

Avaliação cardiológica em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda – análise de casos em um centro de referência em oncologia pediátrica em Cascavel – PR

Cardiological evaluation in children and adolescents with Acute lymphoid leukemia - case analysis in a center of reference in pediatric oncology in Cascavel – PR

Evaluación cardiológica en niños y adolescentes con Leucemia linfóide aguda - análisis de caso en un centro de Referencia en oncología pediátrica en Cascavel - PR

Recebido: 20/09/2022 | Revisado: 03/10/2022 | Aceitado: 08/10/2022 | Publicado: 13/10/2022

Letícia de Oliveira Mercante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7709-1786>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: le.mercante@hotmail.com

Carmem Maria Costa Mendonça Fiori

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-5399>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: carmem.fiori@uopecan.org.br

Resumo

No atual cenário da Medicina, no qual os estudos baseados em evidências têm ganhado cada vez mais espaço no âmbito de pesquisas, os métodos de triagem de doenças escolhidos serão aqueles que comprovadamente podem trazer diagnósticos mais precisos aos pacientes. Dentro do aspecto da Medicina Oncológica, suas linhas de tratamento e os prognósticos devem ter uma pesquisa sensibilizada e específica, de modo a evitar complicações maiores que o próprio distúrbio. Tais falhas podem ser prejudiciais ao paciente, em diversos níveis dos aspectos da saúde. Desse modo, nesse estudo foi feita uma avaliação cardiológica individualizada realizada através do ECG (eletrocardiograma) a fim de esclarecer as principais alterações cardiológicas causadas pelo tratamento oncológico no Hospital de Câncer de Cascavel – UOPECCAN em crianças e adolescentes, dessa forma nesse trabalho foi abordado quais são as principais alterações e suas possíveis correlações dentre elas que podem levar a algum malefício ao paciente que realiza o tratamento oncológico.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda; ECG; Oncopediatria.

Abstract

In the current scenario of Medicine, in which evidence-based studies have gained more and more space in the field of research, the chosen disease screening methods will be those that can be proven to bring more accurate diagnoses to patients. Within the aspect of Oncological Medicine, its lines of treatment and prognoses must have a sensitized and specific research, in order to avoid complications greater than the disorder itself. Such failures can be harmful to the patient, at different levels of health aspects. Thus, in this study, an individualized cardiological assessment was carried out through the ECG (electrocardiogram) in order to clarify the main cardiological changes caused by cancer treatment at the Hospital de Câncer de Cascavel - UOPECCAN in children and adolescents. are the main changes and their possible correlations among them that can lead to some harm to the patient undergoing cancer treatment.

Keywords: Acute lymphoid leukemia; ECG; Oncopediatric.

Resumen

En el escenario actual de la Medicina, en el que los estudios basados en la evidencia han ganado cada vez más espacio en el campo de la investigación, los métodos de cribado de enfermedades elegidos serán aquellos que puedan demostrar que aportan diagnósticos más precisos a los pacientes. Dentro de la vertiente de la Medicina Oncológica, sus líneas de tratamiento y pronósticos deben tener una investigación sensibilizada y específica, a fin de evitar complicaciones mayores que el propio trastorno. Tales fallas pueden ser perjudiciales para el paciente, en diferentes niveles de aspectos de salud. Así, en este estudio, se realizó una evaluación cardiológica individualizada a través del ECG (electrocardiograma) con el fin de esclarecer las principales alteraciones cardiológicas provocadas por el tratamiento oncológico en el Hospital de Câncer de Cascavel - UOPECCAN en niños y adolescentes. son los principales cambios y sus posibles correlaciones entre ellos que pueden generar algún daño al paciente en tratamiento oncológico.

Palabras clave: Leucemia linfóide aguda; ECG; Oncopediátrica.

1. Introdução

São expostas cada vez mais frequentes e alarmantes, nos pacientes com câncer, as doenças cardiovasculares, essas são resultantes de avanços na terapêutica oncológica que atuam tanto na melhora da qualidade de vida como no aumento da sobrevivência dos pacientes (Ewer & Ewer, 2010).

Nas últimas décadas o que se tem visto na área de terapia oncológica é que além das melhores sobre o câncer, o tratamento utilizado demonstrou um aumento da cardiotoxicidade nas diferentes etapas do tratamento de quimioterápicos: indução, consolidação e manutenção (Yeh, et al., 2004). Sabendo que o tratamento com a quimioterapia é de ação sistêmica, é de suma importância a avaliação do organismo como um todo frente a droga induzida para o combate dessa comorbidade.

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer infantil, e ela corresponde a um terço de todas as neoplasias malignas da que envolvem a oncopediatria (Gurney, et al., 1995). A prevalência da LLA se dá entre (1, 8:1) em crianças brancas em comparação com as crianças negras, já entre a diferença entre os sexos, a taxa exposta é de (1, 2:1) em meninos do que em meninas (Marina, 1997).

O estudo dessa neoplasia no século XX houve uma progressão significativa não só em relação a um melhor conhecimento, mas também quanto ao tratamento do câncer infantil. Dessa forma se faz notável a diferença dentre a avaliação dessa neoplasia, pois até a metade do século passado, não só a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) mas todas as leucemias em geral eram consideradas, universalmente, doenças fatais (Marina, 1997). Para o tratamento da Leucemia em questão, sabe-se que as principais alternativas de escolha até os estudos atuais são a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Dessa forma, o que é visto atualmente nos grandes centros de estudo é a combinação entre as três diferentes técnicas para a maior efetividade do tratamento, porém é comprovado que dentre elas a quimioterapia e a escolha a que possui o maior índice de cura da enfermidade e também a terapia que mais aumenta a sobrevivência (Silveira, et al., 2022).

O tratamento da LLA é prolongado, podendo dessa forma variar de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar de centro para centro, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação, consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão (Camitta, et al., 1994). Hoje através de muitos estudos e ensaios de combinações terapêuticas, por meio da utilização de drogas citotóxicas com ou sem transplante de Stem-cell, o tratamento de tal neoplasia tem aumentado o percentual de cura da criança portadora de Leucemia Linfóide Aguda em mais de 80% (Brenner & Pinkel, 1999).

Porém com a introdução das drogas, por estas possuírem um efeito sistêmico, junto ao tratamento do câncer deve ser avaliado o organismo do paciente como um todo sempre realizando planos que observarão qualquer tipo de mudança em relação ao prognóstico do paciente oncológico, o qual passa a ser visto como um portador de uma doença crônica que ao longo de sua evolução pode apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares (Yeh, et al., 2004).

No projeto que foi desenvolvido por Steiner et al., foi avaliado a situação cardiológica basal dos pacientes que irão se submeter a terapias potencialmente cardiotoxícas, os quais inicialmente passaram por uma anamnese e um exame físico, focados especificamente para a área cardiovascular, um eletrocardiograma de 12 derivações em repouso.

A situação mais vista em pacientes oncológicos é a toxicidade cardiovascular, a qual pode ser verificada em eventos pré-clínicos e clínicos. A cardiotoxicidade pré-clínica pode ser detectada por técnicas bioquímicas (dosagem de troponina ou de BNP) ou histopatológicas (biópsia endomiocárdica) as quais nesse projeto não foram avaliadas. Já a cardiotoxicidade clínica pode se manifestar de diversas formas, muitas vezes podendo até mesmo ser confundida com os sinais e sintomas provenientes da neoplasia (Albini, et al., 2010).

Na avaliação da cardiotoxicidade são importantes as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como demonstrado por SINGAL et al., 1998. Dessa forma, as alterações mais aparentes que poderão ser vistas são: a ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica tanto assintomática ou sintomática (Singal & Iliskovic, 1998).

Dentro da avaliação cardiológica, o eletrocardiograma, por ser um método diagnóstico muito utilizado e acessível que apresenta baixo custo e caráter não invasivo. Com esse exame será possível acompanhar as lesões causadas pelo tratamento, na função sistólica, na função diastólica, nas valvas cardíacas, em sua indução, em sua ejeção e no pericárdio (Kalil Filho, et al., 2011). As lesões mais comuns são insuficiência tricúspide, insuficiência mitral e insuficiência aórtica, que em alguns casos podem ser a causa da insuficiência cardíaca.

O exame escolhido para ser feito nesse projeto foi o eletrocardiograma pois ele é realizado rotineiramente na avaliação do paciente com fatores de risco para cardiotoxicidade, e, além disso, é uma forma prática, barata e acessível ao objetivo do trabalho que é observar em um espectro geral as possíveis complicações. Na insuficiência cardíaca, pode demonstrar baixa voltagem, bloqueio do ramo direito ou esquerdo, sobrecargas ventriculares e arritmias. É utilizado, também, para excluir distúrbios de condução, prolongamento do QT, anormalidades de repolarização ventricular.

A importância de estudos que visem de maneira preventiva avaliar a pesquisa se deve em decorrência do aumento da incidência do câncer e da cardiotoxicidade ser uma das complicações mais significativas do tratamento realizado. Visto isso, o cuidado adequado do paciente, a identificação precoce de qualquer injúria cardíaca, e uma implementação de estratégias para redução de risco devem ser medidas efetuadas para visar um melhor tratamento possível do paciente e que não interfira no tratamento específico tanto da Leucemia Linfóide Aguda quanto de outros cânceres.

Em síntese, o assunto do referido trabalho foi analisar a ocorrência de alterações cardiológicas em pacientes pediátricos com Leucemia Linfóide Aguda em um centro de referência em oncologia pediátrica, afim de observar caso haja efeitos no período da realização do tratamento quimioterápico e dentro deles quais conduzem mais consequências cardiológicas para cada paciente ou se não resultaram em nenhuma alteração cardiológica significativa o suficiente a sobrepor o tratamento oncológico baseado nos indícios vistos no eletrocardiograma, dessa forma, o projeto abordou a área da Oncologia, Cardiologia e Pediatria.

2. Metodologia

O trabalho em questão foi um estudo longitudinal prospectivo e descritivo, baseado na metodologia da autora Adriana Soares Perreira, apontada em seu livro Metodologia da pesquisa científica de 2018. O estudo em si foi realizado em um Hospital de Câncer de Cascavel no período de novembro de 2021 a agosto de 2022. Para a realização do presente trabalho, foram utilizados aparelho de ECG, álcool 70%, gel condutor e algodão. Além da análise de prontuários dos pacientes admitidos e tratados no Hospital de Câncer de Cascavel no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. As informações retiradas dos prontuários foram a respeito caso houvesse alguma alteração cardiológica no início do tratamento do câncer dos pacientes, manejo clínico, diagnóstico, tratamento de escolha – incluindo medicamentos utilizados.

Foram estudados uma amostra de 19 pacientes. Os critérios de inclusão foram: crianças e adolescentes, de ambos os sexos, na faixa etária dos 0-18 anos. Foram pacientes com Leucemia Linfóide Aguda, que estão no processo de manutenção e intensificação do tratamento. Já os critérios de exclusão são jovens maiores que 18 anos e sem diagnóstico definido de Leucemia Linfóide Aguda.

Quanto ao termo de consentimento foi realizado o TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido) para a coleta de dados. Todos os pacientes, foram devidamente informados sobre a natureza da pesquisa, e dessa forma, seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente ao procedimento, no qual os pesquisadores se encarregaram de coletar assinaturas.

Por se tratar de uma pesquisa que utilizou prontuário médico e exames, os riscos envolvidos são muito baixos, restringindo-se a uma possível exposição dos dados dos pacientes. Para a minimização desses riscos, os pesquisadores se comprometem a retirar os dados de identificação do paciente de toda informação divulgada, incluindo os exames de imagem. Com relação aos benefícios, espera-se que com essa pesquisa seja possível trazer contribuições de extrema relevância para a

prática médica, uma vez que com os dados e informações obtidos é possível auxiliar estes profissionais a aprimorarem o reconhecimento dos sinais e sintomas da doença e a aprimorar o diagnóstico e tratamento, contribuindo para o melhor manejo dos pacientes.

A pesquisa respeitou os aspectos éticos que envolvem os estudos com seres humanos, respaldada na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que institui as normas de pesquisa em saúde, e aprovada sob parecer nº CAAE: 43119221.0.0000.5219 (Ministério da Saúde, 2012).

3. Resultados e Discussão

Foram analisados através de prontuários e do exame do eletrocardiograma (ECG) um total de 19 pacientes. No trabalho realizado através do ECG foi observado a relação entre uma possível alteração cardiológica relacionada ao uso de quimioterápicos para o tratamento de Leucemia Linfóide Aguda.

A primeira parte do estudo se consistiu na análise descritiva e comparativa de possíveis alterações nos exames realizados. Os dados numéricos foram expressos pela amostra completa de 19 pacientes, dentre estes 18 pacientes na fase do tratamento manutenção e 1 paciente na fase de intensificação. Foram analisados e comparados pelos pesquisadores, a onda P (se era positiva ou negativa), o intervalo PR (<200ms), o intervalo QRS (<150ms), o intervalo QT (se prolongado ou não), o ritmo (sinusal ou arritmico), o desvio do eixo (em DI e AVF) e uma possível alteração da repolarização ventricular tanto antero-septal quanto a septal.

Na Tabela 1 foi feita a caracterização amostral, baseada nas variáveis quantitativas, os dados numéricos foram expressos pela média, desvio padrão, mínimo e máximo para dados com distribuição não normal; e comparados pelo teste t de Student para amostras independentes (demais variáveis).

Tabela 1 - Os dados numéricos foram expressos pela média \pm desvio padrão (mínimo - máximo) e comparados pelo teste t de Student para amostras independentes ou pela mediana (mínimo - máximo)

		MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
IDADE	18	2	16	8,78	5,059
FREQUENCIA CARDÍACA	19	61	279	104,37	55,176
N AMOSTRAL	18				

Fonte: Pesquisadores.

Agora ao analisar as alterações achadas no ECG, foram sistematizadas 3 tabelas (Tabela 2, Tabela 3 e Tabela 4), nelas respectivamente foi possível visualizar a relação achada na onda P, na onda T e em uma possível alteração na ARV, em tais gráficos foram computados as porcentagens, as frequências e os percentuais dentre todos os pacientes analisados e dessa forma, foi aplicado estatisticamente o Teste de Fischer, para constatar se houve ou não uma significância estatística nos achados do exame.

Tabela 2 – Alteração na onda P.

ONDA P					
		FREQUÊNCIA	PORCENTUAL	PORCENTAGEM VÁLIDA	PORCENTAGEM ACUMULATIVA
VÁLID O	INVERTIDA	1	5,3	5,3	5,3
	POSITIVA	13	68,4	68,4	73,7
	ALGUMAS INVERTIDAS	5	26,3	26,3	100,0
	TOTAL	19	100,0	100,0	

Fonte: Pesquisadores.

Ao avaliar na Tabela 2 a onda P, foi discutido a inversão da onda, constatando que em sua maioria (73,7%) ela se manteve positiva, porém em 6 pacientes houve a inversão, o p obtido pelo Teste foi um valor maior que 0,05, o que significa estar sem significância estatística. Em suma, houve a inversão da onda P, um achado que atesta os estudos comparativos a autora.

Tabela 3 – Alteração da onda T.

ONDA T +					
		FREQUÊNCIA	PORCENTUAL	PORCENTAGEM VÁLIDA	PORCENTAGEM ACUMULATIVA
VÁLID O	INVERTIDA	10	52,6	52,6	52,6
	POSITIVA	9	47,4	47,4	100,0
	TOTAL	19	100,0	100,0	

Fonte: Pesquisadores.

Ao analisar a Tabela 3, foi possível observar uma inversão da onda T em 52,6% dos pacientes, tenho um p valor de 0,05, ou seja, com significância estatística. Tais valores achados em ambas as tabelas do atual estudo possuem correlação com o trabalho de Miliosse (2018) o qual relata esses achados no ECG em pacientes em tratamento com quimioterápicos como um indicativo de crescimento de átrio direito.

Esse aumento de acordo com um estudo recente de Waligóra, et al. (2018) constatou que o aumento do átrio direito está associado com uma maior prevalência de arritmias supraventriculares no período de cerca de 3 anos. Logo, tal achado pode indicar o desenvolvimento de arritmias supraventriculares como a fibrilação atrial, a longo prazo. Dessa forma, seria de suma importância um estudo específico com pacientes em quimioterapia e sob acompanhamento prolongado para avaliar tal suposição e avaliar realmente a consequência cardiológica desse tratamento.

Tabela 4 - Possíveis alterações na repolarização ventricular.

		POSSÍVEL ALTERAÇÃO			
		FREQUÊNCIA	PORCENTUAL	PORCENTAGEM VÁLIDA	PORCENTAGEM ACUMULATIVA
VÁLIDO	ARV-ANTERO SEPTAL	4	21,1	21,1	21,1
	ARV SEPTAL	10	52,7	52,7	52,7
	SEM ALTERAÇÕES	5	26,3	26,3	94,7
	TOTAL	19	100,0	100,0	

Fonte: Pesquisadores.

Como resultado da análise da Tabela 4, foi obtido uma porcentagem válida de 21,1% para a alterações da repolarização ventricular na região antero-septal e na região septal foi de 52,7%.

Porém, estudos comparando o eletrocardiograma (ECG) basal dos pacientes com o ECG durante e após a quimioterapia são poucos, o que não permite determinar se as arritmias apresentadas pelos pacientes são realmente efeitos da toxicidade dos quimioterápicos ou alterações prévias ao tratamento. Como foi visto após analisar as tabelas anteriores, o necessário a ser feito seria um estudo a longo prazo para classificar o risco cardiovascular em pacientes oncológicos.

Tabela 5 - Análise entre uma possível alteração na depolarização ventricular junto a presença ou não da onda P invertida.

	POSSÍVEL ALTERAÇÃO			TOTAL
	ARV ANTERO-SEPTAL	ARV SEPTAL	SEM ALTERAÇÃO	
PRESENCIA DE ONDA P INVERTIDA	2	4	0	6
ONDA P POSITIVA	2	5	6	13
TOTAL	4	9	1	19

Fonte: Pesquisadores.

Após análise, constatou-se que a média em relação aos pacientes os quais não obtiveram alterações é de mais de 2 vezes superior em relação a quantidade de pacientes sem nenhuma alteração cardiológica significativa, quando analisados separadamente alteração de repolarização ventricular septal e alteração de repolarização ventricular antero-septal a predominância foi vista na alteração de repolarização septal. Assim dizendo, os resultados obtidos estão em concordância com dados encontrados na literatura.

Por fim, também foi observado na Tabela 5 se haveria ou não uma relação envolvendo a inversão da onda P (tanto em todas as derivações quanto somente em algumas derivações) e a alteração de repolarização possuíam relação dentre elas, através de uma tabulação cruzada. Na amostra apresentada pode-se observar através do Teste de Fisher que ao resultar em um $p=0,128$, ou seja, superior a 0.05 que não houve associação estatística entre a inversão da onda P e qualquer possível alteração no repolarização ventricular tanto septal quanto antero-septal.

4. Conclusão

A percepção do estudo objetivou observar as possíveis alterações cardiológicas concomitantes ao tratamento quimioterápico em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda. A literatura referente ao assunto do trabalho relata que 6% a 38,6%

dos pacientes submetidos à quimioterapia normalmente demonstram alguma alteração no eletrocardiograma em algum momento do tratamento. Dentre elas, pode-se citar alterações não específicas no segmento ST e extrassístoles ventriculares em 31% dos pacientes. Neste estudo realizado, não foram evidenciadas extrassístoles atriais ou ventriculares em nenhum dos momentos avaliados, apenas alterações na repolarização ventricular, as quais não necessariamente são consideradas patologias.

Dessa forma, foi observado também uma frequência significativa de onda P com inversão e um número de inversões na onda T, porém sem relações cardiológicas significativas, as quais pudessem prejudicar os pacientes pediátricos em tratamento quimioterápico. Além disso, foi avaliado a frequência de alterações de despolarização nos pacientes pediátricos, constatando-se uma porcentagem positiva, mas que não se demonstram expressivas o suficiente para intervenções no tratamento quimioterápico.

Sobre o alargamento do QRS e do trajeto QT, não foi observado nenhuma alteração em nenhum dos pacientes em estudo, então não foi enquadrado pela estatística.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica têm como meta estimular a integração das especialidades Cardiologia e Oncologia, e com pioneirismo estabelece esta parceria crescente no Brasil, visando um grande progresso a frente: a excelência no tratamento do paciente com câncer. Portanto, este trabalho investigativo visou contribuir com informações sustentadas empiricamente para que o paciente e o profissional médico estejam cientes sobre os adjuvantes do tratamento quimioterápico. Pesquisas neste sentido podem melhorar o bem-estar dos pacientes durante as realizações dos tratamentos na Leucemia Linfóide Aguda e visar para uma melhoria geral para tais.

Esse estudo obteve limitações durante sua realização, que podem justificar alguns resultados discordantes com a literatura. Dentre elas, podemos descrever o reduzido número amostral por conta de ser um estudo prospectivo, a falta da disponibilidade de um exame como o ecocardiograma para se especificar mais nas alterações cardiológicas, e a utilização de múltiplos quimioterápicos no tratamento de cada criança.

Como a toxicidade pode se manifestar em qualquer momento após o uso de quimioterápicos, até mesmo vários anos após a finalização do tratamento, faz-se necessária vigilância contínua das manifestações clínicas da síndrome, com avaliação de sintomas pouco específicos como cansaço, fadiga e limitação funcional para as atividades do dia a dia. Dessa forma, foi constatado ao final desse estudo, que mesmo que hoje os pacientes não possuem alguma alteração cardiológica proveniente ou anterior ao tratamento quimioterápico, a resposta para evitar uma cardiotoxicidade e evitar futuras comorbidades cardiológicas é manter um cuidado centrado e prolongado ao longo dos anos mesmo após a finalização do tratamento.

Frente a constatação final do tema abordado, para futuros trabalhos podem ser analisadas quais serão os principais medicamentos usados na quimioterapia que podem afetar as alterações cardiológicas achadas e também abordar quais são as possíveis terapias cardiológicas que podem ser incluídas junto ao tratamento oncológico. Além desses pontos a serem explorados, futuramente uma pesquisa focada nas alterações a longo prazo após o tratamento quimioterápico ser finalizado pode ser realizada com os pacientes em questão.

Agradecimentos

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço: Aos professores orientadores, que durante 10 meses me acompanharam pontualmente, dando todo o auxílio necessário para a elaboração do projeto. Aos professores do curso de Medicina que através dos seus ensinamentos permitiram que eu pudesse hoje estar concluindo este trabalho. A todos que participaram das pesquisas, pela colaboração e disposição no processo de obtenção de dados. Aos meus pais e a minha irmã, que me incentivaram a cada momento e não permitiram que eu desistisse. Aos meus amigos, pela compreensão das ausências e pelo afastamento temporário.

Referências

- Albini, A., Pennesi, G., Donatelli, F., Cammarota, R., Flora, S. D., & Noonan, D. M. (2010). Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(1), 14-25.doi.org/10.1093/jnci/djp440
- Brenner, M. K., & Pinkel, D. (1999). Cure of leukemia. *Seminars in hematology*, 6(4 Suppl 7), 73-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10595756/>
- Camitta, B., Mahoney, D., Leventhal, B., Lauer, S. J., Shuster, J. J., Civin, S. A., & Strother, D. (1994). Intensive intravenous methotrexate and mercaptopurine treatment of higher-risk non-T, non-B acute lymphocytic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 12(7), 1383-1389.doi.org/10.1200/JCO.1994.12.7.1383
- Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., Giacomi, G. D., & Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213-220. [doi:doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095)
- Cardinale, D., Sandri, M. T., Martinoni, A., Tricca, A., Civelli, M., Lamantia, G., & Fiorentini, C. (2000). Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(2), 517-522.[doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00748-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00748-8)
- Dolci, A., Dominici, R., Cardinale, D., Sandri, M. T., & Panteghini, M. (2008). Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *American journal of clinical pathology*, 130(5), 688-695.doi.org/10.1309/AJCPB66LRIVMQDR
- Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2010). Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nature reviews. Cardiology*, 7(10), 564-575.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121
- Gagliardi, G., Constine, L. S., Moiseenko, V., Correa, C., Pierce, L. J., Allen, A. M., & Marks, L. B. (2010). Radiation dose-volume effects in the heart. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 73(3 Suppl), S77-85.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.093
- Geiger, S., Lange, V., Suhl, P., Heinemann, V., & Stemmler, H.-J. (2010). Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti-cancer drugs*, 21(6), 578-590.doi.org/0.1097/CAD.0b013e3283394624
- Gurney, J. G., Severson, R. K., Davis, S., & Robison, L. L. (1995). Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, 75(8), 2186-2195.[doi.org/10.1002/1097-0142\(19950415\)75:8<2186::aid-cnrc2820750825>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2186::aid-cnrc2820750825>3.0.co;2-f)
- Kalil Filho, R., Hajjar, L., Bacal, F., Hoff, P., Diz, M. d., & Galas, F. (2011). I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 96(2 Suppl 1), 1-52.doi.org/10.1590/S0066-782X2011000700001
- Khakoo, A. Y., & Yeh, E. T. (2008). Therapy insight: Management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nature clinical practice. Oncology*, 5(11), 655-667.doi.org/10.1038/nponc1225
- Kilickap, S., Barista, I., Akgul, E., Aytemir, K., Aksoy, S., & Tekuzman, G. (2007). Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Southern medical journal*, 100(3), 262-265.doi.org/10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe
- Marina, N. (1997). Long-term survivors of childhood cancer. The medical consequences of cure. *Pediatric clinics of North America*, 44(4), 1021-1042.[doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70543-5](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70543-5)
- Miliosse, B. d. (2018). *Relação Entre Alterações Eletrocardiográficas E O Desenvolvimento De Cardiotoxicidade Após O Uso De Agentes Quimioterápicos*. Niterói: Universidade Federal Fluminense. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/7973?locale-attribute=en>
- Ministério da Saúde. (2012). *Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012*. Acesso em 22 de Outubro de 2021, Ministério da Saúde: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
- Morettin, P. A., & Bussab, W. d. (1987). *Estatística Básica*. São Paulo: Atual.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da Pesquisa Científica*. Santa Maria: UFSM.
- Sengupta, P. P., Northfelt, D. W., Gentile, F., Zamorano, J. L., & Khandheria, B. K. (2008). Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clinic proceedings*, 83(2), 197-203.doi.org/10.4065/83.2.197
- Silveira, A. C., Coutinho, L. N., & Correa, G. T. (2022). Oral manifestations in pediatric patients with Acute Lymphoid Leukemia. *Research, Society and Development*, 11(7), 1-11.doi.org/10.33448/rsd-v11i7.30119
- Singal, P. K., & Iliskovic, N. (1998). Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 339(13), 900-905.doi.org/10.1056/NEJM199809243391307
- Steinherz, L. J., Graham, T., Hurwitz, R., Sondheimer, H. M., Schwartz, R. G., Shaffer, E. M., & Williams, R. (1992). Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*, 88(5 pt 1), 942-949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1579408/>
- Waligóra, M., Tyrka, A., Miszalski-Jamka, T., Urbańczyk-Zawadzka, M., Podolec, P., & Kopeć, G. (2018). Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart & lung : the journal of critical care*, 47(3), 237-242.doi.org/10.1016/j.hrtng.2018.01.004
- Yeh, E. T., Tong, A. T., Lenihan, D. J., Yusuf, S. W., Swafford, J., Champion, C., & Ewer, M. S. (2004). Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*, 109(25), 3122-3131.doi.org/10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9