBG propicia uma efetiva monitoração dos efeitos terapêuticos de drogas, sobretudo no manuseio da ICC⁷¹. Entre as drogas estudadas aparecem: amiodarona, espirolactona, inibidores da aldosterona, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, beta-bloqueadores, sendo que o Carvedilol foi um dos mais estudados⁷², ou mesmo bloqueadores de receptores. O estudo cintilográfico cardíaco com ^{123}I -mIBG em pacientes com IC reflete a atividade do SNS e melhora o seguimento dos tratamentos instituídos.

A grande maioria dos trabalhos científicos que correlacionam coração com ^{123}I -mIBG é realizada em pacientes com ICC, tornando-a a entidade clínica mais estudada sob o prisma da modulação simpática com a ^{123}I -mIBG. A ICC, que acarreta alta morbimortalidade, é considerada para muitos autores como via final comum da maioria das doenças cardiovasculares. Compromete atualmente mais de 6 milhões de pessoas acima dos 20 anos

de idade, somente nos EUA⁷³. Na Europa, varia de 2 a 3% da população, mas aumenta rapidamente ao redor dos 75 anos (10 a 20% no grupo etário de 70-80 anos)⁷¹. No Brasil, apesar dos vieses de notificações e dos poucos recursos de informações epidemiológicas, estima-se, segundo o DATASUS (Ministério da Saúde), um valor em torno de 6,4 milhões de brasileiros⁷⁴.

Na ICC, vários fatores influenciam seu desenvolvimento, sendo, segundo muitos autores, considerada uma somatória de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si⁷⁴. Dentre os inúmeros fatores, o mecanismo regulatório neuro-hormonal desempenha papel crucial. À inervação cardíaca atribui-se importante papel na fisiopatologia⁷⁵, desde a ativação do sistema renina-angiotensina até a atuação compensatória do SNS. Há um início rápido de tais adaptações, de minutos a horas, para a sustentação ou mesmo modulando a função ventricular em níveis próximos à normalidade⁷⁴. Na Figura 4, observa-se esta progressão de modo esquematizado.

Figura 4 - Modelo de progressão da ICC⁷⁴

Em pacientes com ICC, observa-se um incremento da resposta simpática associada à retração do SPS, com redução do débito cardíaco levando à deterioração da estrutura miocárdica neuro-hormonal e a alterações na estrutura miocárdica que pioram esta condição e levam a resultados deletérios. Inicialmente uma tentativa de compensação para manter a potência cardíaca é acionada com aumento de liberação da NE, promovendo seu transporte via *uptake-1*. Eventualmente este mecanismo pode estar sobrecarregado, o que pode acarretar redução na densidade do carreador *uptake-1*, promovendo, assim, um aumento da concentração da NE plasmática, o que pode ser correlacionado com o aumento da TC da ^{123}I -mIBG em pacientes com ICC. Com a evolução da disfunção cardíaca, ocorre uma diminuição da função pré-sináptica devido à menor densidade de neurônios além da regulação negativa dos carreadores *uptake-1*, provavelmente levando ao decréscimo da captação cardíaca (menor relação coração/mediastino) em doença avançada.

Um marco recente, sobre o uso da ^{123}I -mIBG e a IC, foi o estudo *ADMIRE-HF (Adre View Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure Study)*, em que uma simples contagem, a relação coração/mediastino (C/M), analisada em uma imagem plana anterior do tórax, foi considerada um forte preditor prognóstico na insuficiência cardíaca em pacientes com redução na fração de ejeção ($\leq 35\%$) e classe funcional II ou III da *New York Heart Association* (NYHA). Esta relação C/M proveu informações preditivas importantes como eventos cardíacos em pacientes com IC além das

variáveis clínicas, FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) e peptídeo natriurético^{49, 65}.

Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os participantes recrutados para o estudo (pacientes e grupo controle) assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

4.2 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo transversal.

A amostragem foi por conveniência.

4.3 Amostra

No presente estudo, foram recrutados 118 pacientes portadores de neoplasias primárias tratadas com ATC na infância e adolescência. Todos os pacientes foram atendidos e tratados na Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos. Salienta-se que foram também considerados atendimentos pediátricos, mesmo aqueles casos em que o paciente já apresentava idade igual ou superior a 18 anos, mas que fora acometido por um tumor característico da infância. Todos os pacientes eram acompanhados no Ambulatório de Oncopediatria do referido hospital.

Dos 118 pacientes recrutados, 27 foram excluídos do estudo: um por óbito, um por recidiva aguda da doença, quatro por abandono durante realização dos estudos, oito por terem recebido terapia cardioprotetora durante o tratamento e quinze por terem sido expostos também à radioterapia torácica (independente do lado do tórax).

Concomitantemente estudou-se um grupo controle constituído por quarenta e dois indivíduos saudáveis, sendo que dois foram excluídos, pois ao exame clínico e ecocardiográfico, apresentaram-se hipertensos e com sinais de hipertrofia concêntrica do VE.

A Tabela 5 enumera os casos segregados por doença para este estudo, bem como o número total de pacientes e atendimentos por neoplasia, no período de 2000 a 2012, na referida instituição.

Para cada paciente, foi preenchido um formulário com as informações relevantes para o estudo dos dados, que incluíram desde identificação, dose e tipo de ATC recebido, até dados como reações aos quimioterápicos (Anexo 3).

Tabela 5 - Distribuição de tumores e frequência da amostra, segundo tipo histológico do câncer. Na quarta coluna, o número total de casos atendidos na Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos, no período de 2000 a 2012, independentemente da idade

1º tumor primário	Frequência	Porcentagem	Nº casos na Fundação
ASKIN	1	1,1	2
Carcinoma de Rinofaringe	1	1,1	132
Tumor Renal de Células Claras	1	1,1	849
Neuroblastoma	2	2,2	63
Sarcoma Sinovial	2	2,2	120
Leucemia Linfocítica Aguda alto risco	2	2,2	224
Leucemia Mieloide	2	2,2	439
Leucemia Linfocítica Aguda baixo risco	3	3,3	*
Linfoma de Hodgkin	7	7,7	548
Ewing	9	9,9	131
Tumor de Wilms	12	13,2	60
Linfoma não Hodgkin	15	16,5	95
Osteossarcoma	17	18,7	242
Leucemia Linfoide	17	18,7	282
TOTAL	91	100	3.187

Obs.: (*) não houve diferenciação entre Leucemias Linfocíticas Agudas de baixo e alto risco na contabilidade do total de casos, portanto o número 224 abrange os dois subtipos.

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1.1 Critério de inclusão dos casos

Para este estudo, foram recrutados pacientes metastáticos e não metastáticos com tumores característicos da infância e adolescência, tratados com ATC, que sobreviveram ao tumor primário e que tiveram alta por critérios de cura há mais de cinco anos ou que estivessem fora de tratamento há, pelo menos, dois anos.

4.3.1.2 Critérios de não inclusão dos casos

Não foram incluídos os seguintes pacientes: pacientes com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, gestantes, hipertensos, diabéticos, os que também realizaram radioterapia no tórax e os discordantes em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

4.3.1.3 *Critérios de inclusão para o grupo controle*

Foram incluídos como controles os indivíduos saudáveis que aceitaram participar do protocolo de pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

4.3.1.4 *Critérios de não inclusão para o grupo controle*

- Mulheres gestantes ou em regime de amamentação;

Indivíduos portadores de:

- Hipertensão arterial;
- Diabetes mellitus;
- Uso de drogas que pudessem interferir na captação da mIBG (Anexo 1);
- Doença vascular periférica;
- Cardiopatias.

4.3.2 *Recrutamento dos voluntários: pacientes e indivíduos do grupo controle*

O recrutamento dos pacientes teve início no dia 19/03/2008, no ambulatório de acompanhamento (*Follow up*) do Departamento de Pediatria da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Os indivíduos do grupo controle que concordaram em participar do estudo foram recrutados ativamente dentre os contatos na própria instituição. Crianças com tumores neuroendócrinos que precisaram realizar pesquisa de corpo inteiro com ^{123}I -mIBG como parte do protocolo de estágio e precedendo ao tratamento, também foram incluídas no estudo.

4.4 Avaliações

4.4.1 Anamnese

No primeiro encontro, foi aplicado um questionário que incluía dados pessoais, técnicos e uma anamnese direcionada (Anexo 3) para coleta de informações como idade, histórico pessoal de doenças, IMC, utilização de medicamentos, evolução clínica, dose recebida de quimioterápico, tipo de tumor, cirurgia, estágio, complicações clínicas e avaliação da classe funcional (NYHA).

4.4.2 Avaliação ecocardiográfica

Todos os indivíduos participantes deste estudo foram submetidos às avaliações ecocardiográficas para avaliação morfológica do coração, com o objetivo de se afastarem alterações que pudessem interferir. Os estudos ecocardiográficos foram realizados por um mesmo médico (cardiologista com especialização em ecocardiografia), vinculado ao Hospital de Câncer de

Barretos – Fundação Pio XII. Foi utilizado um equipamento de ultrassonografia bidimensional com Doppler e fluxo em cores (*General Eletric - Logiq 7Pro*), transdutor ecocardiográfico modelo 3S.

As imagens foram obtidas com o voluntário em decúbitos dorsal e lateral esquerdo. Na Figura 5, um exemplo de exame realizado em um indivíduo do grupo controle.

Figura 5 - Exemplo de ecocardiograma realizado em um dos controles: A) corte quatro câmaras e B) módulo “M” para avaliar a FEVE.

4.4.3 Ventriculografia radioisotópica (VR)

A função ventricular esquerda, espelhada pela FEVE, é considerada o parâmetro isolado de maior importância na avaliação cardíaca, representando em várias situações a base para condutas terapêuticas. A VR é considerada, dentre os métodos não invasivos, o método padrão-ouro para a aferição da FEVE⁷⁵.

Para a realização da VR, foi utilizada a técnica de marcação de hemácias *in vivo*: após a injeção intravenosa de um frasco de pirofosfato

diluído em 10 mL de solução fisiológica 0,9%, contendo cloreto estanoso (2,0 mg), aguardou-se de 15 a 20 minutos. Posteriormente, coletaram-se 5 mL de sangue em seringa, contendo anticoagulante ACD-A (*Anticoagulant Citrate Dextrose Solution*) e 10 mCi de pertecnetato ^{99m}Tc . Utilizou-se um equipamento específico (o mesmo utilizado no banco de sangue) para homogeneizar lentamente o *pool* de hemácias. Após 15 minutos de homogeneização e consequente marcação das hemácias, este material foi reinjetado na veia do paciente e/ou indivíduo controle.

4.4.4 Aquisição de imagens das câmaras cardíacas

Sequencialmente, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal com membros superiores estendidos e três eletrodos posicionados: um parasternal esquerdo, superiormente, e os outros dois nas regiões inframamílares. As imagens foram adquiridas em uma câmara à cintilação equipada com dois detectores, modelo Forte Philips JetStream, de alta resolução espacial, adotando-se matriz de 64X64 com ciclo cardíaco dividido em 32 frames para propiciar melhor análise da função diastólica, zoom 2,19 x (27,3) cm com estatística de contagens de, pelo menos, 250.000 por quadro. O *gantry* da câmara à cintilação foi posicionado na projeção oblíqua anterior esquerda, de 30 a 45°, ou na melhor projeção que evidenciasse a divisão septal (*best septal view*). No início da aquisição, o sistema computacional calculou a duração média dos intervalos RR do ECG durante

um minuto, com variações positivas ou negativas de 10%. Deste modo, estabeleceu-se a faixa de aceitação dos ciclos cardíacos a serem adquiridos. A média da frequência cardíaca registrada no ECG, durante o período de aquisição, foi considerada a frequência cardíaca de repouso (FCR). A interpretação das imagens foi realizada por um médico experiente do Departamento de Medicina Nuclear, baseado nas imagens processadas, como no exemplo da Figura 6.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada por meio da fórmula:

$$FEVE = (CD \text{ máx.} - CS \text{ máx.}) / (CD \text{ máx.} - BG) \times 100$$

Onde:

CD máx.= contagens máximas no ventrículo esquerdo no final da diástole,

CS máx.= contagens máximas no ventrículo esquerdo no final da sístole,

BG = *Background* (radiação de fundo).

Para mensurar parâmetros da função ventricular, utilizaram-se ferramentas fornecidas pelo fabricante. Para tal, a curva de atividade/tempo foi empregada para cálculo das derivadas do trecho descendente e ascendente da curva, em que se obtêm os ritmos e tempos de ejeção e de enchimento ventricular esquerdo denominados: *peak filling rate* (PFR), *peak emptying rate* (PER), *time to peak filling rate*. O PFR foi analisado como

parâmetro para avaliação da função ventricular diastólica, expresso em contagens por segundo, no final da diástole (CFD/s).

Figura 6 – Exemplo de ventriculografia radioisotópica realizada com hemácias marcadas com ^{99m}Tc . Na Figura A, imagens da diástole e da sístole máximas, análise de fase, gráfico da atividade x tempo e FEVE (segmentar e geral). Na Figura B, os valores das taxas de enchimento e esvaziamento do VE

4.4.5 Cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG

Todas as cintilografias cardíacas com ^{123}I -mIBG foram realizadas no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII sempre pelo mesmo médico nuclear vinculado ao departamento, tendo sido empregada a mesma gama câmara para todos os exames da marca *Philips*, modelo *Forte AZ Jetstream*, equipada com dois detectores de alta resolução e baixa energia.

Todos os pacientes e controles que foram submetidos à avaliação com ^{123}I -mIBG tiveram um preparo prévio com suspensão de cafeína e drogas que pudessem interferir nos exames (Anexo 1). Uma hora antes da administração da ^{123}I -mIBG, foi administrado, por via oral, de 40 a 50 mL de iodo “frio”, na forma de xarope de iodeto de potássio, com a finalidade de realizar o bloqueio da glândula tireoide⁷⁶. Foram realizadas duas sequências de imagens, a primeira 15 minutos e a segunda após 3,5 horas da injeção endovenosa do radiotraçador, com duração de, pelo menos, um minuto e monitoramento da pressão arterial concomitantemente. As doses utilizadas neste trabalho variaram de 4 a 8 mCi (148 a 296MBq). A Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) preconiza uma dose mínima de 1mCi (37MBq) e classifica o radiotraçador ^{123}I -mIBG na classe “B”. O cálculo da dose a ser administrada é feito multiplicando-se 28 MBq pelo valor correspondente na classe “B” que, por sua vez, varia de acordo com o peso³.

Utilizou-se protocolo de aquisição de imagens planas, obtidas na projeção anterior com matriz 256 x 256 com o indivíduo avaliado em decúbito dorsal e braços elevados, fotopico em 159 keV e janela de 15%, adquirindo-se 2.000.000 de contagens nas imagens precoces e por tempo equivalente nas imagens tardias^{65, 67}.

4.5 Análise

Foi realizada análise semiquantitativa, obtendo-se índices a partir da relação C/M precoce e tardia e pela TC. A região de interesse (ROI) do mediastino foi padronizada em 13x13 pixels na sua porção superior e a ROI do coração foi feita manualmente, sempre pelo mesmo médico nuclear (Figura 7). Tanto a relação C/M precoce quanto a tardia foram determinadas dividindo-se a média de contagens por pixel do coração pela média de contagens por pixel do mediastino.

O cálculo da TC foi realizado por meio da fórmula proposta pela *European Association of Nuclear Medicine Guidelines*, com aplicação da correção de decaimento, de acordo com o tempo transcorrido entre injeção e imagem tardia:

$$TC = \frac{\{(Cp - Mp) - [(Ct - Mt) \times \Delta t^*]\}}{(Cp - Mp)} \times 100$$

Sendo:

Cp = média de contagens por pixel no coração em imagem precoce,

C_t = média de contagens por pixel no coração em imagem tardia,

M_p = média de contagens por pixel no mediastino em imagem precoce,

M_t = média de contagens por pixel no mediastino em imagem tardia,

Δt^* = Correção de decaimento do ^{123}I para o tempo transcorrido entre a injeção e a realização da imagem tardia.

Figura 7 – Estudos de cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG. A região retangular corresponde à ROI do mediastino, com 13 x 13 pixels, e a região ovalada, à ROI cardíaca. Na parte superior: estudo de um indivíduo do grupo controle, com imagens precoce (A) e tardia (B) com valor da relação C/M de 2,4 e TC de 9,6%. Na parte inferior: imagens de um paciente, sendo (C) a imagem precoce e (D) tardia, com valor da relação C/M de 1,6 e TC de 17,4%

4.5.1 Análise estatística

Foram realizadas análises das diversas características dos diferentes exames dos pacientes em relação ao grupo controle.

Associações da FEVE pela VR com relação a sexo, à faixa etária, à dose de ATC e ao tempo transcorrido entre suspensão do tratamento ou cura e exame com ^{123}I -mIBG foram verificadas através do teste exato de Fisher.

Os vários índices da VR foram analisados, comparando-se grupo pacientes com o grupo controle através do Teste “t” para grupos independentes.

Também foram elaboradas duas curvas ROC para verificar pontos de corte nas variáveis da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG (H/M 3,5h e TC) que pudessem discriminar grupo controle de pacientes.

Resultados

5 RESULTADOS

Como se tratava de um dos critérios de exclusão à admissão, nenhum dos pacientes apresentava sinais ou sintomas de comprometimento cardiovascular. Todos se apresentaram hígidos. A idade média dos pacientes, na primeira consulta, foi de 9,9 anos (DP= 6,23) e à realização dos estudos cintilográficos foi de 16,98 anos (DP= 6,72). No grupo controle, a idade média para a realização dos estudos foi de 22,8 anos (DP= 7,31). As características demográficas (sexo e cor), o tipo histológico dos tumores e os dados obtidos com a cintilografia com ^{123}I -mIBG e VR estão dispostos nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 - Características demográficas da população de estudo, tipos histológicos e classe dos tumores avaliados

Características da população		Pacientes n (%)	Controle n (%)
SEXO	Masculino	49 (53,8)	26 (65)
	Feminino	42 (46,2)	14 (35)
COR	Branco	66 (72,5)	29 (72,5)
	Não brancos	25 (27,5)	11 (27,5)
TUMOR PRIMÁRIO	Osteossarcoma	17 (18,7)	0
	L. linfóide	17 (18,7)	0
	LNH	15 (16,5)	0
	Wilms	12 (13,2)	0
	Ewing	9 (9,9)	0
	LH	7 (7,7)	0
	LLA-RB	3 (3,3)	0
	LLA-AR	2 (2,2)	0
	L. mieloide	2 (2,2)	0
	Neuroblastoma	2 (2,2)	0
	Sarcoma sinovial	2 (2,2)	0
	Ca rinofaringe	1 (1,1)	0
	ASKIN	1 (1,1)	0
	Renal de células claras	1 (1,1)	0
CLASSES	Controle	0	40 (100)
TUMORES PRIMÁRIOS	Ósseos	26 (28,6)	0
	Hematológicos	24 (26,4)	0
	Linfáticos	22 (24,2)	0
	Sólidos	19 (20,8)	0

Tabela 7 - Dados obtidos com a cintilografia com ^{123}I -mIBG e VR

Exames	Paciente	Controle
	Média (DP)	
Relação C/M – 3,5 h	2,24 (0,29)	2,27 (0,24)
TC (%)	10,28 (12,92)	9,64 (11,97)
FEVE - VR (%)	60 (6)	64 (6)

O tempo médio transcorrido, entre a cura ou parada do tratamento e a realização do estudo com ^{123}I -mIBG, foi de 62,26 ($\pm 41,03$) meses.

Para análise dos dados, foram cruzadas todas as informações apuradas com os exames (VR e cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG), a fim de se estabelecer se havia uma relação de concordância ou não.

Na avaliação da densidade de inervação, foi utilizado o estudo cintilográfico cardíaco com ^{123}I -mIBG. Sendo que as informações de maior relevância foram: relação C/M de 3,5 horas e a TC.

No grupo dos pacientes, a média de acúmulo da ^{123}I -mIBG - 3,5h, avaliada pela relação C/M, foi de 2,23 com IC [95%] (2,17 – 2,29). A média da TC foi de 10,27% com IC [95%] (7,52 - 13,03). Para ambas as informações, os valores apresentaram-se dentro da normalidade. Em quatro pacientes, não foi avaliada a TC, pois neles as imagens tardias foram adquiridas com *zoons* diferentes, impossibilitando, assim, o cálculo mais fidedigno da TC do radiofármaco.

Nas Figuras 8 e 9 e na Tabela 8, observa-se a comparação do grupo de pacientes com o grupo controle, onde a média da relação C/M foi de 2,26 com IC [95%] (2,18 – 2,34) e a TC foi de 9,64% com IC [95%] (5,76 - 13,52).

Figura 8 - Box *plot* dos grupos de pacientes e controles comparados com a relação C/M tardia

Figura 9 - Box *plot* dos grupos de pacientes e controles em relação à taxa de clareamento (TC)

Tabela 8 - Descrição e comparação dos grupos de pacientes e controles

		n	Média	Desvio-padrão
TC (%)	Paciente	87	10,27	12,92
	Controle	40	9,64	11,97

Ao se comparar a variável quantitativa “dose dos quimioterápicos” (< 450mg/m²) com as variáveis: relação C/M – 3,5h e TC, não houve correlação entre as mesmas, como ilustra a Figura 10, em que o valor de r foi de -0,06 e 0,08, denotando falta de associação e associação fracamente negativa, respectivamente.

Figura 10 - Diagramas de dispersão, comparando a relação C/M – 3,5h (quadro superior) e TC (quadro inferior) com doses dos quimioterápicos (<450mg/m²)

Quando se comparou a variável quantitativa “dose dos quimioterápicos” ($\geq 450\text{mg/m}^2$) com as variáveis relação C/M – 3,5h e TC, também não houve correlação entre as mesmas. Vide Figura 11.

Figura 11 - Diagramas de dispersão, comparando a relação C/M – 3,5h (A) e TC (B) com doses dos quimioterápicos ($\geq 450\text{mg/m}^2$)

Os exames para a aferição da FEVE foram realizados através da VR.

Na avaliação da FEVE pela VR, o grupo de pacientes apresentou média de 60,40% com IC [95%] (59,06 – 61,73).

No grupo controle, a avaliação FEVE apresentou média de 64,08% com IC [95%] (62,16 – 65,99).

Ao se compararem as médias dos dois grupos em relação às variáveis obtidas com a cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG e VR, observou-se somente na FEVE uma diferença de -3,68, em que o p valor foi $< 0,01$ e o IC (-5,99; -1,37), evidenciando assim a existência de uma diferença. Tabela 9 e Figura 12.

Tabela 9 - Comparação das médias dos dois grupos em relação às variáveis obtidas com os estudos de cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG e VR

Variáveis	Diferença entre médias (pacientes e controle)	p-valor	IC95%
C/M_3h**	-0,01	0,50	(-0,06; 0,03)
TC	0,64	0,79	(-4,18; 5,45)
FEVE_VR	-3,68	$< 0,01$	(-5,99; -1,37)
PFR	-0,18	0,22	(-0,48; 0,11)
TPFR**	-0,02	0,74	(-0,13; 0,09)

*teste t de Student

**em logaritmo

Figura 12 - Comparação da FEVE pela VR entre os grupos de pacientes (1) e controle (2)

Dentre os 91 pacientes estudados, dois deles apresentaram valores da FEVE abaixo do normal: 45 e 46% (valor referência > 50%). Ressalta-se, ainda, que, destes dois, um deles também apresentava a relação C/M de 1,86 (valor de referência > 1,9).

Ao se analisarem outros dados da VR como os tempos de enchimento diastólico e sistólico, não foi observada relevância nos dados, ou seja, para todas as informações, os valores apresentaram-se normais e, em comparação com o grupo controle, também não houve diferença estatística (o menor valor de p foi 0,17) (Tabela 10). Levando-se em consideração que as variáveis da VR, denominadas *Peak Filling Rate* e *Time to Peak Filling Rate*, fornecem um sensível cenário da função diastólica do VE, conclui-se

que ainda não há indícios de comprometimento da função cardíaca diastólica.

Tabela 10 - Descrição e comparação dos grupos, nas variáveis do exame de VR

Variável	Grupo	n	Média	DP	P-valor*	Diferença estimada (IC 95%)
Peak Filling Rate (mL)	Controle	40	3,95	0,77	0,23	0,18 (-0,12; 0,49)
	Paciente	91	3,76	0,83		-
Time to Peak Filling Rate (ms)	Controle	40	124,40	32,76	0,85	1,36 (-14,1; 16,8)
	Paciente	90	123,04	44,32		-
End of Rapid Filling Period (ms)	Controle	40	576,85	59,76	0,29	11,65 (-10,20; 33,50)
	Paciente	90	565,20	57,37		-
Time to End Systole	Controle	40	333,93	30,55	0,30	7,29 (-6,63; 21,20)
	Paciente	91	326,64	39,57		-
Peak emptyng rate	Controle	40	3,79	0,53	0,17	0,15 (-0,06; 0,36)
	Paciente	91	3,65	0,58		-

*Teste t para grupos independentes

Outra comparação realizada foi em relação às doses de ATC. Tomando-se o valor de 450 mg/m² como limítrofe para maior ou menor probabilidade de ocorrência de eventos cardiotóxicos, dividiram-se os pacientes em dois grupos: os que receberam doses menores que 450 mg/m² e os que receberam doses iguais ou maiores. Em ambos os grupos, quando

comparados com a relação C/M tardia e a TC, não houve diferença significativa. Vide Figuras 13 e 14, bem como Tabelas 11 e 12.

Figura 13 - *Box plot* da comparação do grupo controle e grupo de pacientes (com doses de ATC $\geq 450\text{mg/m}^2$ e $< 450\text{mg/m}^2$) com a relação tardia C/M (p valor = 0.28)

Figura 14 - *Box plot* da comparação do grupo controle e grupo de pacientes (com doses quantizadas de ATC) com a TC (p valor = 0.79)

Tabela 11 - Descrição e comparação das doses de QT quantizadas em relação à TC

	Dose QT quantizada	n	Média	Desvio-Padrão
TC (%)	< 450 mg/m ²	82	10,18	13,24
	≥ 450 mg/m ²	5	11,78	5,80

Tabela 12 - Doses de QT quantizadas: descrição e comparação com a relação C/M tardia

	Dose QT quantizada	n	Média	Desvio-Padrão
Relação C/M em 3,5 h	< 450 mg/m ²	86	2,24	0,29
	≥ 450 mg/m ²	5	2,09	0,22

O estudo abrangeu dois tipos diferentes de ATC: a daunorrubicina e a doxorubicina. Apesar de pertencerem à mesma classe de medicamentos, houve esquemas terapêuticos, em que, dado à provável falta de uma delas, houve substituição pela outra, levando à soma das drogas e ao sinergismo de seus efeitos colaterais. Na Tabela 13, os tipos de ATC, associações e respectivas frequências.

Tabela 13 - Tipos de ATC, associações e frequência de uso nos pacientes estudados

Antraciclinas	Número de pacientes	%
Doxorrubicina	64	70,3
Daunorrubicina	18	19,8
Doxo + Dauno	9	9,9
Total	91	100

Ao se procurar correlação entre os tipos de ATC recebidos no tratamento e os valores oriundos da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG (relação C/M tardia e TC), a distribuição foi normal e utilizou-se análise de variância (ANOVA). Não se observou diferença estatística. Na relação C/M tardia e TC, o valor de p foi 0,509 e 0,597, respectivamente (Figuras 15 e 16 e Tabelas 14 e 15).

Figura 15 - *Box plot* da comparação entre os tipos de ATC com relação C/M tardia

Figura 16 - *Box plot* e índices estatísticos comparando tipos de ATC com TC.

Tabela 14 - Descrição da relação C/M tardia em relação aos quimioterápicos utilizados.

Droga	Doxorrubicina		Daunorrubicina		Doxo + Dauno	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Relação C/M 3,5h	2,26	0,32	2,18	0,2	2,23	0,17

Tabela 15 - Descrição da TC em relação aos quimioterápicos utilizados.

Droga	Doxorrubicina		Daunorrubicina		Doxo + Dauno	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
TC (%)	11	14,17	8,2	10,45	9,4	6,87

Finalmente tentou-se associação entre os sexos, tempo transcorrido desde o final do tratamento ou cura (aqui divididos em menor que 5 anos, entre 5 e 10 anos e superior a 10 anos) e relação tardia C/M. Como se pode observar na Figura 17 e nas Tabelas 16 e 17, também não houve diferença estatística. Os valores de p para as relações foram de 0,68 e 0,99, respectivamente.

Figura 17 - *Box plot* da comparação entre o tempo de cura e/ou suspensão do tratamento e realização da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG

Tabela 16 - Associação entre sexos e relação C/M com ^{123}I -mIBG

Sexo	Alteração na relação C/M em 3,5 horas		<i>p</i> -valor*
	Não	Sim	
Feminino	40 (47.1%)	2	0,68
Masculino	45 (52.9%)	4	

* Teste exato de Fisher

Tabela 17 - Associação entre tempo do final do tratamento ou cura e estudo com ^{123}I -mIBG

Tempo do final tratamento e estudo com ^{123}I -mIBG	Alteração na relação C/M com 3,5 horas		<i>p</i> -valor*
	Não	Sim	
< 5 anos	53	4	0,99
5 - 9 anos	8	0	
≥ 10 anos	24	2	

* Teste exato de Fisher

Conforme se observa na Tabela 18, seis pacientes (6,6% do total) apresentaram valores da relação C/M abaixo do mínimo encontrado na literatura, ou seja: 1,9. Correlacionando estes pacientes com o restante do grupo (relação C/M > 1,9) em relação às variáveis como idade, sexo, tempo de cura, dose de ATC recebida e TC, também não houve diferença significativa nos dados coletados. Os estudos de VR mostraram-se dentro da normalidade em cinco deles.

As Figuras 18 e 19 mostram, respectivamente, a correlação entre a TC e a FEVE com os grupos de pacientes com relação C/M < 1,9 (denominado de 0) e relação C/M ≥ 1,9 (denominado de 1).

Tabela 18 – Descrição dos valores das variáveis dos seis pacientes com valor da relação C/M menor que 1,9

Paciente	Idade (anos)	Valor relação C/M	TC	FEVE	PFR	TPFR
1	12	1,79	12,06	55	3,08	145,00
2	11	1,79	17,33	74	5,10	120,00
3	31	1,85	7,02	56	3,09	154,00
4	10	1,86	-5,83	45	3,39	119,00
5	23	1,88	53,39	62	3,06	68,00
6	5	1,89	15,27	60	3,71	126,00

Figura 18 - *Box plot* da correlação entre a TC e os grupos de pacientes que apresentaram relação $C/M \leq 1,9$ (grupo 0) e relação $C/M > 1,9$ (grupo 1)

Figura 19. *Box plot* da correlação entre a FEVE e os grupos de pacientes com relação C/M < 1,9 (denominado de 0) e relação C/M ≥ 1,9 (denominado de 1)

Finalmente, com o intuito de se estabelecer um ponto de corte para as variáveis C/M 3,5h e TC que discriminassem os pacientes dos controles, foram criadas duas curvas ROC.

Nessas curvas ROC a área sob a curva (AUC) representa a probabilidade de o grupo de pacientes possuir valores tanto da relação C/M 3,5h quanto da TC maiores que o grupo controle. Como elas são muito próximas de 50%, não se pode estabelecer esta diferença. Vide Figuras 20 e 21.

Figura 20 - Curva ROC da variável C/M 3,5h

Figura 21 - Curva ROC da variável TC

Discussão

6 DISCUSSÃO

O objetivo primário do tratamento do câncer não é tão somente sua erradicação ou prevenção da recorrência, como também o prolongamento da vida com qualidade. O aumento da sobrevida tem mostrado claramente as consequências indesejáveis das terapias, entre elas as injúrias ao sistema cardiovascular, como a cardiotoxicidade ⁶¹. Assim, a preocupação com o diagnóstico precoce ocupa papel principal na histórica luta contra o câncer. Com o advento de novas técnicas diagnósticas, bem como de tratamentos mais eficazes, ou mesmo novas estratégias de tratamento, houve um aumento dramático na sobrevida desses pacientes, sobretudo nos últimos 30 anos. Dessa forma, uma preocupação que cresce a cada dia é o acompanhamento desses pacientes, inclusive no aspecto tangente às sequelas provocadas pelo tratamento, seja ele cirúrgico, radioterápico ou mesmo quimioterápico. Assim como a Oncopediatria foi um importante divisor no tratamento e acompanhamento de pacientes infantis e adolescentes, culminando numa melhor sobrevida, nas últimas décadas surge outra importante subespecialidade: a Cardio-oncologia ou, dependendo do prisma observado, a Oncocardiologia. O fato é que um olhar mais atento tem-se feito necessário para esses pacientes que, muitas vezes, são curados de um câncer, mas passam a apresentar algum grau de ICC, mesmo que subclínica.

No presente estudo, o enfoque foi a avaliação cardíaca de pacientes tratados com ATC. Em um estudo de van der Pal et al. (2010) que avaliou

601 pacientes, 27% dos adultos sobreviventes tiveram função cardíaca anormal⁷⁷.

Neste trabalho os achados dos pacientes foram comparados ao grupo controle e, como mostrado nos resultados, foi feita a avaliação estatística de todas as variáveis quantitativas e qualitativas estudadas, com todas as comparações passíveis de serem realizadas. Como observado pela análise estatística, só houve diferença significativa nos valores da FEVE. Um questionamento inicial seria a presença de falso-negativos. Ora, levando-se em conta que, previamente aos estudos, os pacientes e os próprios indivíduos do grupo controle passaram por uma triagem clínica e ecocardiográfica, em que os usuários de drogas que pudessem interferir com o estudo (Anexo 1) foram descartados (para não implicar em alterações de tratamentos outros), bem como os portadores de doenças que pudessem interferir com os exames, como a hipertensão ou diabetes *mellitus*, as chances de falso-negativos foram minimizadas.

Inúmeras pesquisas, no decorrer dos anos, apontam para vários fatores que influenciam o desenvolvimento da cardiotoxicidade. Estes fatores podem ser manipulados, ou mesmo alterados, para minimizar tais ocorrências. Como exemplo, têm-se a associação de múltiplas drogas, tipos de ATC utilizados, tempo de infusão, dose cumulativa (quanto maior a dose cumulativa, maior o risco) ou mesmo a associação com outras formas de tratamento, como a radioterapia no tórax. No entanto, para certas características, não há ferramentas capazes de alterar o maior risco de desenvolvimento do dano cardíaco. Como exemplos, têm-se o sexo, em que

o feminino apresenta risco dobrado em relação ao masculino, a idade ao diagnóstico (os extremos, jovens e idosos, têm maior sensibilidade), os fatores genéticos (polimorfismos, genes envolvidos no metabolismo das ATCs)¹⁹ ou até a preexistência de doenças cardiovasculares prévias, como cardiopatias congênitas ou hipertensão arterial^{37, 78}.

As ATCs, ainda hoje, constituem parte fundamental no arsenal de terapias contra os tumores pediátricos. Como neste grupo etário observa-se maior sensibilidade às drogas e associado à alta taxa de cura (sobrevida em 5 anos maior que 80%)⁷⁹, tem-se aumentado o risco de complicações cardíacas destes indivíduos. Este risco eleva-se entre a segunda e terceira décadas de vida e chega a ser oito vezes maior que na população geral, aumentando em três vezes mais o risco de morte por causas cardiovasculares. Esta constatação fica explícita na Figura 22, onde Swain (2003) mostra a relação direta entre dose acumulada da ATC e probabilidade de eventos relacionados com a IC.

Figura 22 - Dose cumulativa de doxorubicina relacionada com insuficiência cardíaca congestiva em 630 pacientes que foram randomizados para receber um regime contendo doxorubicina mais placebo⁸⁰

O uso de cardioprotetores (como o cloridrato de dexrazoxano) e de ATCs modificadas (como a doxorubicina lipossomal peguilada) aponta para caminhos específicos na tentativa de minimizar o efeito cardiotóxico das ATCs. Por isso, neste trabalho, não foram incluídos os pacientes que fizeram uso de cardioprotetores. Atualmente existem alguns protocolos mundiais que ainda indicam altas doses de ATC, como o Protocolo Brasileiro de Tumores Ósseos. Nestes casos, na Fundação Pio XII, tais pacientes recebem rotineiramente a droga Dexrazoxano, no intuito de proteger o coração.

Como demonstrado, há evidências indubitáveis quanto aos fatores de risco, comorbidades, mortalidade e evolução dos efeitos deletérios de pacientes pediátricos ou mesmo adultos tratados com ATC. No entanto, dada sua possível evolução indolente, ainda há carência de um método diagnóstico que realmente aponte para alterações incipientes capazes de antecipar o diagnóstico ou mesmo prever a suscetibilidade de alguns pacientes para o desenvolvimento do dano cardíaco.

A biópsia endomiocárdica ainda é o método considerado padrão-ouro no diagnóstico do real dano da célula cardíaca. Sua grande objeção persiste no fato de ser um método invasivo, com todo risco inerente ao seu procedimento, e muitas vezes inconclusivo, devido ao fato de a evolução da agressão cardíaca ser frequentemente lenta, o que implicaria em repetição do procedimento. Outro importante aspecto descrito por Olmos, 1995, seria a necessidade de um patologista com experiência e conhecimento

específico em histologia cardíaca, sobretudo na avaliação da cardiotoxicidade precoce⁸¹.

Tanto na fase intratratamento quimioterápico quanto pós, a avaliação da função ventricular esquerda, através da FEVE, estabelecida pelo ECO ou mesmo pela VR, consiste no método mais utilizado pelos oncologistas no acompanhamento dos pacientes com câncer, sejam adultos ou mesmo pediátricos. No entanto, devido à reserva compensatória do miocárdio, principalmente nas crianças, que permite um débito cardíaco adequado, mesmo na presença de miócitos comprometidos ou disfuncionais, a FEVE mostra, na maioria das vezes, valores dentro da normalidade. Assim sendo, o dano cardíaco daquele exato instante pode estar subestimado. Muitos pacientes que exibem uma FEVE normal, durante o repouso, mostram valores anormais ao exercício ou mesmo com o estresse farmacológico⁸², sendo que estas alterações apresentadas podem não ser específicas, já que a avaliação, durante o estresse, também detecta anormalidades inespecíficas e defeitos mínimos no desempenho do VE não necessariamente associados à cardiotoxicidade causada pelas ATCs³⁸. Muitos trabalhos mostraram uma baixa correlação entre o dano observado à biópsia e a FEVE no repouso, sendo bem estabelecida a necessidade de um dano considerável a uma massa crítica de miócitos para que ocorra reflexo na FEVE^{83, 84}. Nos casos tardios de comprometimento cardíaco, a sensibilidade da FEVE pode aumentar consideravelmente, o que leva à procura por um método sensível o suficiente para rastrear esses pacientes

com alterações subclínicas. Tal meta tornou-se um importante propósito para muitos investigadores.

Não há uma relação linear entre a dose de ATC e alterações na FEVE. A função mantém-se preservada até que uma determinada dose crítica seja atingida. Após tal momento, o desempenho cardíaco pode deteriorar-se rapidamente²³ e, aí sim, métodos tradicionais como o ECO ou a VR têm grande sensibilidade na detecção do comprometimento cardíaco.

Nesse cenário, o uso de métodos não invasivos, como o estudo cintilográfico cardíaco com ^{123}I -mIBG, é apresentado como uma importante possibilidade de ferramenta diagnóstica, a fim de se detectar, o mais precoce possível, uma evolução desfavorável da agressão cardíaca, como a progressão para a ICC. Seu uso nas várias doenças cardíacas já mencionadas (item revisão) deixa claro sua aplicabilidade e valor prognóstico. Na avaliação de suas informações, a relação C/M precoce provavelmente reflete a integridade das terminações nervosas pré-sinápticas, enquanto a tardia combina informações da função neuronal (da captação até a liberação) através dos grânulos estocados nas terminações nervosas. Já o clareamento, aqui tratado como TC, indica como está o comportamento do SNS. Logo, um aumento da atividade simpática está associado a elevado valor de clareamento da ^{123}I -mIBG (rápida TC), portanto menor captação tardia. Esta diminuição da concentração cardíaca sugere disfunção simpática. Tal condição foi comprovada nos trabalhos de Wakasugi et col.⁸⁵.

Muitos estudos mostram que a captação cardíaca do ^{123}I -mIBG é menor em pacientes tratados com ATC, quando comparados aos não tratados e que o decréscimo da captação tem relação inversamente proporcional à dose de quimioterápico recebida^{37, 86}. Apesar desta tendência, alguns autores não observaram uma clara associação entre maior decréscimo da captação cardíaca com ^{123}I -mIBG e pior prejuízo funcional^{37, 86}.

Na literatura mundial, os poucos estudos comparativos existentes da relação entre pacientes pediátricos, cardiopatia por ATC e ^{123}I -mIBG abordam a questão na sua fase crítica, ou seja, no período de alterações agudas, quer intratratamento, quer imediatamente após. Dois grandes estudos realizados no Japão e Europa apontam com grande sensibilidade esta íntima relação de prognóstico entre dose recebida de ATC e alterações à cintilografia com ^{123}I -mIBG^{67, 86}. Para tanto, o que ficou bem explícito, foi o fato de os estudos serem coorte e por um período extenso de tempo²⁹, muitos ultrapassando os 10 anos. Além de que, como já dito, a grande maioria desses estudos foi adquirida no período durante a realização da quimioterapia, ou seja, das manifestações agudas, que por si só, já evidenciavam os pacientes mais sensíveis para desenvolvimento de cardiopatia crônica.

No presente estudo, a amostra obtida inicialmente foi gradativamente diminuída, uma vez que na busca de uma população de estudo sem grandes vieses, optou-se por afastar os pacientes submetidos à radioterapia em hemitórax esquerdo, o que levou a uma diminuição considerável no valor “n”,

pois tal prática faz parte do protocolo do tratamento de alguns tumores pediátricos, como linfomas, que representam um grupo importante de pacientes oncológicos. A radioterapia torácica pode aumentar o risco de dano cardíaco, quando principalmente associada à quimioterapia com ATC. Em estudo comparativo de irradiação em hemitórax esquerdo *versus* hemitórax direito e quimioterapia adjuvante padrão, para câncer de mama, foi observada disfunção cardíaca em 2,6% dos pacientes que receberam irradiação à esquerda contra 0,3% dos que receberam à direita⁸⁷. Mas não há uma limitação precisa, ou seja, do quanto o lado esquerdo do tórax pode estar exposto, quando a irradiação é no mediastino, como acontece em casos como os linfomas.

Na revisão literária, os estudos iniciais demonstraram doses variáveis de 3 a 5 mCi (111-185 MBq) de ¹²³I-mIBG como ideais para os exames. No entanto, para melhor qualidade das imagens, sobretudo as tomográficas (SPECT), a dose preconizada passou a ser 10 mCi⁵¹. Esta dose se justificou para uma melhor qualidade das imagens, principalmente nos estudos de disfunção cardíaca. Porém, como a população do presente estudo apresenta corações com função e volumes preservados, a dose de 5 mCi foi suficiente para uma boa qualidade de imagens. Sendo assim, apregoar os resultados obtidos a uma baixa dose, quando comparados à literatura, não procede. Além disso, sob o ponto de vista econômico, em serviços onde seu uso é rotineiro, uma avaliação prévia da condição cardíaca de cada paciente pode ser determinante na indicação da dose ideal, uma vez que a ¹²³I-mIBG é um radiofármaco produzido em ciclotron e, portanto, com custo elevado.

Apesar de se tratar de uma técnica com poucas variações na aquisição das imagens e subsequente análise das áreas de interesse, não há um consenso quanto à forma ideal. Durante a escolha da melhor metodologia, optou-se pela utilização do modelo europeu de delimitação das áreas de interesse⁶⁷. Uma vez que os resultados do presente estudo não foram concordantes com a maioria das publicações, foi realizado um levantamento das questões mais expressivas que poderiam ter interferido nos resultados, como tamanho, modelo e posicionamento das áreas de interesse. Quanto à forma (desenho) das regiões de interesse (ROI), havia duas opções: a primeira, e utilizada neste trabalho, foi o englobamento de todo o coração, sendo a área de interesse desenhada ao redor da borda epicárdica e do plano valvar, incluindo a cavidade ventricular esquerda, como na Figura 7; a segunda opção consistia no delineamento das paredes do VE, englobando somente o miocárdio, traçando as bordas epi e endocárdica e excluindo o plano valvar e a cavidade, como apresentado na Figura 23. Na análise de vários artigos, não pareceu haver diferença significativa. No entanto, tem-se a sensação de que, ao se delinearem as paredes e não o coração como um todo (Figura 23), acaba-se por excluir áreas imprescindíveis como as regiões compreendidas pelas paredes lateral e septal, o que talvez pudesse influenciar na quantificação total final. Os estudos tomográficos (SPECT) poderiam ser uma excelente ferramenta metodológica para minimizar esta possível variação. Quanto à variabilidade de delimitação das ROISs, uma vez que a interface alvo-BG por vezes é imprecisa, Jacobson e colaboradores mostraram que não houve alterações

significativas, ao desenhar múltiplas áreas de interesse, com variações importantes no tamanho e posicionamento. O resultado final mostrou alterações mínimas e sem consequências da relação C/M e TC, mesmo nos pacientes com significativa redução da captação da ^{123}I -mIBG⁸⁸.

Figura 23 - Imagem estática anterior de tórax de cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG, com ROI delineando o coração

Outro ponto que gera indagações é a evolução temporal dos pacientes submetidos à terapia com ATC. Kremer e colaboradores, ao realizarem uma revisão sistemática do assunto, em que analisaram a frequência e os fatores de risco de cardiotoxicidade subclínica associada às ATCs (caracterizada pela função sistólica anormal, através do ECO ou VR), evidenciaram aumento da sobrevida das crianças estudadas, apesar de danos cardíacos imediatos ou tardios⁸⁹. Também apontaram a dificuldade de interpretação desses resultados conflitantes como consequência de metodologias distintas, desde a seleção de pacientes, métodos utilizados

para avaliar a função cardíaca, duração do seguimento dos pacientes, tipo de ATC utilizada, esquema de administração da droga preconizado, além da concomitância de outras drogas cardiotóxicas e de irradiação mediastinal. Como nem todos os estudos relataram a mensuração dos resultados ao final da abordagem é possível que muitos casos de insuficiência cardíaca subclínica possam não ter sido diagnosticados.

Os estudos de sobreviventes são, de certa forma, um viés de seleção, pois os pacientes que morreram precocemente por miocardiopatia aguda não participaram da análise. Pacientes com cardiotoxicidade subclínica devem ser monitorados por um longo período de tempo, para se obter uma melhor compreensão sobre a consequência clínica⁸⁹. Vale ressaltar que, no presente estudo, embora houvesse uma grande variabilidade de idades e tempos de suspensão do tratamento (por término ou cura), mesmo estratificando-se em subgrupos, não houve alterações significativas nos dados encontrados.

Assim como descrito na retrospectiva de Kremer e colaboradores^{89, 90}, na realização deste trabalho, algumas dificuldades apareceram no decorrer de sua condução:

- Extravio de prontuários: no início da instituição, havia uma separação entre os prontuários e os fichários de quimioterapia, onde eram descritos as doses e o esquema de administração. Boa parte deste material foi resgatada, no entanto, em três pacientes elegíveis para o estudo, o cálculo foi baseado no protocolo institucional da época, pois tais fichas não foram encontradas.

- Frequentemente o foco principal do acompanhamento clínico é a recidiva da doença tumoral. Em franca conversa com os oncopediatras dentro e fora da instituição, a preocupação com o comprometimento cardíaco não parece assumir papel tão relevante, exceto se o paciente apresentar queixas específicas. Como já mencionado, a disfunção cardíaca pode ser subclínica, e o aparecimento de sinais e sintomas evidentes podem representar um retardamento no diagnóstico e, conseqüentemente, na abordagem terapêutica. Baseando-se em preocupações como estas, foi lançada a Primeira Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁹¹, uma publicação multidisciplinar, em que métodos como a VR e o próprio estudo com ¹²³I-mIBG são abordados.
- Há mais de um ano e meio, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN localizado em São Paulo/SP, órgão governamental responsável pela produção da ¹²³I-mIBG no Brasil, não tem produzido o radiofármaco. No decorrer do estudo, em cinco circunstâncias o estudo não foi realizado porque o material simplesmente não foi entregue. Assim sendo, não só ficou impossível concluir o estudo desses pacientes como também incluir novos no estudo, o que levaria a um aumento da amostra, podendo interferir na análise estatística. Até o momento não há perspectivas para o retorno da produção, sendo que o IPEN é o único produtor.

Outro aspecto relevante foi a dificuldade em acompanhar esses pacientes. Do total de pacientes incluídos no estudo, somente dois eram da própria cidade da instituição e o restante das mais diferentes localizações do país. Quando abordados e esclarecidos do que se tratava, a adesão era alta. No entanto, ao realizarem que teriam de voltar outras vezes para os demais exames, por vezes com diferença temporal de até duas semanas, muitos desistiram ou simplesmente não completaram os estudos. É importante salientar que o radiofármaco ^{123}I -mIBG deveria ser solicitado pelo menos uma semana antes para a programação da produção e que a VR, dado o fato de as energias do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{123}I serem próximas, exigia ser realizada noutro momento, com intervalo de, pelo menos, um dia. Estes foram outros empecilhos para uma amostragem maior.

Segundo Lipshultz, as manifestações deletérias do coração poderão ocorrer muito tardiamente, em até 20 anos ou mais após o tratamento com ATC^{21, 38}. Uma das justificativas para a não evidência de um número expressivo de alterações no presente trabalho pode residir no fato de que os pacientes selecionados para o estudo não corresponderam a uma amostra significativa da população ou ainda não tiveram comprometimento cardíaco. Associado ao fato de o indivíduo infantojuvenil apresentar maior sensibilidade aos ATCs, provavelmente, ao escolher indivíduos hígidos, criou-se uma pré-seleção ou uma seleção viciada. Assim sendo, o acompanhamento desses pacientes, ao longo dos anos, é que mostrará o provável real valor dos índices apurados neste trabalho.

Outra questão a ser abordada é o próprio material. O local onde se realizou o estudo com a ^{123}I -mIBG está aproximadamente a 500 km da sua produção (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN) e, em termos logísticos, há, pelo menos, 24h desde sua marcação e controle de qualidade (Anexo 4). Para garantir a qualidade, o material é transportado na forma congelada, assegurada pela embalagem mergulhada no gelo-seco. No entanto, no decorrer dos vários estudos, mesmo com um preparo padronizado, principalmente de bloqueio da glândula tireoide com iodo frio, foram observadas algumas alterações específicas, como captação em graus diferentes na glândula tireoide (Figura 24) ou até alterações do tipo desmarcação do material. Como exemplo, dois casos apresentaram importante acúmulo do radionuclídeo (iodo-123) em tireoide e estômago, além de pouquíssima retenção noutros sítios de concentração fisiológica do radiofármaco (Figura 25). Estes pacientes foram reconvocados, e os estudos repetidos *a posteriori*, sendo que os resultados foram normais. Com essas constatações questiona-se até que ponto, durante o desenvolvimento do estudo, o controle de qualidade deste radiofármaco, feito no local de produção do mesmo, foi suficientemente adequado para garantir a integridade e linearidade dos exames. Lembrar que ao contrário de fármacos liofilizados como o SESTAMIBI que depois de realizada a marcação com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se transformam em radiofármacos e são submetidos ao controle de qualidade para averiguar eficiência da marcação, o ^{123}I -mIBG, uma vez entregue, não tem como ser submetido a novos testes e/ou controles no local de destino.

Figura 24 - Imagens estáticas do tórax de pacientes diferentes realizadas 3,5 horas após injeção da ^{123}I -mIBG. Ambos não apresentavam problemas tireoideanos e tinham IMC próximos e, portanto, receberam a mesma dose de iodo frio. Notar na imagem à esquerda, a intensa concentração na glândula tiroide (seta). A imagem da direita mostra o padrão esperado de distribuição do radiotraçador, ou seja, baixo acúmulo na glândula tireoide

Figura 25 - Imagens anterior e posterior de Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{123}I -mIBG do paciente W.V.R. realizada após a constatação da não concentração do traçador no coração. Notar o intenso acúmulo na glândula tireoide (seta superior) e estômago (seta inferior)

Na análise estatística, não houve diferença nos valores encontrados em relação às variáveis da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG, quando comparados com o grupo controle, independentemente da dose de ATC recebida: maior, igual ou menor que 450 mg/m^2 .

No entanto, apesar de a amostra de pacientes ter apresentado valores normais de FEVE, a diferença das médias (pacientes – controle) foi de - 3,68, IC 95% (-5,99; -1,37), p valor < 0,01, ou seja, a FEVE do grupo de pacientes foi menor que a FEVE do grupo controle. Tal fato pode levar à inferência de que mesmo não havendo danos evidentes, ou mesmo alterações suficientemente abrangentes a ponto de alterarem as FEVEs, esta população já apresenta valores menores que podem significar disfunção cardíaca incipiente.

Há na literatura diferentes valores limítrofes para o risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade. Há autores que limitam em 300 mg/m²⁷⁸, outros em 450 mg/m². Agarwala e col.⁹², em um estudo com 55 pacientes pediátricos tratados com doxorubicina, documentaram alta incidência de decréscimo na FEVE e movimentação anormal das paredes do VE, mesmo em doses cumulativas de 180 a 200 mg/m². Esse estudo, associado a tantos outros^{93, 94}, propõe que o maior problema em limitar doses empíricas é que há uma grande variação interindivíduos do total de dose acumulada de ATC que irá precipitar a IC e que alguns pacientes poderão desenvolver a IC com baixas doses de ATC. Além do quê, como deixou claro Lipshultz e colaboradores, não se pode mais estabelecer um valor específico. Sabe-se de concreto que quanto maior a dose acumulada, maior o risco de cardiotoxicidade⁷⁸.

Portanto, mesmo não havendo uma população expressiva de pacientes com doses superiores a 450 mg/m², a baixa representatividade de doses consideravelmente altas para causar danos aos miócitos e SNS não

pode ser julgada como critério, suficiente o bastante, para justificar os dados encontrados. Baseando-se nesta premissa e correlacionando os vários dados obtidos, uma vez que não se encontrou relevância nas associações, questiona-se: o método não foi capaz de detectar alterações ou a população estudada está plenamente hígida? O que poderia explicar a falta de indivíduos realmente comprometidos?

À parte dos fatores já discutidos, nas investigações realizadas, chama atenção a teoria de Blanco e colaboradores⁹⁵ que propõe uma interação gênica, em que, em decorrência de um polimorfismo funcional da proteína carboxil-redutase devido a uma alteração na sequência gênica (caracterizado pela troca do aminoácido vanila pela metionina, na posição 244), o coração de alguns indivíduos teria uma alteração no metabolismo das ATCs. Independente da dose, mesmo que altas como 1000mg/m², a resposta do miocárdio seria caracterizada como mais resistente aos efeitos agressivos das ATCs, em decorrência de uma provável diminuição de formação intracardíaca dos metabólitos alcoólicos cardiotoxicos das ATCs.

Os danos celulares podem ocorrer numa massa crítica de tecido cardíaco, antes do decréscimo da função ventricular esquerda²⁹, tornando a cardiomiopatia evidente numa manifestação mais tardia do dano progressivo ao coração, quando avaliado pela função ventricular esquerda. A reserva compensatória do miocárdio pode causar uma subestimação do real dano cardíaco e, conseqüentemente, do risco de desenvolvimento da IC. A detecção das injúrias celulares antes que ocorra a disfunção cardíaca irreversível deve ser uma preocupação óbvia. O estudo cintilográfico

cardíaco com ^{123}I -mIBG é apontado como uma técnica que pode proporcionar tal abordagem.

Chama a atenção que uma parcela da amostra, seis pacientes, correspondente a 6,6% do total de indivíduos analisados, apresentou valores da relação C/M menor que os valores mínimos considerados normais na maior parte das referências literárias, bem como do próprio grupo controle. No entanto, não foi possível análise estatística ideal, porque qualquer resultado seria inconclusivo de acordo com a alta variabilidade e o tamanho amostral reduzido.

A diminuição da captação do ^{123}I -mIBG já está bem documentada em pacientes com miocardiopatia induzida pelas ATCs^{50, 64, 81}. Além disso, tem sido demonstrado que a cintilografia com ^{123}I -mIBG pode preceder o decréscimo da FEVE^{50, 81, 83, 84}. Consequentemente, tal método, entre outros, tem sido proposto para a detecção precoce da cardiotoxicidade induzida pelas ATCs, apesar de ainda não se saber o seu real valor prognóstico em pacientes com ICC pós-tratamento com ATC⁸⁷, ao contrário do que ocorre em situações como a ICC diretamente relacionada com isquemia, algumas arritmias, miocardites, entre outras doenças cardíacas. A disfunção no SNS que ocorre durante a progressão de muitas doenças como a isquêmica já está bem estabelecida, dado o número expressivo de estudos. Nela, os desarranjos, ao longo do tempo, induzidos pelo incremento de atividade do SNS incluem vasoconstrição arterial e venosa, retenção de sal e água pelos rins, aumento do consumo de O_2 , maior estresse das paredes do coração e requisição de mais energia, culminando na remodelação ventricular e fibrose

miocárdica. Somado a isto, o aumento da concentração da NE causa dessensibilização dos receptores adrenérgicos, levando a uma baixa tolerância ao exercício e aumento à susceptibilidade de ocorrência de arritmias e inclusive à própria morte⁵⁵.

Portanto, desde alterações meramente metabólicas até a instalação do dano cardíaco, com manifestação na FEVE, o tempo pode ser muito variável. De qualquer maneira, esses indivíduos, com valores fronteiros na cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG e função ventricular normais (ECO e VR), merecem um acompanhamento mais atencioso não só no aspecto clínico, mas também através de estudos complementares com imagens.

A utilização da ^{123}I -mIBG já está bem definida em inúmeras doenças cardíacas, das mais diversas origens. Uma abordagem mais extensa e constante se faz necessária para se estabelecer sua real contribuição, nos casos de cardiotoxicidade crônica por ATC.

A maioria dos estudos de cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG observados na literatura aborda pacientes na fase aguda da manifestação da cardiotoxicidade ou na fase crônica onde há manifestações clínicas de disfunção cardíaca. Sabendo-se que se trata de um exame relativamente caro para os padrões brasileiros, há de se ter muita cautela para propô-lo como estudo habitual no acompanhamento de tais pacientes. Apesar do seu potencial discriminativo e prognóstico, também falta um estudo do impacto na questão. Prova maior é que, ao se analisarem os *Guidelines* dos maiores centros de estudo desta metodologia, como o europeu e o japonês, onde a viabilidade econômica é uma *conditio sine qua non*, não se observa em

nenhum momento a indicação da cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG para fins diagnósticos ou prognósticos. Ainda não há consenso sobre o prognóstico que seus valores propõem e sobre a aplicabilidade dos parâmetros semiquantitativos obtidos nos estudos cardíacos com ^{123}I -mIBG e ICC⁹⁶.

Acredita-se que este trabalho poderá contribuir, com tantos outros, para ponderar a possibilidade de haver cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG no *roll* de algumas indicações específicas, sobretudo na abordagem propedêutica e mesmo medicamentosa de pacientes com danos cardíacos secundários ao uso das ATCs. Para tanto, um bom começo seria o retorno da produção do radiofármaco ao Brasil.

Outro aspecto relevante é a recente liberação da ^{123}I -mIBG pelo FDA (*food and drug administration*) para uso nos EUA. Certamente uma série de trabalhos será publicada nos próximos anos, aumentando o número de informações e a aplicabilidade do método.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

- 1) A cintilografia cardíaca com ^{123}I -mIBG não mostrou alterações neuronais cardíacas na comparação entre os grupos de pacientes e controle, tanto através da relação tardia C/M como da TC. Não houve diferenças estatísticas significativas na população de pacientes submetidos exclusivamente ao tratamento quimioterápico com ATC, na infância e adolescência, independente das doses.
- 2) Os valores da VR em repouso foram normais, seja na avaliação da FEVE, seja nos dados da VR que avaliam a função diastólica. No entanto, no quesito FEVE, houve diferença entre as médias dos grupos (p valor $< 0,01$), sendo que a FEVE do grupo de pacientes foi menor que a FEVE do grupo controle. Este achado pode sugerir alterações deletérias incipientes, no grupo de pacientes estudados.

Inferências

8 INFERÊNCIAS

Apesar de os testes exatos de Fisher não mostrarem dados de significância estatística, ao se levar em consideração os valores ditos como “normais” para a relação C/M tardia, conforme ilustram as Tabelas 3 e 4 que mostram os valores considerados normais para a relação C/M, pode-se observar que, na amostra estudada, seis pacientes (6,6%) apresentaram valores abaixo do menor valor apresentado nas tabelas que compilam os principais dados mundiais. Ao se comparar com os dados coletados do grupo controle, esta evidência fica mais expressiva ainda.

Nestes seis pacientes, a relação C/M foi menor que 1,9, a média da relação foi de 1,8 e a da FEVE foi de 58,6%. Ressalte-se, ainda, que neste grupo somente um dos pacientes também apresentou FEVE abaixo do normal: 45% e relação C/M de 1,8. Com tais alterações, o paciente foi revisado e não havia alterações clínicas ou ecocardiográficas que indicassem comprometimento do sistema cardiovascular. Tais achados podem ser um indício de que alguns pacientes já podem estar apresentando alguma desestruturação intrínseca no coração, em especial no SNS, levando a uma menor retenção do traçador no órgão. Comparado com a literatura, em que até 20% ou mais dos pacientes tratados com ATC podem evoluir para ICC, mesmo que subclínica, pode-se sugerir que tais pacientes mereceriam um acompanhamento mais precoce e seriado. Sabe-se que uma redução na retenção do radiofármaco ^{123}I -mIBG pode estar presente

não somente durante a terapia mas até vários anos após o término da mesma.

O acompanhamento desses pacientes, uma vez que ainda são jovens, poderá mostrar no futuro, se estas alterações observadas predisseram ou não a propensão ao dano cardíaco, bem como a evolução dos demais pacientes estudados neste trabalho.

Anexos

9 ANEXOS

Anexo 1. Drogas que interferem na concentração cardíaca da ^{123}I -mIBG

Drogas que interferem na captação da mIBG e suas meias-vidas

Anti-hipertensivos:

labetalol (T1/2 4,9 h)

reserpina (T1/2 33h)

Bloqueadores do canal de cálcio:

amlodipina (T1/2 35-50 h)

diltiazem (T1/2 3,7 h)

nifedipina (T1/2 1,8 h)

verapamil (T1/2 4 h)

Antidepressivos tricíclicos

amitriptilina (T1/2 21h)

imipramina (T1/2 18 h)

doxepin (T1/2 17 h)

Amoxapina, Loxapina

Simpatomiméticos:

Fenilefrina

Fenilpropranolamina

Efedrina / Pseudoefedrina

Cocaína (T1/2 0,8 h)

Drogas que possivelmente interfiram na captação de MIBG:

Anti-hipertensivos:

bloqueador neuronal adrenérgico

betanidina,

debrisoquina guanetidina

bretílio

Antidepressivos 'atípicos'

maprotilina

trazolone

antipsicóticos / antialérgicos

fenotiazínicos

clorpromazina

triflupromazina, prometazina, flufenazina, acetofenazina, perfenazina

procloprpromazina, tietilperazina, trifluoperazina

tioxantinas

clorprotixeno. tiotixeno

pimozida

clorprotixeno. tiotixeno

butirofenonas

droperidol

haloperidol

beta-simpatomiméticos (broncodilatadores)

albuterol isoetarina isoproterenol

metaproterenol terbutalina

Dobutamina

Dopamina

Metaraminol

Fonte:

http://www.sbbmn.com.br/utilitarios/manual/CMN_HCFMUSP_2004.pdf

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Pós-Informado

O(a) senhor(a) foi submetido(a) a tratamento com drogas quimioterápicas conhecidas como antracíclicos que são muito eficientes no tratamento de determinados tumores. No entanto, em longo prazo, estes medicamentos podem interferir no funcionamento de determinados órgãos como o coração, trazendo prejuízo às atividades rotineiras. Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de uma pesquisa, cujo objetivo é avaliar o quanto um conjunto de exames diagnósticos pode contribuir para melhor avaliar esta possível interferência, e como consequência antecipar o tratamento mais apropriado. Para tal, deveremos realizar uma cintilografia dinâmica de câmaras cardíacas e uma cintilografia miocárdica com mIBG-I123, em momentos diferentes, além de avaliação clínica com um cardiologista e realização do ecocardiograma (ultrassom).

É importante enfatizar que, para a realização do exame na Medicina Nuclear, é necessário tomar uma injeção com um elemento radioativo, cuja dose é pequena, mas adequada para realização de exames com fins diagnósticos. Esses dois exames não oferecem riscos para o(a) senhor(a) e nem para as pessoas próximas, não provocam reações indesejáveis nem alérgicas, mas o local da injeção pode, raramente, inflamar. Entretanto, vale ressaltar que mulheres grávidas não podem realizar este procedimento devido à possibilidade de danos raros, mas não desprezíveis, ao feto. Depois da injeção, o(a) Senhor(a) passará por um aparelho que não lhe incomodará nem encostará no seu corpo. Por fim, é importante reforçar que este tipo de exame é tão seguro que é rotineiramente realizado também em crianças.

Todas as informações obtidas serão empregadas unicamente para fins científicos sem jamais serem expostos os seus dados pessoais.

Não será fornecida nenhuma compensação financeira para a sua vinda ao hospital, nem para alimentação ou qualquer outra atividade. Será uma atividade voluntária, e o(a) senhor(a) poderá desistir da pesquisa, sem prejuízo para o seu seguimento clínico, em qualquer momento.

Caso necessite de orientações adicionais, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com o Dr.

Marcelo José dos Santos no telefone (17) 3321-6600 ramal 6756.

Dúvidas sobre a ética em pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, no telefone 17-33216600 ramal 6894.

Tendo sido orientado (a) quanto aos objetivos e possíveis riscos envolvidos nesta pesquisa; eu,

_____, residente à _____,
 _____ N° _____ Bairro _____ CEP _____
 _____ Cidade/ Estado _____ telefone _____, concordo em participar do estudo conduzido pelo Dr. Marcelo José dos Santos no Hospital de Câncer de Barretos, intitulado: *"Avaliação miocárdica com Ventriculografia Radioisotópica e mIBG- iodo123 comparados com o Ecocardiograma na investigação da cardiotoxicidade antracíclicos-induzida em pacientes submetidos à quimioterapia na infância e adolescência"*.

Paciente: _____ Assinatura: _____

Médico: _____ Assinatura: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Barretos, _____ de _____ de 20____.

Anexo 3. Ficha de registro com os dados do paciente

01	REGISTRO HOSPITALAR RGH
02	NOME INICIAIS
03	SEXO 1-MASCULINO; 2-FEMININO
04	DATA DE NASCIMENTO DD/MM/AA
05	COR 1-BRANCA; 2-PRETA; 3-PARDA; 4-AMARELA; 99-NE/NA
06	DATA PRIMEIRA CONSULTA DD/MM/AA
07	IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA ANOS
08	DATA DA COLETA DD/MM/AA
09	ENDEREÇO
10	TELEFONE
11	CIDADE
12	ESTADO
13	TEMPO DE EVOLUÇÃO MESES
14	SINTOMATOLOGIA 0-ASSINTOMÁTICO; 1-DOR; 2-ADENOMEGALIA; 3- POLIARTRALGIA; 4-FEBRE; 5-NÓDULOS AXILARES; 6-NÓDULOS CERVICAIS; 7-NÓDULOS INGUINAIS; 8-NÓDULOS OUTROS; 9-OUTROS_____; 10-PROTUSÃO DE GLOBO OCULAR; 11-EMAGRESCIMENTO; 12-PALIDEZ; 13-MASSA ABDOMINAL; 14-ANOREXIA; 15-MASSA TUMORAL
15	PESO Kg
16	ALTURA m
17	SAC m ²
18	TIPO DE TUMOR (1º PRIMÁRIO) 0-SEM TUMOR PRIMÁRIO; 1- WILMS; 2-LEUCOSE LINFOIDE; 3-LEUCEMIA MIELOIDE; 4-CARCINOMAMUCOEPIDERMÓIDE; 5-DOENÇA DE HODKIN; 6-LINFOMA NÃO HODKIN; 7-HISTIOCITOSE; 8-ewing; 9-NEUROBLASTOMA; 10-OSTEOSSARCOMA; 11-SNC; 12-RABDOMIOSARCOMA 13-OUTROS_____; 99-NE/NA
19	TIPO DE TUMOR (2º PRIMÁRIO) 0- SEM TUMOR PRIMÁRIO; 1- WILMS; 2-LEUCOSE LINFOIDE; 3-LEUCEMIA MIELOIDE; 4-CARCINOMAMUCOEPIDERMÓIDE; 5-DOENÇA DE HODKIN; 6-LINFOMA NÃO HODKIN; 7-HISTIOCITOSE; 8-ewing; 9-NEUROBLASTOMA; 10-OSTEOSSARCOMA; 11-SNC; 12-RABDOMIOSARCOMA 13-OUTROS_____; 99-NE/NA
20	DATA DA CIRURGIA DD/MM/AA
21	TIPO DE CIRURGIA 0-SEM CIRURGIA; 1-NEFRECTOMIA; 2-PAROTIDECTOMIA; 3-OUTRA_____; 4-NODULECTOMIA; 5-ORQUIECTOMIA; 6-ESVAZIAMENTO CERVICAL; 7-ESV. INGUINAL; 8-ESV. AXILAR; 9-INTER-CAVO-AÓRTICO; 10-ESV. HILO RENAL; 99-NE/NA
22	EXTENSÃO CIRÚRGICA

	0-SEM CIRURGIA; 1-RADICAL; 2-PARCIAL; 3-UNILATERAL D; 4-UNILATERAL E; 5-BILATERAL; 6-OUTROS____; 99-NE/NA
23	T 99-NE/NA
24	N 99-NE/NA
25	M 99-NE/NA
26	ESTADIO 99-NE/NA
27	RXT ADJUVANTE/PROFILÁXICA 1-SIM; 2- NÃO
28	LOCAL IRRADIADO 0-SEM RXT; 1-CRÂNIO; 2-CERVICAL ANTERIOR; 3-CERVICAL POSTERIOR; 4-TÓRAX ANTERIOR; 5-TÓRAX POSTERIOR; 6-ABDOME ANTERIOR; 7-ABDOME POSTERIOR; 8-OUTROS____; 9-OLHO D; 99-NE/NA
29	DOSE RXT PARCIAL 0-SEM RXT
30	DOSE RXT TOTAL (SOMATÓRIO) 0-SEM RXT
31	ESQUEMA QT NEOADJUVANTE 0-SEM QT
32	DOSE QT ADJUVANTE 0 – SEM QT
33	COMPLICAÇÕES CARDÍACAS 0-SEM COMPLICAÇÕES; 1-ICC; 2-ARRITMIA; 3-OUTROS____; 99-NE/NA
34	DADOS RADIOLÓGICOS EVOLUTIVOS 0-SEM ALTERAÇÕES; 1-CARDIOMEGALIA; 2-INVERSÃO TRAMA VASCULAR; 3-OUTROS____; 99-NE/NA
35	USO ATUAL DE DROGAS CARDÍACAS 1-SIM; 2- NÃO; 99- NE/NA
36	DROGA UTILIZADA 0-SEM USO DE MEDICAÇÃO; 1-DIURÉTICO; 2-DIGOXINA; 3-CAPOTEN; 4 -BETA-BLOQUEADOR; 5-OUTROS____ 99-NE/NA
37	STATUS ATUAL DO PACIENTE 0- ÓBITO POR CÂNCER (PROGRESSÃO DA DOENÇA); 1-ÓBITO CA (TOXICIDADE DO TRATAMENTO); 2- ÓBITO POR OUTRA CAUSA: _____; 3- ÓBITO SOE; 4- VIVO SEM DOENÇA; 5- VIVO COM DOENÇA; 6- PERDIDO DE VISTA SEM DOENÇA; 7-PERDIDO DE VISTA COM DOENÇA; 8-PERDIDO DE VISTA RHD
38	DATA DA ÚLTIMA INFORMAÇÃO 99-NE/NA
39	DATA DA ÚLTIMA CONSULTA 99-NE/NA
40	DATA DO RETORNO 99-NE/NA
41	DATA QUE FOI DADO COMO FORA DE TERAPIA DD/MM/AA

Anexo 4. Detalhamento do fornecedor do radiofármaco ^{123}I -mIBG

<div style="text-align: center;"> MOLECULAS MARCADAS (MM) </div>		
Diagnóstico	MIBG - ^{123}I	^{123}I
DCB	Iobengano (^{123}I)	
Abreviatura	MIBG- ^{123}I	Símbolo utilizada em processo: BI
Nome Comercial	MIBG- ^{123}I (Metaiodobenzilguanidina)	
Laboratório	IPEN-CNEN/SP	
Classificação	Radiofármaco	
Recomendações	Reservado a uso hospitalar	

INFORMAÇÕES DO RADIOFÁRMACO

Características

Estrutura Química:

Nome Químico:

1-[3-(^{123}I) Iodo benzilguanidina]; Sulfato de meta [^{123}I] Iodo benzilguanidina

Apresentação:

Solução injetável, estéril, livre de pirogênio

Características Organolépticas:

Solução límpida e incolor

Concentração Radioativa:

35 - 50 MBq (0,94 mCi - 1,35 mCi) /mL (diagnóstico)

Atividade específica:

800 - 1000 MBq (21,62mCi - 27 mCi) /mg

Pureza Radioquímica:

≥ 95%

Pureza Radionuclídica:

≥ 97%

pH:

4,0 - 6,0

Armazenamento:

Manter congelado ($\leq -15^\circ\text{C}$)

Estabilidade/Validade:

12 horas após a calibração; 24 horas após a marcação

Disponibilidade:

Produto fornecido: 4ª feira Calibração: 5ª feira

Pedidos com outras datas de calibração, sob consulta.

Uso:

Diagnóstico de feocromocitomas e outros tumores, estudos de miocárdio, neuroblastomas

Referências Bibliográficas

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
2. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *Journal of clinical oncology* 2010;28(8):1276-81.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
4. Facina T. Estimativa 2012–Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2011;57(4):557.
5. oliveira Silva JK, Filho DdCM, Mahayri N, de olanda Ferraz R, Friestino FS. Câncer Infantil: Monitoramento da Informação através dos Registros de Câncer de Base Populacional. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012;58(4):681-6.
6. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *International Journal of Cancer* 2010;126(3):715-20.

7. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller C, Coebergh J. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *European journal of Cancer* 2006;42(13):2183-90.
9. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, Smith FO, Reaman GH. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(15):2625-34.
10. de Camargo B, Lopes LF. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra*: Lemar; 2000.
11. filho VO, Jr. PtM, Cristofani LM, almeida MTAd, Teixeira RAP. *Doenças Neoplásicas da Criança e do Adolescente*: Editora Manole Ltda; 2012.
12. Gualco G, Klumb CE, Barber GN, Weiss LM, Bacchi CE. Pediatric lymphomas in Brazil. *Clinics* 2010;65(12):1267-77.
13. Maki RG. Pediatric sarcomas occurring in adults. *Journal of surgical oncology* 2008;97(4):360-8.
14. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202-11.
15. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Medical and pediatric oncology* 1993;21(3):172-81.
16. Nakamura L, Ritchey M. Current management of wilms' tumor. *Current urology reports* 2010;11(1):58-65.

17. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Juvenile cancer: improving care for adolescents and young adults within the frame of medical oncology. *Annals of oncology* 2005;16(2):181-8.
18. van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LC. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *European Journal of Cancer* 2006;42(18):3199-205.
19. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé M-P, Al-Saloos H, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Journal of clinical oncology* 2012;30(13):1422-8.
20. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine* 1991;324(12):808-15.
21. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1199-203.
22. Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-oncology/onco-cardiology. *Clin Cardiol* 2010;33(12):733-7.
23. Plana JC. [Chemotherapy and the heart]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(5):409-15.
24. Elliott P, editor. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier.
25. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews* 2004;56(2):185-229.

26. Weiss RB, editor. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? Seminars in oncology; 1992.
27. Johnson S, Richardson D. Anthracyclines in haematology: pharmacokinetics and clinical studies. Blood reviews 1998;12(1):52-71.
28. VON HOFF DD, LAYARD MW, BASA P, DAVIS HL, VON HOFF AL, ROZENCWEIG M, MUGGIA FM. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. Annals of internal medicine 1979;91(5):710-7.
29. de Geus-Oei L-F, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, Gotthardt M, Oyen WJ, Kapusta L, van Laarhoven HW. Scintigraphic Techniques for Early Detection of Cancer Treatment–Induced Cardiotoxicity. Journal of Nuclear Medicine 2011;52(4):560-71.
30. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, Dilsizian V, Avila N, Jarosinski P, Balis FM. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. Journal of clinical oncology 1996;14(2):362-72.
31. Jeon TJ, Lee JD, Ha J-W, Yang WI, Cho SH. Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-131 MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. European journal of nuclear medicine 2000;27(6):686-93.
32. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology - 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
33. Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz MdP, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2011;96(2):01-52.
34. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. J Nucl Cardiol 2013;20(3):443-64.

35. Santos M, Paiva M, Macedo C, Petrilli A, Azeka E, Jatene I. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2013 [cited 2013; 100(5).
36. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006;33(3 Suppl 8):S2-7.
37. Panjath GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *Journal of Nuclear Cardiology* 2006;13(3):415-26.
38. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(24):2231-47.
39. Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Mataix J, Ramirez-Tortosa MC. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2002;180(1):79-95.
40. Olson RD, Mushlin PS, Brenner DE, Fleischer S, Cusack BJ, Chang BK, Boucek RJ. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1988;85(10):3585-9.
41. Robison TW, Giri SN. Effects of chronic administration of doxorubicin on heart phospholipase A₂ activity and in vitro synthesis and degradation of prostaglandins in rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 1987;26(1):59-74.
42. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125(1):47-58.
43. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1998;339(13):900-5.
44. Verberne HJ, Somsen GA, van Eck-Smit BL. ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine in patients with chronic heart failure: technical aspects,

conceptual issues, and future prospects. Nucl Med Commun 2009;30(6):411-4.

45. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980;21(4):349-53.

46. McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Ackery DM. Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. Semin Nucl Med 1985;15(2):132-53.

47. Shapiro B, Gross MD. Radiochemistry, biochemistry, and kinetics of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) and ¹²³I-MIBG: clinical implications of the use of ¹²³I-MIBG. Med Pediatr Oncol 1987;15(4):170-7.

48. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1981;22(2):129-32.

49. Chen J, Garcia EV, Galt JR, Folks RD, Carrio I. Optimized acquisition and processing protocols for I-123 cardiac SPECT imaging. Journal of Nuclear Cardiology 2006;13(2):251-60.

50. Carrió I. Cardiac Neurotransmission Imaging*. Journal of Nuclear Medicine 2001;42(7):1062-76.

51. Travin MI. Cardiac autonomic imaging with SPECT tracers. Journal of Nuclear Cardiology 2013;20(1):128-43.

52. NEGATIVE ABAA. Reflexes that control cardiovascular function. 1999.

53. Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. Am J Physiol 1999;277(6 Pt 2):S234-43.

54. Chen GP, Tabibiazar R, Branch KR, Link JM, Caldwell JH. Cardiac receptor physiology and imaging: An update. *Journal of Nuclear Cardiology* 2005;12(6):714-30.
55. Narula J, Sarkar K. A conceptual paradox of MIBG uptake in heart failure: retention with incontinence! *J Nucl Cardiol* 2003;10(6):700-4.
56. Short JH, Darby TD. Sympathetic nervous system blocking agents. 3. Derivatives of benzylguanidine. *J Med Chem* 1967;10(5):833-40.
57. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur J Nucl Med* 2000;27(1):1-6.
58. Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, Huberty JP, Yuen-Green MS. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts--implications for clinical studies. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 1992;33(8):1444.
59. Henneman MM, Bengel FM, van der Wall EE, Bax JJ. Cardiac neuronal imaging: application in the evaluation of cardiac disease. *Journal of Nuclear Cardiology* 2008;15(3):442-55.
60. Rossouw DD, Macheli L. Large-scale synthesis of no-carrier-added [123I] mIBG, using two different stannylated precursors. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 2009;52(12):499-503.
61. Shelburne N, Adhikari B, Brell J, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, Minasian L, Force T, Remick SC. Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9).

62. Heller GV, Mann A, Hendel RC. Nuclear Cardiology Technical Applications 2009.
63. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda Si, Tsujimura E, Ito Y, Hori M, Kamada T. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *The Journal of nuclear medicine* 1997;38(1):49-52.
64. Estorch M, Carrió I, Berná L, López-Pousa J, Torres G. Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine 123 uptake relates to age. *Journal of Nuclear Cardiology* 1995;2(2):126-32.
65. Agostini D, Besson F, Costo S, Manrique A. Cardiac MIBG imaging at the edge of clinical application in heart failure. *Médecine Nucléaire* 2011;35(1):38-41.
66. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, Ng K, Marcano V, Heller S, Fisher JD, Travin MI. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol* 2003;10(2):121-31.
67. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Guludec D, Marcassa C, Schaffers M, Somsen GA, Unlu M, Verberne HJ. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37(9):1802-12.
68. Patel A. MIBG imaging. *Journal of Nuclear Cardiology* 2002;9(1):75-94.
69. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol* 1998;5(6):579-90.

70. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86(9):975-81.
71. Teresińska A. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of cardiac sympathetic innervation. *Nuclear Medicine Review* 2012;15(1):61-70.
72. Cohen-Solal A, Rouzet F, Berdeaux A, Le Guludec D, Abergel E, Syrota A, Merlet P. Effects of carvedilol on myocardial sympathetic innervation in patients with chronic heart failure. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46(11):1796-803.
73. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé J-L, Moyse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 1992;33(4):471.
74. Jr. CVS, Timerman A, Stefanini E. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. 2 ed2009.
75. Port SC, Wackers FJT, Iskandrian AS, Leppo JA, Cerquiera MD, Verani MS, Brown KA, Bateman TM, Beller GA, Berman DS. Clinical application of radionuclide angiography. *Journal of Nuclear Cardiology* 1995;2(6):551-8.
76. Agostini D, Carrio I, Verberne HJ. How to use myocardial ¹²³I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009;36(4):555-9.
77. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Kremer LC. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Archives of internal medicine* 2010;170(14):1247.

78. Lipshultz SE, Franco VI, Cochran TR. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: a problem with long-term consequences in need of early detection and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):1395-6.
79. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94(4):525-33.
80. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003;97(11):2869-79.
81. Olmos R, Bokkel Huinink Wt, Hoeve Rt, Van Tinteren H, Bruning P, Van Vlies B, Hoefnagel C. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [¹²³I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *European Journal of Cancer* 1995;31(1):26-31.
82. Paiva MG, Petrilli AS, Moises VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):902-8.
83. Carrio I, Estorch M, Berna L, Germa JR, Alonso C, Ojeda B, de Andres L, Lopez-Pousa A, Martinez-Duncker C, Torres G. Assessment of anthracycline-induced myocardial damage by quantitative indium 111 myosin-specific monoclonal antibody studies. *Eur J Nucl Med* 1991;18(10):806-12.
84. Carrio I, Lopez-Pousa A, Estorch M, Duncker D, Berna L, Torres G, de Andres L. Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111-antimyosin monoclonal antibody studies. *J Nucl Med* 1993;34(9):1503-7.
85. Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N. Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1992;33(2):208-14.

86. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M, Wilkinson R, Strauss HW. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1993;34(8):1283-6.
87. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Kuikka J, Hartikainen J. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake. *Clinical Physiology* 2001;21(1):123-8.
88. Jacobson AF, Matsuoka DT. Influence of myocardial region of interest definition on quantitative analysis of planar ¹²³I-mIBG images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):558-64.
89. Kremer L, Van der Pal H, Offringa M, Van Dalen E, Voute P. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of oncology* 2002;13(6):819-29.
90. Kremer L, Van Dalen E, Offringa M, Ottenkamp J, Voute P. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(1):191-6.
91. Seber A, Miachon AS, Tanaka ACS, Castro ÂMS, Carvalho AC, Petrilli AS, Macedo CRDP, Nars CCF, Terzian CN, Castro Junior CGd. I Diretriz brasileira de cardio-oncologia pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013;100(5):1-68.
92. Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK. High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative

doses: role of radionuclide cardiac angiography. *Journal of pediatric surgery* 2000;35(12):1786-9.

93. Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE, Alexander J, Wackers FJ, Gottschalk A, Zaret BL. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 1):638-43.

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

95. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI,

Davies SM, Relling MV, Robison LL, Sklar CA, Stovall M, Bhatia S. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed

anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer*

2008;112(12):2789-95.

96. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29(9):1147-59.