

THIAGO LIGUORI FELICIANO DA SILVA

**Prevalência e características da disfunção cardiovascular em
pacientes sobreviventes de linfoma**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**São Paulo
2022**

THIAGO LIGUORI FELICIANO DA SILVA

**Prevalência e características da disfunção cardiovascular em
pacientes sobreviventes de linfoma**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Thiago Liguori Feliciano da
Prevalência e características da disfunção
cardiovascular em pacientes sobreviventes de
linfoma / Thiago Liguori Feliciano da Silva. -- São
Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Cardiotoxicidade 2.Antraciclinas
3.Insuficiência cardíaca 4.Disfunção ventricular
5.Ecocardiografia 6.Linfoma 7.Neoplasias
hematológicas

USP/FM/DBD-395/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais Cosmo e Iracema, minha maior inspiração na vida, pelo apoio incondicional, por mostrar o caminho do amor e ajudar a evoluir todos os dias como ser humano.

Aos meus irmãos, Matheus, Paulo e Pedro, que são meus grandes companheiros na jornada da vida.

Às minhas avós Shirley e Mariana, além das tias Iara e Ieda pela cumplicidade e carinho.

Aos cardiologistas que me inspiraram a trilhar o caminho da ciência, Cosmo, Damião, Ieda e Edson.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pela oportunidade de realização desta tese, por sua dedicação, paciência, resiliência e confiança, além da sua amizade e ensinamentos.

Às médicas e pesquisadoras da Cardiologia do ICESP, Dra. Isabela Bispo e Dra. Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz.

À estatística Julia Tizue Fukushima pelo apoio técnico contínuo, que sem você, não teria acontecido.

Ao Prof. Dr. Roberto Kalil Filho pela oportunidade de realizar a pesquisa no ICESP e InCor.

Ao Dr. Marcio Bittencourt, coordenador do estudo ELSA Brasil, pela contribuição na tese.

A todos os colaboradores do ambulatório de Cardiologia do ICESP.

À Comissão de Pós-graduação e às Sras. Neusa R. Dini, Juliana L. Sobrinho. Mônica Souto e Valdecira Ferreira pelo auxílio e gentileza.

A todos os pacientes que participaram do estudo.

Aos amigos cardiologistas Dr. Leandro Rubio Faria e Dr. Vitor Loures, pelo apoio e inspiração.

Aos amigos e familiares pelo apoio e incentivo.

Não deixe que as pessoas te façam desistir daquilo que você mais quer na vida. acredite. Lute. Conquiste. E acima de tudo, seja feliz!

Desconhecido

Esta 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. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro 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 Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A Interação entre o Câncer e as Doenças Cardiovasculares	2
1.2 Monitorização da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento contra o câncer.....	6
1.3 Pacientes Sobreviventes de Câncer e Doenças Cardiovasculares.....	9
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Primário	14
2.2 Objetivos Secundários.....	14
3 MÉTODOS	15
3.1 Desenho do Estudo	16
3.2 População do Estudo	18
3.3 Critérios de Inclusão.....	18
3.4 Critérios de Exclusão.....	19
3.5 Procedimentos do Estudo	19
3.6 Análise Estatística	21
4 RESULTADOS.....	22
4.1 Características dos Pacientes	23
4.2 Avaliação da ocorrência de CTR-CD.....	26
4.3 Avaliação Ecocardiográfica e Eletrocardiográfica	27
4.4 Fatores Associados à Disfunção Cardiovascular Relacionada ao Tratamento do Câncer.....	28
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÕES	45
7 ANEXOS	47
8 REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICES	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	- <i>Doxorubicin Hydrochloride (Hydroxydaunomycin), Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine</i> (Doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina)
AE	- Átrio esquerdo
AIT	- Acidente isquêmico transitório
ANT	- Antraciclina
AVC	- Acidente vascular cerebral
BNP	- <i>Brain natriuretic peptide</i> (Peptídeo natriurético cerebral)
CAR-T cells	- <i>Chimeric antigen receptor T cells</i> (células T quiméricas do receptor de antígeno)
CHOP	- <i>Cyclophosphamide, Doxorubicin Hydrochloride (Hydroxydaunomycin), Vincristine Sulfate (Oncovin), Prednisone</i> (Ciclofosfamida, cloridrato de doxorrubicina, sulfato de vincristina, prednisona)
CTR-CD	- <i>Cancer therapy-related cardiovascular dysfunction</i> (Disfunção cardiovascular relacionada a terapia contra o câncer)
CTR-CVT	- <i>Cancer therapy-related cardiovascular toxicity</i> (Toxicidade cardiovascular relacionada a terapia contra o câncer)
CV	- Cardiovascular
CX	- Artéria coronária circunflexa
DA	- Artéria coronária descendente anterior
DAC	- Doença arterial coronária
DAOP	- Doença arterial obstrutiva periférica
DCV	- Doença cardiovascular
DDVE	- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
Dg1	- Artéria coronária primeira diagonal
Dg2	- Artéria coronária segunda diagonal
DLP	- Dislipidemia
DM	- Diabetes mellitus
DNA	- <i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DOX	- Doxorrubicina
DSVE	- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FRCV	- Fatores de risco cardiovasculares
Gy	- Unidade Gray
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HER2	- <i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i> (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)
HFA	- <i>Heart failure association</i> (Associação da Insuficiência cardíaca)
HFDC	- História familiar de doença arterial coronariana precoce
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Insuficiência cardíaca
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICI	- Inibidores de checkpoint imunológico
IIQ	- Intervalo interquartilico
IMC	- Índice de massa corporal
InCor	- Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LH	- Linfoma de Hodgkin
LNH	- Linfoma não-Hodgkin
MDRD	- <i>Modification of diet in renal disease</i> (Estudo de modificação da dieta na doença renal)
Mg1	- Artéria coronária primeira marginal
Mg2	- Artéria coronária segunda marginal
NT-proBNP	- <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i> (N-terminal do pró-hormônio peptídeo natriurético cerebral)
ppVE	- Parede posterior do ventrículo esquerdo
R-CHOP	- <i>Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin Hydrochloride (Hydroxydaunomycin), Vincristine Sulfate (Oncovin), Prednisone</i> (Rituximab, ciclofosfamida, cloridrato de doxorubicina, vincristina, prednisona)
RT	- Radioterapia mediastinal
SLG	- <i>Strain</i> longitudinal global
TCE	- Tronco da artéria coronária esquerda
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	- Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TEV	- Tromboembolismo venoso
TnI	- Troponina I

TnT - Troponina T
VE - Ventrículo esquerdo
VEGF - *Vascular endothelial growth factor* (Fator de crescimento endotelial vascular)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia da cardiotoxicidade das antraciclina	5
Figura 2 - Esquema de seguimento e monitorização dos pacientes com câncer após o término do tratamento de acordo com análise de risco basal	11
Figura 3 - Desenho do estudo	17
Figura 4 - Fluxograma do estudo	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definições da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD).....	8
Quadro 2 - Fatores de risco para doença cardiovascular nos sobreviventes do câncer	10

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis basais e demográficas dos pacientes	25
Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos dos pacientes	27
Tabela 3 - Variáveis basais de acordo com a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD).....	29
Tabela 4 - Variáveis laboratoriais, gráficas e biomarcadores de acordo com a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD).....	31
Tabela 5 - Variáveis ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD)	34
Tabela 6 - Variáveis basais e análise laboratorial dos pacientes submetidos a angiotomografia das artérias coronárias.....	36
Tabela 7 - Análise comparativa das lesões coronárias com mais de 50% de acometimento	38

RESUMO

Liguori T. *Prevalência e características da disfunção cardiovascular em pacientes sobreviventes de linfoma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: pacientes com linfoma apresentam elevada taxa de complicações cardiovasculares durante e após o tratamento. As possíveis causas envolvidas são a maior ocorrência de fatores de risco cardiovascular nesses pacientes, além da cardiotoxicidade de tratamentos comumente utilizados como a radioterapia, quimioterapia e possíveis interações entre a doença linfoproliferativa e o sistema cardiovascular. Mesmo anos após a remissão da doença, postula-se que os pacientes sobreviventes de linfoma ainda tenham maior risco de doença cardiovascular. O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência e as características da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento contra o câncer (CTR-CD) em pacientes sobreviventes de linfoma. **Métodos:** estudo prospectivo observacional que incluiu 87 pacientes com linfoma de hodgkin e linfoma não-hodgkin em remissão clínica por pelo menos 24 meses, sem doença cardiovascular prévia ao diagnóstico oncológico e que foram tratados com doxorubicina em dose superior a 240 mg/m². Foram realizadas avaliação clínica, exames laboratoriais e exames de imagem, como o ecocardiograma transtorácico e angiotomografia de coronárias. Foi denominada disfunção cardiovascular tardia a presença de um ou mais dos seguintes: a) queda da FEVE \geq 10% em relação ao exame basal, b) detecção de lesão obstrutiva coronária maior que 50% ou c) complicações cardiovasculares novas como tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, arritmia, doença valvar ou doença coronária. Foi feita análise comparativa com grupo controle pareado por características demográficas. **Resultados:** em um período médio de 48 meses após o tratamento, a

disfunção cardiovascular tardia foi detectada em 27 (31,0%) dos pacientes analisados. A redução da FEVE $\geq 10\%$ ocorreu em 15 sobreviventes (17,2%), lesões coronarianas com obstrução maior que 50% foram detectadas em 12 sobreviventes (13,7%) e complicações cardiovasculares novas em 4 sobreviventes (4,5%). A fração de ejeção pelo ecocardiograma reduziu de $65,22\% \pm 5,13\%$ para $62,69\% \pm 6,74\%$ ($P = 0,002$) e houve um aumento na média dos seguintes parâmetros: septo interventricular ($0,90 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$ para $0,93 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$, $P = 0,028$); parede posterior de ventrículo esquerdo ($0,86 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$ para $0,90 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$, $P = 0,010$); diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ($4,59 \text{ cm} \pm 0,42 \text{ cm}$ para $4,79 \text{ cm} \pm 0,50 \text{ cm}$, $P < 0,001$) e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ($2,95 \text{ cm} \pm 0,35 \text{ cm}$ para $3,14 \text{ cm} \pm 0,49 \text{ cm}$, $P < 0,001$). Não houve diferença nas características demográficas, hábitos de vida, doenças prévias ou biomarcadores entre os grupos com e sem disfunção cardiovascular. A avaliação pela angiotomografia das artérias coronárias não mostrou diferença significativa no número e gravidade das lesões quando comparados os sobreviventes de linfoma com uma população previamente saudável pareada para idade e sexo. **Conclusão:** os sobreviventes apresentam redução média da FEVE e aumento do diâmetro em câmaras esquerdas, porém não foram detectados fatores de risco clínicos-demográficos, alterações na dosagem de biomarcadores ou em exames de imagem associados a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer.

Descritores: Cardiotoxicidade; Antraciclinas; Insuficiência cardíaca; Disfunção ventricular; Ecocardiografia; Linfoma; Neoplasias hematológicas.

ABSTRACT

Liguori T. *Evaluation of cardiovascular dysfunction in lymphoma survivors* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Background: chemotherapy treatment with anthracycline (ANT) is associated with a high incidence of cardiotoxicity. The long-term effects and associated risk factors are poorly understood. The aim of the present study was to assess cancer therapy-related cardiovascular dysfunction (CTR-CD) in patients with lymphoma after cancer remission. **Methods:** this was a prospective observational study that included 87 patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma in clinical remission, with baseline preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), using doxorubicin (240 mg/m²). We performed clinical evaluation, laboratory evaluation, echocardiography and coronary computed tomography angiography (CCTA). CTR-CD was defined as a decrease in LVEF $\geq 10\%$ compared to baseline, coronary obstruction detected by CCTA $> 50\%$ of luminal stenosis, or new clinical complications such as heart failure, venous thromboembolism, hypertension, arrhythmias, valve disease or coronary disease. **Results:** At a mean period of 48 months after treatment, CTR-CD was detected in 27 (31,0%) of the patients analyzed. A reduction in LVEF $\geq 10\%$ occurred in 15 survivors (17%), coronary lesions with obstruction greater than 50% were detected in 12 (13.7%) and new cardiovascular complications in 4 (4.5%). Mean ejection fraction decreased from $65.22 \pm 5.13\%$ to $62.69 \pm 6.74\%$, $P = 0.002$; there was an increase in the mean of the following parameters: interventricular septum ($0.90 \text{ cm} \pm 0.11 \text{ cm}$ to $0.93 \text{ cm} \pm 0.11 \text{ cm}$, $P = 0.028$); posterior wall of left ventricle ($0.86 \text{ cm} \pm 0.11 \text{ cm}$ to $0.90 \text{ cm} \pm 0.11 \text{ cm}$, $P = 0.010$); left ventricular diastolic diameter ($4.59 \text{ cm} \pm 0.42 \text{ cm}$ to $4.79 \text{ cm} \pm 0.50 \text{ cm}$, $P < 0.001$) and left ventricular systolic diameter ($2.95 \text{ cm} \pm 0.35 \text{ cm}$

to 3.14 cm \pm 0.49 cm, $P < 0.001$). There was no difference in demographic characteristics, lifestyle habits, previous diseases or biomarkers between the groups with and without CTR-CD. Coronary computed tomography angiography assessment of the coronary arteries did not detect a significant difference in the number and severity of lesions when comparing lymphoma survivors and a previously healthy population matched for age and sex. **Conclusion:** the survivors present a mean reduction in LVEF and an increase in the diameter of the left chambers, but clinical-demographic factors, changes in biomarkers or in imaging tests associated with the occurrence of cardiovascular dysfunction related to the cancer treatment were not detected.

Descriptors: Cardiotoxicity; Anthracyclines; Heart failure; Ventricular dysfunction; Echocardiography; Lymphoma; Hematologic neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

1.1 A Interação entre o Câncer e as Doenças Cardiovasculares

As doenças cardíacas e as neoplasias são as principais causas de morte em todo o mundo^{1,2}. Os sobreviventes de câncer já são mais de 18 milhões em 2022 somente nos Estados Unidos², com a perspectiva de se elevar em aproximadamente 30% na próxima década. Essa melhora na sobrevida pode ser atribuída a diversas causas, dentre elas a detecção precoce, o controle dos fatores de risco e os avanços consideráveis no tratamento do câncer.

Avanços no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH) resultaram em aumento significativo da taxa de sobrevida dos pacientes em 5 anos². Como consequência da maior sobrevida e da maior exposição dos portadores de linfoma a diversas modalidades de tratamento como a radioterapia, a quimioterapia, a cirurgia, a imunoterapia, a terapia com CAR-T cells (*Chimeric antigen receptor T cells*) e o transplante de medula óssea, é crescente a prevalência de doença cardiovascular durante o tratamento da doença ativa e a mesma permanece elevada durante meses e anos após a remissão completa³. Os pacientes denominados sobreviventes de câncer têm maior ocorrência de complicações cardiovasculares, como cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária (DAC), miocardite, tromboembolismo venoso,

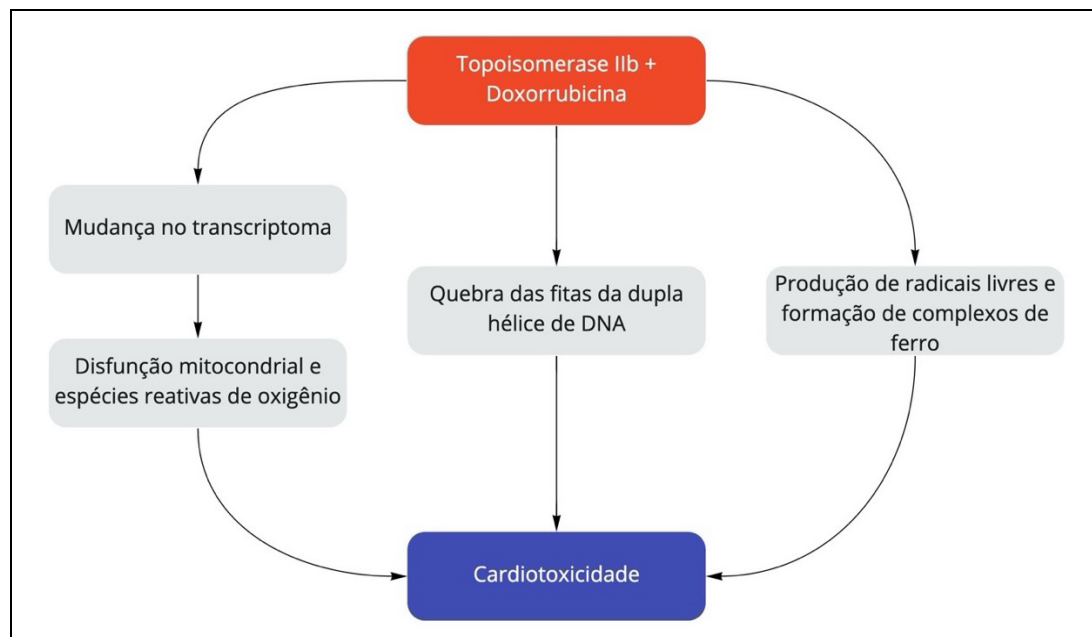
arritmias, hipertensão arterial sistêmica, doenças pericárdicas e doenças valvares, podendo ocorrer até décadas após o início do tratamento contra o câncer⁴. O consenso de cardio-oncologia da sociedade europeia de cardiologia denomina toxicidade cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (*cancer therapy-related cardiovascular toxicity* [CTR-CVT]) a ocorrência de qualquer uma das complicações acima descritas e o termo disfunção cardiovascular relacionado ao tratamento do câncer quando detecta-se injúria miocárdica, disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca (*cancer therapy-related cardiovascular dysfunction* [CTR-CD])⁵.

Pacientes com linfoma são expostos na maioria das vezes a esquemas terapêuticos que incluem as antraciclinas, fármacos com elevado potencial de cardiotoxicidade. Fatores clínicos e demográficos do paciente, dose elevada cumulativa de antraciclina e intercorrências clínicas e outras intervenções terapêuticas durante o tratamento estão associados a maior ocorrência de cardiotoxicidade⁵⁻⁷. A mais frequente complicação cardiovascular associada ao uso das antraciclinas é a disfunção ventricular, podendo resultar em insuficiência cardíaca, que se manifesta durante ou após o tratamento quimioterápico, em algumas situações podendo ser refratária ao tratamento clínico⁶⁻¹².

De acordo com o tempo de surgimento, a cardiotoxicidade das antraciclinas pode ser classificada em três tipos de acordo com o tempo de ocorrência: aguda, ocorrendo após uma dose ou um ciclo de antraciclinas; precoce, quando detectada em até um ano do tratamento quimioterápico; e, tardia, que surge anos após a remissão da doença¹³. A maior parte dos

casos ocorre no primeiro ano do tratamento, e o diagnóstico pode ser feito por alterações nos biomarcadores (elevação de NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, e/ou troponina), nos exames de imagem (alterações no ecocardiograma ou na ressonância magnética cardíaca, como a queda da fração de ejeção, alteração no *strain* ou alterações na diástole) e em casos mais acentuados por sintomatologia consequente as complicações cardiovasculares¹⁴⁻¹⁷.

A CTR-CD causada pelas antraciclinas como a doxorrubicina (DOX) tem como principais mecanismos a geração de espécies reativas de oxigênio e a inibição da topoisomerase IIb, resultando em alteração conformacional na dupla hélice do ácido desoxirribonucleico (DNA, *Deoxyribonucleic acid*), o que pode levar à disfunção mitocondrial, dano celular e apoptose¹⁴. Tais efeitos cardiotóxicos são diretamente proporcionais à dose cumulativa das antraciclinas¹⁸. A Figura 1 descreve a ligação da DOX com a enzima topoisomerase IIb, uma enzima regulatória do DNA.



DNA: Ácido desoxirribonucleico

Figura 1 - Fisiopatologia da cardiotoxicidade das antraciclina

Observa-se algum grau de disfunção ventricular em metade dos pacientes até 20 anos após o tratamento, e a insuficiência cardíaca sintomática desenvolve-se em 5% a 30% dos sobreviventes¹⁹, especialmente quando recebem doses superiores a 550 mg/m² de doxorubicina²⁰. Um dos principais desafios da cardio-oncologia é identificar os pacientes de maior risco para desenvolvimento de complicações cardiovasculares durante a história natural do câncer. Sobre as antraciclina, os fatores mais associados à disfunção cardiovascular são: dose cumulativa elevada, sexo feminino, extremos de idade (< 18 anos ou > 65 anos), insuficiência renal, radioterapia concomitante ou prévia, doenças cardiovasculares prévias, associação com outros tratamentos quimioterápicos cardiotoxícos e fatores genéticos^{21,22}.

1.2 Monitorização da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento contra o câncer

A avaliação da lesão cardiovascular induzida por antraciclinas é parte essencial da cardio-oncologia. A biópsia endomiocárdica seria o método padrão para o diagnóstico, em alguns estudos mostrando disfunção com doses tão baixas quanto 180 mg/m^2 ^{23,24}. Este procedimento raramente é utilizado no paciente com câncer por ser invasivo, associado com complicações, como tamponamento cardíaco, além de muitas vezes não demonstrar correlação do achado histológico com o quadro clínico. Nos últimos anos, biomarcadores e métodos de imagem têm sido as principais ferramentas de uso clínico para monitorizar os pacientes com a finalidade de diagnosticar precocemente a CTR-CD^{5,24,25}.

A troponina é uma proteína exclusiva das células miocárdicas e atualmente é considerada como marcador precoce de injúria miocárdica e complicações cardiovasculares^{26,27}. Sua dosagem é recomendada na avaliação basal antes do tratamento contra o câncer, durante e, para pacientes com alto e muito alto risco de CTR-CD, até 12 meses após o fim do tratamento (Consenso Europeu de Cardio-Oncologia - classe de recomendação: I, nível de evidência: B; Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia - classe de recomendação: I, nível de evidência: A)^{5,28}. O aumento da troponina I (TnI) durante e após o tratamento quimioterápico possui alto valor preditivo negativo, evitando o excesso de monitorização com métodos de maior custo como o ecocardiograma, a ressonância magnética e a cintilografia miocárdica²⁹, e sua elevação após um mês do tratamento quimioterápico está relacionada à maior incidência de eventos

cardiovasculares³⁰. A troponina ultrasensível, disponibilizada recentemente, tem maior acurácia para evidenciar a injúria miocárdica e é um preditor prognóstico independente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC)²⁶. Poucos estudos relacionam a troponina ultrasensível com a cardiotoxicidade tardia induzida por quimioterápicos³¹⁻³⁴.

O BNP é um hormônio sintetizado em resposta à distensão da parede ventricular e à ativação neuro-hormonal. Tanto o BNP quanto a sua porção terminal, o NT-proBNP, auxiliam no diagnóstico de IC, e atuam como marcadores de gravidade e de prognóstico³⁵. Alguns estudos tentaram correlacionar sua elevação com a cardiotoxicidade após quimioterápicos, porém a maioria deles incluiu pequena amostra de pacientes com diferentes tipos de câncer em diferentes estágios e tratados com múltiplos agentes quimioterápicos³⁶⁻³⁸.

A avaliação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da quimioterapia cardiotoxicidade é recomendada pelas principais diretrizes^{5,28,39,40}. A partir da avaliação basal dos pacientes, antes de iniciarem o esquema terapêutico, são propostos uma classificação de risco e um esquema de monitorização.

Os métodos de imagem mais utilizados para avaliação da CTR-CD são o ecocardiograma transtorácico e a ressonância magnética cardíaca, sendo a ventriculografia radioisotópica atualmente pouco indicada^{25,41}. Estes métodos, a partir da avaliação basal da fisiologia cardiovascular, são capazes de detectar alterações progressivas durante e após o tratamento. O monitoramento periódico da cardiotoxicidade durante os ciclos de infusão é

estratégia fundamental para prevenir lesões miocárdicas graves e irreversíveis, embora não exista uma padronização de rotina para a constatação da cardiotoxicidade durante o tratamento quimioterápico. No Quadro 1, descreve-se a mais recente definição de CTR-CD de acordo com as alterações clínicas e/ou em biomarcadores e exames de imagem.

Quadro 1 - Definições da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD)

CTR-CD sintomática (IC)	Muito grave	IC com necessidade de suporte inotrópico, suporte circulatório mecânico ou com indicação de transplante cardíaco
	Grave	IC em hospitalização
	Moderada	Necessidade de intensificação do uso de diuréticos e terapia para IC
	Leve	Sintomas leves de IC, sem necessidade de tratamento intensivo
CTR-CD assintomática	Grave	Redução nova da FEVE <40%
	Moderada	Redução nova da FEVE ≥10% para uma faixa entre 40%-49% OU Redução nova da FEVE <10% para uma faixa entre 40%-49% E declínio novo da SLG >15% em relação a medida de base OU aumento novo nos biomarcadores ^a
	Leve	FEVE ≥ 50% E redução relativa nova da SLG >15% em relação a medida de base E/OU Aumento novo nos biomarcadores ^a

IC - Insuficiência cardíaca, FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, SLG - Strain Longitudinal global
^aTnI/TnT > percentil 99, BNP ≥35 pg/mL, NT-proBNP ≥125 pg/mL ou novo aumento significativo em relação a medida de base.

Fonte: Adaptado de Lyon *et al.*⁵

A avaliação da doença arterial coronária é essencial no paciente com câncer, uma vez que os mesmos têm alta prevalência de fatores de risco como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo, obesidade e tabagismo, além da potencial indução de DAC pela radioterapia e quimioterápicos como as antraciclina, os inibidores de VEGF, os anti-HER2

e o bloqueio hormonal⁴²⁻⁴⁵. A angiotomografia das artérias coronárias é um método não invasivo de alta sensibilidade para a detecção de DAC (45). A presença de calcificações coronarianas na tomografia de estadiamento é um marcador de doença aterosclerótica neste grupo de sobreviventes⁴².

1.3 Pacientes Sobreviventes de Câncer e Doenças Cardiovasculares

A avaliação de risco cardiovascular após o término do tratamento do câncer geralmente se estende por 12 meses após a última sessão. Recentemente, tem sido apontado que os pacientes sobreviventes do câncer, especialmente alguns subgrupos, têm maior risco de doença cardiovascular e requerem acompanhamento e monitorização a longo prazo^{24,31,33,46}. A diretriz de cardio-oncologia da sociedade europeia de cardiologia⁵ denomina uma série de fatores como condições de alto risco para doença cardiovascular nos sobreviventes (Quadro 2).

Quadro 2 - Fatores de risco para doença cardiovascular nos sobreviventes do câncer

Condições de alto risco
Risco cardiovascular basal alto e muito alto pela avaliação da HFA-ICOS
Tratamento oncológico com comprovado alto risco de complicações cardiovasculares de longo prazo: - Doxorubicina ^a ≥ 250mg/m ² ; - RT > 15 Gy (dose cardíaca média); - Doxorubicina ≥ 100 mg/m ² e RT 5-15 Gy (dose cardíaca média); - Alto risco para TCTH ^b
Cardiotoxicidade moderada a grave durante o tratamento contra o câncer (especialmente a CTR-CD), miocardite relacionada ao ICI, arritmias cardíacas ou toxicidade vascular grave (SCA, AVC, doença vascular periférica)
Novo sintoma CV ou nova alteração assintomática pela ecocardiografia e/ou biomarcador ao final do tratamento

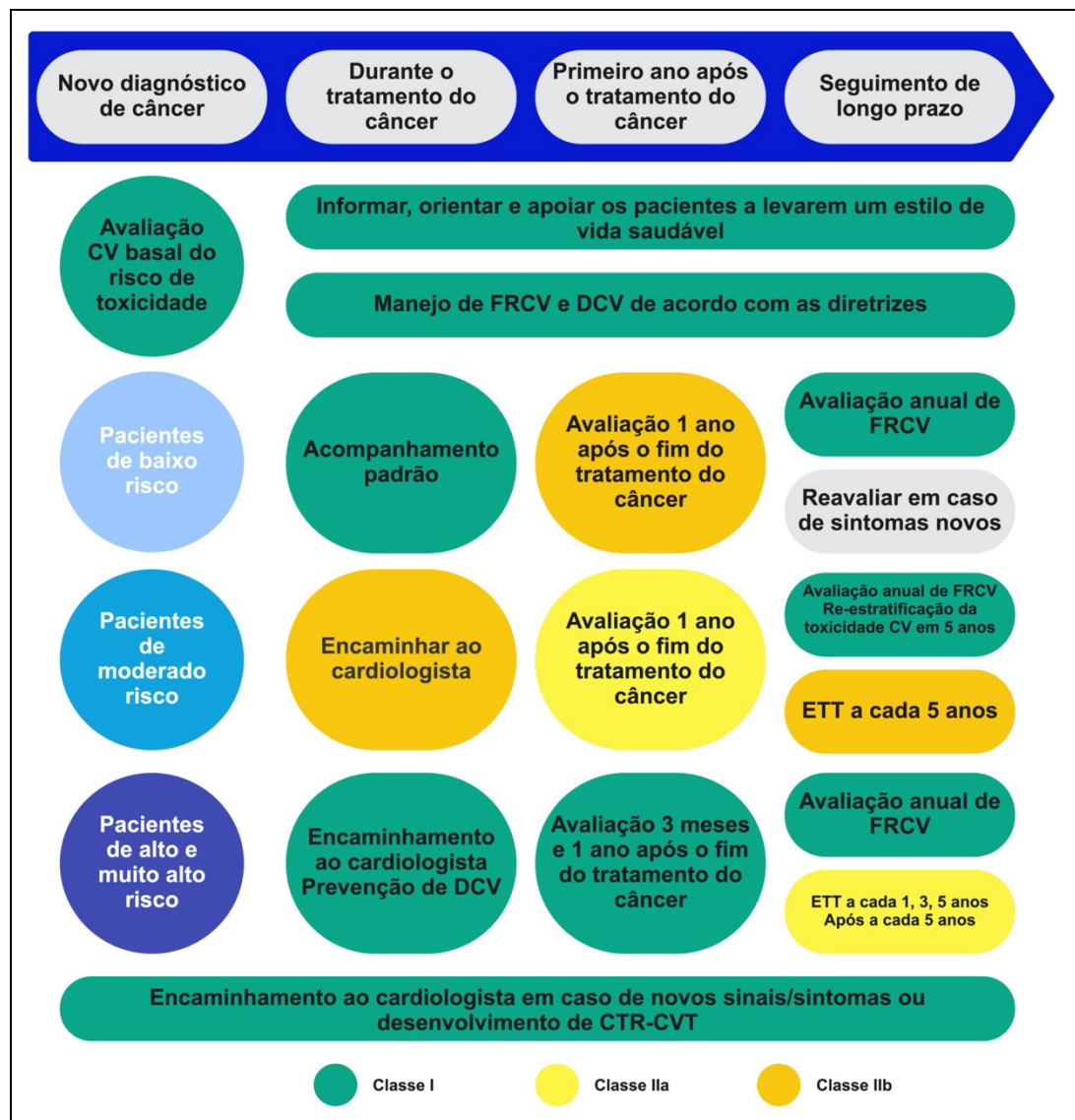
HFA - Heart Failure Association, ICOS - International Cardio-oncology Society, RT - Radioterapia, Gy - Gray, TCTH - Transplante de células-tronco hematopoiéticas, CTR-CD - Disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento contra o câncer, ICI - Inibidores de checkpoint imunológico, SCA - Síndrome coronariana aguda, AVC - Acidente vascular cerebral, CV - cardiovascular.

^aDoxorubicina ou equivalente.

^bTCTH alogênico, DCV pré-existente ou fatores de risco cardiovasculares sem controle adequado, tratamento oncológico prévio (RT mediastinal, uso de doxorubicina ou equivalente, uso de agentes alquilantes > 250mg/m², desenvolvimento da doença do enxerto contra hospedeiro.

Fonte: Adaptado de Lyon *et al.*⁵

A Figura 2 sugere um fluxo de seguimento dos pacientes de acordo com o risco mensurado antes do início do tratamento.



CV - cardiovascular, FRCV - Fatores de risco cardiovasculares, DCV - Doença cardiovascular, CTR-CVT - Toxicidade cardiovascular relacionada a terapia contra o câncer, ETT - Ecocardiograma transtorácico.

Fonte: Adaptado de Lyon *et al.*⁵

Figura 2 - Esquema de seguimento e monitorização dos pacientes com câncer após o término do tratamento de acordo com análise de risco basal

Avaliar os pacientes sobreviventes do câncer quanto ao risco cardiovascular é essencial para estabelecer protocolos de seguimento visando reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Não há definições claras sobre como deve ser feito o acompanhamento desses pacientes, nem tampouco conhecemos detalhadamente a história natural da doença cardiovascular em subgrupos específicos de pacientes sobreviventes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

O objetivo primário desse estudo foi analisar a ocorrência de disfunção cardiovascular tardia relacionada ao tratamento do linfoma em pacientes sobreviventes.

2.2 Objetivos Secundários

Os objetivos secundários incluíram analisar em pacientes sobreviventes de linfoma:

- A ocorrência de complicações cardiovasculares - insuficiência cardíaca (IC), angina pectoris, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso (TEV), arritmia, e morte por causa cardiovascular.
- Modificações nos parâmetros ecocardiográficos ao longo do tempo.
- A relação entre fatores de risco cardiovasculares, biomarcadores e métodos de imagem com a ocorrência de CTR-CD.
- A anatomia coronária por meio da angiotomografia das artérias coronárias.
- A ocorrência de DAC comparada a uma população sem câncer pareada para outros fatores de risco.

3 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o seguinte título “Avaliação da cardiotoxicidade tardia em pacientes sobreviventes de linfoma” (CAAE 65630417.4.0000.0065), em 20 de setembro de 2017. O estudo também foi aprovado pela comissão Científica e Coordenação de Pós-Graduação em Cardiologia (SDC 087/18/019). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexos A e B).

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo e observacional, realizado na Cardiologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP, São Paulo, Brasil).

O desenho do estudo foi aprovado pela comissão científica e comissão de ética de ambas as instituições (Figura 3).

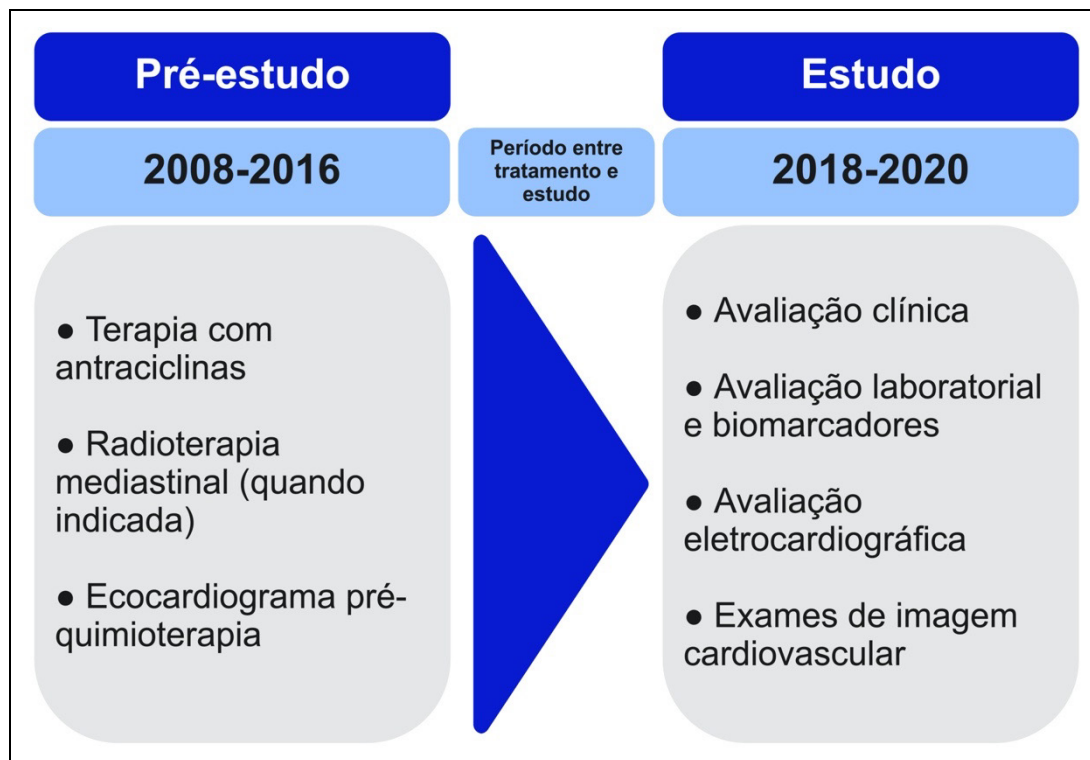


Figura 3 - Desenho do estudo

Dois mil setecentos e dois pacientes consecutivos com diagnóstico histológico de linfoma no período de 2008-2016 foram avaliados quanto à elegibilidade. Após a seleção, os indivíduos foram acompanhados durante 12 meses, com visitas no momento zero, 6 e 12 meses. Todos os participantes foram submetidos a avaliação clínica, coleta de exames laboratoriais, incluindo avaliação da função renal, hepática, dosagem de BNP e de troponina I (TnI), além de serem submetidos a realização de eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico e angiotomografia das artérias coronárias.

3.2 População do Estudo

Foram avaliados todos os pacientes com linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin que receberam DOX seguindo o protocolo padrão CHOP/R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ou ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) entre maio de 2008 a julho de 2016, atendidos no ICESP e que tinham pelo menos dois anos de término de tratamento sem recorrência.

O protocolo padrão de quimioterapia compreendeu quatro ciclos ou mais de doxorubicina 60 mg/m² a cada 21 dias (dose total igual ou superior a 240 mg/m²).

3.3 Critérios de Inclusão

- Idade \geq 18 anos.
- Sobrevivente de linfoma de Hodgkin e/ou linfoma não-Hodgkin.
- Pelo menos dois anos de remissão clínica do câncer, confirmada de acordo com protocolo institucional, com base no tipo de tumor e resposta à terapia.
- Avaliação clínica e ecocardiograma transtorácico realizados antes do tratamento disponíveis para consulta.
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

3.4 Critérios de Exclusão

- Diagnóstico prévio de cardiomiopatia, doença arterial coronariana ou doença valvar moderada a grave.
- Expectativa de vida < 12 meses.
- Doença renal crônica (*clearance* de creatinina < 45 mL/min/m² por MDRD, Mayo ou fórmula de Cockcroft-Gault).
- Mulheres no período gestacional ou puerperal.
- Alergia à contraste.

3.5 Procedimentos do Estudo

Todos os pacientes elegíveis foram submetidos à avaliação clínica, exames laboratoriais (função renal, hepática, dosagem de BNP e troponina I), e à realização de eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico com *Doppler* colorido e angiotomografia das artérias coronárias.

A determinação quantitativa de TnI foi obtida por meio de imunoensaio em sanduíche, em três etapas, usando tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais com o *kit* comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, EUA). O nível de detecção é de 0,013 ng/mL.

A concentração plasmática de BNP foi obtida por meio de imunoensaio em sanduíche de dois passos utilizando tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais com *kit* comercial ADVIA Centaur® (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, EUA). Os valores considerados normais são abaixo de 100 pg/mL.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado com o equipamento Envisor Philips, Philips Healthcare, Bothell, EUA. Todas as medidas foram feitas e relatadas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*^{47,48}. Todos os ecocardiografistas que realizaram os exames no ICESP eram certificados e com ampla experiência na área. A análise ecocardiográfica incluiu: a) análises das dimensões, espessuras de parede e volumes intracavitários; b) avaliação das funções sistólica e diastólica do VE; e c) avaliação das velocidades de fluxos intracavitários. A fração de ejeção do VE foi calculada pelo método de Simpson.

A angiotomografia das artérias coronárias foi realizada com um equipamento de 256 canais (Brilliance iCT, Philips Electronics, Holanda), com avaliação anatômica da circulação coronária, além da definição do score de cálcio coronário, auxiliando na estimativa do risco cardiovascular global.

Foi denominada disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD): a) queda da FEVE maior ou igual a 10% em relação ao exame basal, b) detecção de lesão obstrutiva coronária maior que 50%; ou c) complicações cardiovasculares novas como tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, arritmia, doença valvar ou doença coronária.

3.6 Análise Estatística

As variáveis classificatórias foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão (distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartilício. As variáveis que apresentaram distribuição normal foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas ou foram avaliadas com o teste de Mann-Whitney e teste dos sinais de Wilcoxon. As comparações pré e pós foram realizadas com os testes t-Student para amostras pareadas ou teste de McNemar. Os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Com o intuito de comparar o número e gravidade das lesões coronárias dos pacientes do estudo com indivíduos saudáveis, foi selecionada uma amostra proveniente do ELSA Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - Hospital Universitário - USP)^{44,49}, que possui uma casuística de 884 indivíduos previamente hígidos que foram submetidos à angiotomografia das artérias coronárias.

Após o pareamento por idade e sexo, foi realizada a comparação do grupo caso e controle também por meio de escore de propensão.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos Pacientes

Foram avaliados 2.702 pacientes consecutivos portadores de linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin e referidos à quimioterapia com doxorubicina no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo entre março de 2018 e janeiro de 2020. Destes, 2.615 não foram incluídos devido a perda de seguimento na instituição, por não completar 2 anos de remissão do câncer ou outros critérios de exclusão. Foram analisados, ao final, 87 pacientes. Nove pacientes foram excluídos da análise da angiotomografia das artérias coronárias devido à dificuldade técnica na realização do exame (Figura 4). O escore de propensão foi aplicado em 78 pacientes com câncer e em 78 pacientes do grupo controle. As características basais e demográficas dos pacientes estão representadas na Tabela 1.

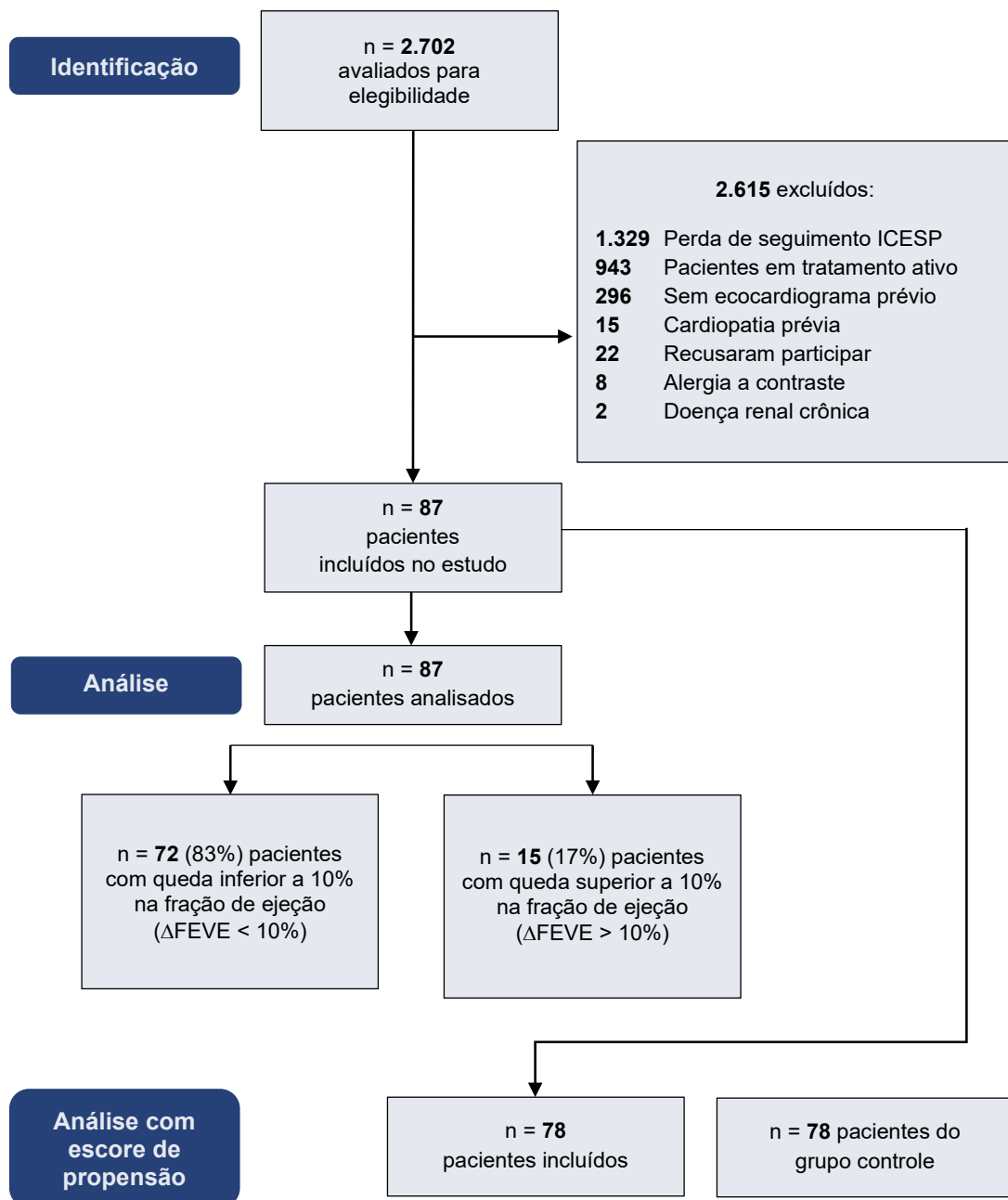


Figura 4 - Fluxograma do estudo

Tabela 1 - Variáveis basais e demográficas dos pacientes

Variável	Total n = 87
Idade (anos), mediana (IIQ)	58 (44 - 66)
Sexo	
Feminino	39 (44,8%)
Masculino	48 (55,2%)
Tipo de Linfoma	
Hodgkin	21 (24,1%)
Não-Hodgkin	66 (75,8%)
IMC (kg/m ²), mediana (IIQ)	27,8 (24,2 - 30,1)
Sobrepeso	36 (41,4%)
Obesidade	24 (27,6%)
Superfície corpórea (m ²), mediana (IIQ)	1,85 (1,68 - 2,01)
Hipertensão arterial sistêmica	33 (37,9%)
Diabetes Mellitus tipo 2	13 (14,9%)
Dislipidemia	22 (25,3%)
Tabagismo	10 (11,5%)
Etilismo	7 (8,0%)
História familiar de doença arterial coronariana	13 (14,9%)
Radioterapia mediastinal (RT)	25 (28,7%)
Sedentarismo	67 (77,0%)
Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP)	1 (1,1%)
Acidente vascular cerebral (AVC) / Acidente isquêmico transitório (AIT)	5 (5,7%)
Dose de DOX durante o tratamento, média e desvio padrão (mg/ m ²)	312±49,85
Tempo entre o término do tratamento e a avaliação do estudo (anos), média e desvio padrão	4±2

IIQ: Intervalo interquartilico; IMC: Índice de massa corpórea.

O grupo de pacientes selecionados (n = 87) apresentou mediana de idade de 58 anos, maior frequência de indivíduos do sexo masculino [48 (55,2%) vs. 39 (44,8%)] e o principal diagnóstico foi o Linfoma não-Hodgkin [66 (75,8% vs. 21 (24,1%)], com dose média de DOX durante o tratamento de 312,21 mg/m² ± 49,85 mg/m². O índice de massa corpórea (IMC) apresentou mediana de 27,8 kg/m² e intervalo interquartil (IIQ) entre 24,2 e 30,1. Dentre os pacientes com IMC acima de 25 kg/m², 36 (41,4%) preenchem critérios para sobrepeso e 24 (27,6%) para obesidade.

Dentre os fatores de risco cardiovasculares, observou-se hipertensão arterial sistêmica [33 (37,9%)], diabetes mellitus tipo 2 [13 (14,9%)], dislipidemia [22 (25,3%)], tabagismo [10 (11,5%)], etilismo [7 (8,0%)], história familiar de doença coronariana precoce [13 (14,9%)], radioterapia mediastinal prévia [25 (28,7%)] e sedentarismo [67 (77,0%)].

4.2 Avaliação da ocorrência de CTR-CD

De toda a amostra analisada, vinte e sete (31,0%) sobreviventes apresentaram disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento contra o câncer (CTR-CD). Dentre estes, a queda da FEVE $\geq 10\%$ esteve presente em 15 (17,2%) sobreviventes, 12 (13,7%) apresentaram lesões coronarianas com obstrução maior do que 50% da região luminal e 4 (4,5%) evoluíram com complicações cardiovasculares novas durante a avaliação clínica, sendo um paciente com hipertensão arterial, angina pectoris (1), insuficiência cardíaca (1) e tromboembolismo venoso (1).

4.3 Avaliação Ecocardiográfica e Eletrocardiográfica

A média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre todos os participantes diminuiu de $65,22\% \pm 5,13\%$ para $62,69\% \pm 6,74\%$, $P = 0,002$; houve um aumento na média dos seguintes parâmetros: medida do septo interventricular ($0,90 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$ para $0,93 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$, $P = 0,028$); parede posterior de ventrículo esquerdo ($0,86 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$ para $0,90 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$, $P = 0,010$); diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ($4,59 \text{ cm} \pm 0,42 \text{ cm}$ para $4,79 \text{ cm} \pm 0,50 \text{ cm}$, $P < 0,001$), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ($2,95 \text{ cm} \pm 0,35 \text{ cm}$ para $3,14 \text{ cm} \pm 0,49 \text{ cm}$, $P < 0,001$) e massa do ventrículo esquerdo ($79,35 \text{ g/m}^2 \pm 20,62 \text{ g/m}^2$ para $87,36 \text{ g/m}^2 \pm 21,82 \text{ g/m}^2$, $P < 0,001$), porém não se observou diferença significativa na média da medida do átrio esquerdo ($3,83 \text{ cm} \pm 3,31 \text{ cm}$ para $3,69 \text{ cm} \pm 0,48 \text{ cm}$, $P = 0,686$) e da espessura relativa da parede ($0,38 \text{ cm} \pm 0,05 \text{ cm}$ para $0,38 \text{ cm} \pm 0,04 \text{ cm}$, $P = 0,990$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos dos pacientes

Variável	Pré-ANT	Pós-ANT	P*
Fração de ejeção (FE) (%) (Simpson)	$65,22 \pm 5,13$	$62,69 \pm 6,74$	$0,002^a$
Átrio esquerdo (AE) (cm)	$3,83 \pm 3,31$	$3,69 \pm 0,48$	$0,686^a$
Septo interventricular (SIV) (cm)	$0,90 \pm 0,11$	$0,93 \pm 0,11$	$0,028^a$
Parede posterior de ventrículo esquerdo (ppVE) (cm)	$0,86 \pm 0,11$	$0,90 \pm 0,11$	$0,010^a$
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) (cm)	$4,59 \pm 0,42$	$4,79 \pm 0,50$	$<0,001^a$
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) (cm)	$2,95 \pm 0,35$	$3,14 \pm 0,49$	$<0,001^a$
Massa VE / superfície corpórea (g/m^2)	$79,35 \pm 20,62$	$87,36 \pm 21,82$	$<0,001^a$
Espessura relativa da parede (cm)	$0,38 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$	$0,990^a$

a: Teste t-Student pareado; b: Teste de McNemar

ANT - Terapia com antraciclina

Dentre os pacientes do estudo, 14 (16%) apresentaram alterações eletrocardiográficas sem significado clínico durante o estudo, incluindo alteração da repolarização ventricular (9) e extrassístoles ventriculares (5).

4.4 Fatores Associados à Disfunção Cardiovascular Relacionada ao Tratamento do Câncer

Os grupos sem e com CTR-CD foram comparados em relação a antecedentes pessoais, análise laboratorial e biomarcadores, os quais foram homogêneos em relação à idade com medianas e intervalos interquartílicos de [58 (44-67) vs. 58 (44-63), $P = 0,194$], respectivamente. Não houve diferença entre os grupos em relação a sexo [sexo masculino 42 (58,3%) vs. 6 (40,0%), $P = 0,194$], índice de massa corpórea [$27,8 \text{ kg/m}^2$ (24,1-30,05) vs. $27,8 \text{ kg/m}^2$ (25,8-30,9), $P = 0,728$], sobrepeso [29 (40,3%) vs. 7 (46,7%), $P = 0,648$], obesidade [19 (26,4%) vs. 5 (33,3%), $P = 0,751$], superfície corpórea [$1,84 \text{ m}^2$ (1,68 - 2,00) vs. $1,86 \text{ m}^2$ (1,52 - 2,07), $P = 0,728$], hipertensão arterial sistêmica [25 (34,7%) vs. 8 (53,3%), $P = 0,177$], diabetes mellitus tipo 2 [11 (15,3%) vs. 2 (13,3%), $P = 1,000$], dislipidemia [21 (29,2%) vs. 1 (6,7%), $P = 0,102$], tabagismo [7 (9,7%) vs. 3 (20%), $P = 0,367$] e etilismo [6 (8,3%) vs. 1 (6,7%), $P = 1,000$] (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis basais de acordo com a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD)

Variável	CTR-CD		P
	Não	Sim	
	n = 72 (83%)	n = 15 (17%)	
Idade (anos), mediana (IIQ)	58 (44 - 67)	58 (44 - 63)	0,445 ^a
Sexo (masculino)	42 (58,3%)	6 (40,0%)	0,194 ^b
Linfoma de Hodgkin	17 (23,6%)	4 (26,7%)	0,751 ^c
Índice de massa corpórea (IMC) (kg/m ²), mediana (IIQ)	27,8 (24,1 - 30,05)	27,8 (25,8 - 30,9)	0,728 ^a
Sobrepeso	29 (40,3%)	7 (46,7%)	0,648 ^b
Obesidade	19 (26,4%)	5 (33,3%)	0,751 ^c
Superfície corpórea (m ²), mediana (IIQ)	1,84 (1,68 - 2,00)	1,86 (1,52 - 2,07)	0,728 ^a
Hipertensão arterial sistêmica	25 (34,7%)	8 (53,3%)	0,177 ^b
Diabetes Mellitus tipo 2	11 (15,3%)	2 (13,3%)	1,000 ^c
Dislipidemia	21 (29,2%)	1 (6,7%)	0,102 ^c
Tabagismo	7 (9,7%)	3 (20%)	0,367 ^c
Etilismo	6 (8,3%)	1 (6,7%)	1,000 ^c
História familiar de doença arterial coronariana precoce	12 (16,7%)	1 (6,7%)	0,451 ^c
Radioterapia mediastinal (RT)	18 (25,0%)	7 (46,7%)	0,119 ^c
Sedentarismo	55 (76,4%)	12 (80,0%)	1,000 ^c
Doença arterial coronariana (DAC)	6 (8,6%)	0 (0%)	0,583 ^c
Tromboembolismo Venoso (TEV)	2 (2,8%)	1 (6,7%)	0,437 ^c
Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP)	1 (1,4%)	0 (0%)	1,000 ^c
Acidente vascular cerebral (AVC)/Acidente isquêmico transitório (AIT)	5 (6,9%)	0 (0%)	0,582 ^c

a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste de qui-quadrado de Pearson; c: Teste exato de Fisher.

IIQ: Intervalo interquartilico; IMC: Índice de massa corpórea; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Os grupos sem e com CTR-CD foram homogêneos em relação a história familiar de doença arterial coronariana [12 (16,7%) vs. 1 (6,7%), P = 0,451], radioterapia mediastinal (RT) [18 (25,0%) vs. 7 (46,7%), P = 0,119], sedentarismo [55 (76,4%) vs. 12 (80%), P = 1,000], doença arterial coronariana (DAC) [6 (8,6%) vs. 0 (0%), P = 0,583], tromboembolismo venoso (TEV) [2 (2,8%) vs. 1 (6,7%), P = 0,437], doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) [1 (1,4%) vs. 0 (0%), P = 1,000] e acidente vascular cerebral (AVC) / acidente isquêmico transitório (AIT) [5 (6,9%) vs. 0 (0%), P = 0,582] (Tabela 3).

Os grupos sem e com CTR-CD apresentaram análises laboratoriais semelhantes, incluindo os biomarcadores BNP (peptídeo natriurético cerebral) [84 pg/mL (45-137) vs. 105 pg/mL (64 - 922), P = 0,071] e troponina I [0,01 ng/mL (0,01 - 0,01) vs. 0,01 ng/mL (0,01 - 0,01), P = 0,416]. Não houve diferença nos seguintes parâmetros comparando-se os grupos sem e com CTR-CD: cálcio ionizado [4,9 mg/dL (4,8 - 5,0) vs. 4,8 mg/dL (4,7-5,0), P = 0,249]; creatinina [0,87 mg/dL (0,76-1,04) vs. 0,8 mg/dL (0,75-0,98), P = 0,530]; glicemia de jejum [95 mg/dL (85-104,75) vs. 94 mg/dL (86,5-105,5), P = 0,669]; hemoglobina glicada [5,5% (5,1-5,8) vs. 5,8% (5,5-6,1), P = 0,051]; contagem de plaquetas [180 x10³/mm³ (161-215) vs. 182 x10³/mm³ (158 - 240), P = 0,757]; hemoglobina [14,2 g/dL (12,93 - 14,98) vs. 13,4 g/dL (12,33 - 14,58), P = 0,226]; leucócitos [5250/mm³ (4678 - 6475) vs. 6310/mm³ (4093 - 7918), P = 0,295]; potássio [4,5 mmol/L (4,2 - 4,8) vs. 4,5 mmol/L (4,3 - 4,7), P = 0,764]; colesterol total [184 (155 mg/dL - 217) vs. 188 mg/dL (165 - 220), P = 0,383]; colesterol VLDL [22 mg/dL (15 - 28) vs. 24 mg/dL (16 - 29), P = 0,674]; colesterol LDL [105 mg/dL (91 - 136) vs. 110 mg/dL (97 - 133), P = 0,578]; colesterol HDL [49 mg/dL (41 - 56) vs. 54 mg/dL (44 - 68), P = 0,206]; triglicérides [109 mg/dL (77 - 148) vs. 121 mg/dL (80 - 145), P = 0,661]; lipoproteína [34 mg/dL (11 - 91) vs. 29 mg/dL (7 - 151), P = 0,897]; creatinofosfoquinase-MB (CKMB) [2,20 ng/mL (1,36 - 4,01) vs. 3,38 ng/mL (1,86 - 5,03), P = 0,114]; magnésio (Mg) [2,00 mg/dL (1,89 - 2,10) vs. 1,92 mg/dL (1,90 - 2,02), P = 0,514]; microalbuminúria [8,0 mg/dL (4,0 - 18,5) vs. 25,0 mg/dL (5,5 - 56,5), P = 0,091]; sódio [142 mmol/L (140 - 143) vs. 143 mmol/L (140 - 145), P = 0,225]; proteína C reativa [2,3 mg/L

(0,9 - 4,5) vs. 5,1 mg/L (1,2 - 11,4), P = 0,092]; hormônio T4 livre [1,19 ng/dL (1,08 - 1,34) vs. 1,15 ng/dL (1,05 - 1,32), P = 0,477]; hormônio tireoestimulante (TSH) [2,12 mU/L (1,52 - 3,50) vs. 2,17 mU/L (1,67 - 5,23) mU/L, P = 0,404] e ureia [34,0 mg/dL (28,3 - 39,8) vs. 36,0 mg/dL (29,8 - 41,3) mg/dL, P = 0,669], não mostraram diferença significativa (Tabela 4).

Tabela 4 - Variáveis laboratoriais, gráficas e biomarcadores de acordo com a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD)

Variável, mediana (IIQ)	CTR-CD		P
	Não n = 72 (83%)	Sim n = 15 (17%)	
Peptídeo natriurético cerebral (BNP) (pg/mL)	84 (45 - 137)	105 (64 - 922)	0,071 ^a
Cálcio ionizado (mg/dL)	4,9 (4,8 - 5,0)	4,8 (4,7 - 5,0)	0,249 ^a
Creatinina (mg/dL)	0,87 (0,76 - 1,04)	0,8 (0,75 - 0,98)	0,530 ^a
Glicemia de jejum (mg/dL)	95 (85 - 104,75)	94 (86,5 - 105,5)	0,669 ^a
Hemoglobina glicada (%)	5,5 (5,1 - 5,8)	5,8 (5,5 - 6,1)	0,051 ^a
Contagem de plaquetas (x10 ³ /mm ³)	180 (161 - 215)	182 (158 - 240)	0,757 ^a
Hemoglobina (g/dL)	14,2 (12,93 - 14,98)	13,4 (12,33 - 14,58)	0,226 ^a
Leucócitos (/mm ³)	5250 (4678 - 6475)	6310 (4093 - 7918)	0,295 ^a
Potássio (mmol/L)	4,5 (4,2 - 4,8)	4,5 (4,3 - 4,7)	0,764 ^a
Colesterol total (mg/dL)	184 (155 - 217)	188 (165 - 220)	0,383 ^a
Colesterol VLDL (mg/dL)	22 (15 - 28)	24 (16 - 29)	0,674 ^a
Colesterol LDL (mg/dL)	105 (91 - 136)	110 (97 - 133)	0,578 ^a
Colesterol HDL (mg/dL)	49 (41 - 56)	54 (44 - 68)	0,206 ^a
Triglicérides (mg/dL)	109 (77 - 148)	121 (80 - 145)	0,661 ^a
Lipoproteína (a) (mg/dL)	34 (11 - 91)	29 (7 - 151)	0,897 ^a
Creatinofosfoquinase-MB (CKMB) (ng/mL)	2,20 (1,36 - 4,01)	3,38 (1,86 - 5,03)	0,114 ^a
Magnésio (Mg) (mg/dL)	2,00 (1,89 - 2,10)	1,92 (1,90 - 2,02)	0,514 ^a
Microalbuminúria (mg/dL)	8,0 (4,0 - 18,5)	25,0 (5,5 - 56,5)	0,091 ^a
Sódio (mmol/L)	142 (140 - 143)	143 (140 - 145)	0,225 ^a
Proteína C reativa (mg/L)	2,3 (0,9 - 4,5)	5,1 (1,2 - 11,4)	0,092 ^a
Hormônio T4 livre (ng/dL)	1,19 (1,08 - 1,34)	1,15 (1,05 - 1,32)	0,477 ^a
Troponina I (ng/mL)	0,01 (0,01 - 0,01)	0,01 (0,01 - 0,01)	0,416 ^a
Hormônio tireoestimulante (TSH) (mU/L)	2,12 (1,52 - 3,50)	2,17 (1,67 - 5,23)	0,404 ^a
Ureia (mg/dL)	34,0 (28,3 - 39,8)	36,0 (29,8 - 41,3)	0,669 ^a

a: Teste de Mann-Whitney

IIQ: intervalo interquartil; LDL: Lipoproteínas de baixa densidade/*low density lipoproteins*, VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa/*very low-density lipoprotein*; HDL: lipoproteína de alta densidade/*high density lipoprotein*.

Em relação à função diastólica, os grupos sem e com CTR-CD foram homogêneos quando avaliadas as seguintes variáveis ecocardiográficas: medida do átrio esquerdo [3,69 cm \pm 0,49 cm vs. 3,69 cm \pm 0,44 cm, P = 0,555], septo interventricular [0,93 cm \pm 0,12 cm vs. 0,93 cm \pm 0,10 cm, P = 0,984], diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) [4,77 cm \pm 0,46 cm vs. 4,89 cm \pm 0,67 cm, P = 0,866], massa do ventrículo esquerdo (VE) [90,07 g/m² \pm 22,00 g/m² vs. 87,91 g/m² \pm 23,04 g/m², P = 0,740], velocidade da onda A [86,82 cm/s \pm 29,59 cm/s vs. 103,08 cm/s \pm 35,94 cm/s, P = 0,103], velocidade da onda E [88,77 cm/s \pm 23,42 cm/s vs. 106,95 cm/s \pm 33,47 cm/s, P = 0,080], velocidade da onda E' [7,39 cm/s (5,43-9,20) vs. 11,15 cm/s (11,00-11,30), P = 0,043], relação entre velocidade da onda E/E' [12,79 (9,09-14,46) vs. 11,18 (8,93-15,09), P = 0,381] e velocidade da onda A' [9,40 cm/s (7,70-10,15) vs. 10,85 cm/s (8,70-13,00), P = 0,167].

No grupo sem CTR-CD houve diferença significativa na comparação entre o momento pré-ANT e pós-ANT para as seguintes variáveis: medida do átrio esquerdo [pré - 3,50 cm \pm 0,50 cm vs. pós - 3,69 cm \pm 0,49 cm, P < 0,001], diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) [pré - 4,60 cm \pm 0,42 cm vs. pós - 4,77 cm \pm 0,46 cm, P < 0,001], massa do ventrículo esquerdo (VE) [pré - 80,81 g/m² \pm 20,41 g/m² vs. pós - 90,07 g/m² \pm 22,00 g/m², P = 0,006], velocidade da onda E' [pré - 9,16 cm/s (7,82-10,75) vs. pós - 7,39 cm/s (5,43-9,20), P = 0,043], enquanto não foi observada diferença na medida do septo interventricular [pré - 0,90 cm \pm 0,11 cm vs. pós - 0,93 cm \pm 0,12 cm, P = 0,061], na velocidade da onda A [pré - 86,93 cm/s \pm 28,98 cm/s vs. pós - 86,82 cm/s \pm 29,59 cm/s, P = 0,800], velocidade da onda E [pré -

92,60 cm/s \pm 30,56 cm/s vs. pós - 88,77 cm/s \pm 23,42 cm/s, P = 0,973], relação da onda E/E' [pré - 8,91 (7,33-11,37) vs. pós - 12,79 (9,09-14,46), P = 0,069] e velocidade da onda A' [pré - 9,80 cm/s (8,70-10,00) vs. pós - 9,40 cm/s (7,70-10,15), P = 0,310].

No grupo com CTR-CD houve diferença significativa na comparação entre o momento pré-ANT e pós-ANT para as seguintes variáveis: medida do átrio esquerdo [pré - 3,35 cm \pm 0,46 cm vs. pós - 3,69 cm \pm 0,44 cm, P < 0,001], diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) [pré - 4,52 cm \pm 0,40 cm vs. pós 4,89 cm \pm 0,67 cm, P < 0,001] e massa do ventrículo esquerdo (VE) / superfície corpórea [pré - 78,83 g/m² \pm 18,43 g/m² vs. pós - 87,91 g/m² \pm 23,04 g/m², P = 0,006], enquanto não foi observada diferença do septo interventricular [pré - 0,89 cm \pm 0,12 cm vs. pós 0,93 cm \pm 0,10 cm, P = 0,061], velocidade da onda A [pré - 99,90 cm/s \pm 33,87 cm/s vs. pós - 103,08 cm/s \pm 35,94 cm/s, P = 0,800], velocidade da onda E [pré - 101,33 cm/s \pm 36,71 cm/s vs. pós - 106,95 cm/s \pm 33,47 cm/s, P = 0,973], velocidade da onda E' [pré - 9,25 cm/s (6,00-12,5) vs. pós - 11,15 cm/s (11,00-11,30), P = 0,655] relação da onda E/E' [pré - 10,72 (9,57-10,78) vs. pós - 11,18 (8,93-15,09) (P = 0,593)] e velocidade da onda A' [pré - 9,34 cm/s (8,80-9,87) vs. pós - 10,85 cm/s (8,70-13,00), P = 0,655] (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer (CTR-CD)

Variável	CTR-CD		P
	Não n = 72	Sim n = 15	
AE (cm)			0,205 ^d
Pré-ANT	3,50 ± 0,50	3,35 ± 0,46	0,555 ^e
Pós-ANT	3,69 ± 0,49	3,69 ± 0,44	0,555 ^e
	<0,001 ^f	<0,001 ^f	
SIV (cm)			0,733 ^d
Pré-ANT	0,90 ± 0,11	0,89 ± 0,12	0,984 ^e
Pós-ANT	0,93 ± 0,12	0,93 ± 0,10	0,984 ^e
	0,061 ^f	0,061 ^f	
DDVE (cm)			0,084 ^d
Pré-ANT	4,60 ± 0,42	4,52 ± 0,40	0,866 ^e
Pós-ANT	4,77 ± 0,46	4,89 ± 0,67	0,866 ^e
	<0,001 ^f	<0,001 ^f	
Massa VE /superfície corpórea (g/m ²)			0,978 ^d
Pré-ANT	80,81 ± 20,41	78,83 ± 18,43	0,740 ^e
Pós-ANT	90,07 ± 22,00	87,91 ± 23,04	0,740 ^e
	0,006 ^f	0,006 ^f	
Onda A (cm/s)			0,785 ^d
Pré-ANT	86,93 ± 28,98	99,90 ± 33,87	0,103 ^e
Pós-ANT	86,82 ± 29,59	103,08 ± 35,94	0,103 ^e
	0,800 ^f	0,800 ^f	
Onda E (cm/s)			0,538 ^d
Pré-ANT	92,60 ± 30,56	101,33 ± 36,71	0,080 ^e
Pós-ANT	88,77 ± 23,42	106,95 ± 33,47	0,080 ^e
	0,973 ^f	0,973 ^f	
Onda E' (cm/s)			
Pré-ANT	9,16 (7,82 - 10,75)	9,25 (6,00 - 12,5)	0,609 ^g
Pós-ANT	7,39 (5,43 - 9,20)	11,15 (11,00 - 11,30)	0,837 ^g
	0,043 ^h	0,655 ^h	
Relação onda E/E'			
Pré-ANT	8,91 (7,33 - 11,37)	10,72 (9,57 - 10,78)	0,610 ^g
Pós-ANT	12,79 (9,09 - 14,46)	11,18 (8,93 - 15,09)	0,381 ^g
	0,069 ^h	0,593 ^h	
Onda A' (cm/s)			
Pré-ANT	9,80 (8,70 - 10,00)	9,34 (8,80 - 9,87)	0,864 ^g
Pós-ANT	9,40 (7,70 - 10,15)	10,85 (8,70 - 13,00)	0,167 ^g
	0,310 ^h	0,655 ^h	

AE – átrio esquerdo, SIV – Septo interventricular, DDVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
d: interação CTR-CD e tempo (análise de variância para medidas repetidas); e: comparação entre CTR-CD sim e não (análise de variância para medidas repetidas); f: comparação entre tempos pré e pós (análise de variância para medidas repetidas); g: comparação entre cardiotoxicidade sim e não (teste de Mann-Whitney); h: comparação entre tempos pré e pós (teste dos sinais de Wilcoxon).

Para avaliação da doença coronária, os sobreviventes de linfoma foram submetidos à angiotomografia de coronárias e foram comparados com uma casuística de 884 indivíduos saudáveis que haviam sido previamente submetidos a esse exame. Após o escore de propensão, ambos os grupos foram homogêneos em relação à idade [56 (44-64) vs. 58 (54-63), $P = 0,145$], sexo masculino [44 (56,4%) vs. (42 (53,8%), $P = 0,747$], índice de massa corpórea [27 kg/m² (24-30) vs. 27 kg/m² (24-31), $P = 0,788$], hipertensão arterial sistêmica [24 (30,8%) vs. 30 (38,5%), $P = 0,313$], diabetes mellitus tipo 2 [11 (14,1%) vs. 15 (19,2%), $P = 0,390$], história familiar de doença arterial coronariana [13 (16,7%) vs. 12 (15,4%), $P = 0,827$], tabagismo [9 (11,5%) vs. 17 (21,8%), $P = 0,086$], escore de cálcio [10 (13%) vs. 17 (21,8%), $P = 0,148$], pressão arterial sistólica [119 mmHg (108-135) vs. 122 mmHg (110-136), $P = 0,513$], pressão arterial diastólica [73 mmHg (66-81) vs. 75 mmHg (65-84), $P = 0,754$], colesterol total [185 mL/dL (165-218) vs. 195 mL/dL (176-218), $P = 0,140$], colesterol HDL [49 mg/dL (44-59) vs. 52 mg/dL (43-60), $P = 0,585$], colesterol LDL [108 mg/dL (94-141) vs. 119 mg/dL (107-136), $P = 0,140$], triglicérides [110 mg/dL (78-154) vs. 115 mg/dL (89-149), $P = 0,374$], hemoglobina glicada [6% (5-6) vs. 6% (5-6), $P = 0,310$], sódio [141 mmol/L (140-143) vs. 142 mmol/L (140-143), $P = 0,102$] e potássio [4,5 mmol/L (4,2-4,7) vs. 4,5 mmol/L (4,2-4,7), $P = 0,420$] (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis basais e análise laboratorial dos pacientes submetidos a angiotomografia das artérias coronárias

Variável	Não ajustada			Propensity score - ajustada		
	Grupo		P	Grupo		P
	Caso n = 78	Controle n = 884		Caso n = 78	Controle n = 78	
Idade (anos)	56 (44 - 64)	58 (55 - 63)	0,013 ^a	56 (44 - 64)	58 (54 - 63)	0,145 ^a
Sexo (masculino)	44 (56,4%)	472 (53,4%)	0,609 ^b	44 (56,4%)	42 (53,8%)	0,747 ^b
Índice de massa corpórea (IMC) (kg/m ²)	27 (24 - 30)	27 (24 - 30)	0,973 ^a	27 (24 - 30)	27 (24 - 31)	0,788 ^a
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	24 (30,8%)	382 (43,2%)	0,033 ^b	24 (30,8%)	30 (38,5%)	0,313 ^b
Diabetes mellitus tipo 2 (DM)	11 (14,1%)	252 (28,5%)	0,006 ^b	11 (14,1%)	15 (19,2%)	0,390 ^b
História familiar de doença arterial coronariana precoce (HFDC)	13 (16,7%)	153 (17,6%)	0,841 ^b	13 (16,7%)	12 (15,4%)	0,827 ^b
Tabagismo ativo	9 (11,5%)	135 (15,3%)	0,376 ^b	9 (11,5%)	17 (21,8%)	0,086 ^b
Escore de cálcio > 100	10 (13%)	194 (21,9%)	0,065 ^b	10 (13%)	17 (21,8%)	0,148 ^b
Pressão arterial sistólica (mmHg)	119 (108 - 135)	122 (112 - 133)	0,381 ^a	119 (108 - 135)	122 (110 - 136)	0,513 ^a
Pressão arterial diastólica (mmHg)	73 (66 - 81)	76 (69 - 83)	0,019 ^a	73 (66 - 81)	75 (65 - 84)	0,754 ^a
Colesterol total (mg/dL)	185 (165 - 218)	216 (190 - 243)	<0,001 ^a	185 (165 - 218)	195 (176 - 218)	0,140 ^a
Colesterol HDL (mg/dL)	49 (44 - 59)	54 (46 - 65)	0,002 ^a	49 (44 - 59)	52 (43 - 60)	0,585 ^a
Colesterol LDL (mg/dL)	108 (94 - 141)	131 (111 - 154)	<0,001 ^a	108 (94 - 141)	119 (107 - 136)	0,140 ^a
Triglicérides (mg/dL)	110 (78 - 154)	120 (88 - 167)	0,060 ^a	110 (78 - 154)	115 (89 - 149)	0,374 ^a
Hemoglobina glicada (%)	6 (5 - 6)	5 (5 - 6)	0,886 ^a	6 (5 - 6)	6 (5 - 6)	0,310 ^a
Sódio (mmol/L)	141 (140 - 143)	144 (142 - 146)	<0,001 ^a	141 (140 - 143)	142 (140 - 143)	0,102 ^a
Potássio (mmol/L)	4,5 (4,2 - 4,7)	4,6 (4,3 - 4,8)	0,006 ^a	4,5 (4,2 - 4,7)	4,5 (4,2 - 4,7)	0,420 ^a

a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste de qui-quadrado de Pearson.

Quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis pareado, os sobreviventes de linfoma foram acometidos por lesões coronárias >50% da área luminal em 12 (13,7%) indivíduos *versus* 9 (11,5%) indivíduos do grupo controle, sem diferença significativa no número ou gravidade das lesões coronárias, como evidenciado na prevalência de doença aterosclerótica no tronco da artéria coronária esquerda [(TCE) 0 (0%) vs. 0 (0%), P = 0], artéria descendente anterior [(DA) 10 (13%) vs. 7 (7,7%), P = 0,279], artéria primeira diagonal (Dg1) [1 (1,3%) vs. 4 (5,1%), P = 0], artéria segunda diagonal (Dg2) [0 (0%) vs. 0 (0%), P = 0], artéria circunflexa (CX) [6 (7,7%) vs. 4 (5,2%), P = 0,746], artéria primeira marginal (Mg1) 0 (0%) vs. 1 (1,3%) P = 1,0, artéria segunda marginal (Mg2) [0 (0%) vs. 2 (2,6%), P = 0,497] e artéria coronária direita (CD) [5 (6,6%) vs. 2 (2,6%), P = 0,273] (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise comparativa das lesões coronárias com mais de 50% de acometimento

Variável	Não pareado			Escore de propensão - pareado		
	Grupo		p	Grupo		p
	Caso n = 78	Controle n = 884		Caso n = 78	Controle n = 78	
Lesão em Tronco da artéria coronária esquerda (TCE)	0 (0%)	3 (0,3%)	1,000 ^c	0 (0%)	0 (0%)	-
Lesão em artéria descendente anterior (DA)	10 (13,0%)	74 (8,4%)	0,169 ^b	10 (13,0%)	6 (7,7%)	0,279 ^b
Lesão em artéria primeira diagonal (Dg1)	1 (1,3%)	24 (2,7%)	0,714 ^c	1 (1,3%)	4 (5,1%)	0,367 ^c
Lesão em artéria segunda diagonal (Dg2)	0 (0%)	10 (1,1%)	1,000 ^c	0 (0%)	0 (0%)	-
Lesão em artéria circunflexa (CX)	6 (7,7%)	23 (2,7%)	0,029 ^c	6 (7,7%)	4 (5,2%)	0,746 ^c
Lesão em artéria primeira marginal (Mg1)	0 (0%)	8 (0,9%)	1,000 ^c	0 (0%)	1 (1,3%)	1,000 ^c
Lesão em artéria segunda marginal (Mg2)	0 (0%)	4 (0,5%)	1,000 ^c	0 (0%)	2 (2,6%)	0,497 ^c
Lesão em artéria coronária direita (CD)	5 (6,6%)	26 (3,0%)	0,098 ^c	5 (6,6%)	2 (2,6%)	0,273 ^c

b: Teste de qui-quadrado de Pearson; c: Teste exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que em uma população de pacientes sobreviventes de linfoma após uma mediana de 4 anos de seguimento, a incidência de disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento é de 31%. Não foram identificados fatores de risco capazes de identificar os sobreviventes que desenvolveram disfunção cardiovascular. Os pacientes sobreviventes não apresentaram maior prevalência de doença coronária quando comparado a população sem câncer pareada para outros fatores de risco cardiovasculares.

Diversos estudos têm reportado o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular em sobreviventes de linfoma de Hodgkin e de linfoma não-Hodgkin^{50,51}. Em uma análise recente feita por *van Nimwegen et al.*⁵⁰ com 2.524 pacientes com LH, a incidência acumulada de doença cardiovascular em 40 anos foi de 50%, com um risco aumentado para doença valvar e insuficiência cardíaca nos sobreviventes que receberam ANT ou radioterapia mediastinal, associado a um risco adicional para doença coronária nos que receberam radioterapia. A associação entre doença cardiovascular e a terapia com ANT tem sido bem caracterizada na literatura, porém, a evidência do dano subclínico e tardio em sobreviventes é limitada⁵⁰.

Este estudo prospectivo observacional identificou uma taxa de 17% de pacientes com redução na FEVE $\geq 10\%$, a qual também foram encontrada por Van der Velde *et al.*⁵¹ anos após o tratamento, com uma queda média de 7% e associado a dilatação do VE, enquanto neste estudo observou-se uma redução média de 3,8% da FEVE, associada a alterações ecocardiográficas, como o aumento do septo interventricular, parede posterior de ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. Em concordância com estudos anteriores, alterações na função diastólica foram evidenciadas na comparação entre o período pré e pós-ANT, porém não houve diferença entre os grupos com e sem CTR-CD^{10,52}. A massa do VE pode diminuir após a administração de ANT com uma relação inversa entre dose e massa, associado à sua dilatação em alguns casos⁵³, assim como encontrado neste estudo, com um aumento da massa do ventrículo esquerdo anos após o tratamento contra o câncer.

Nos pacientes sobreviventes de linfoma com disfunção cardiovascular, os biomarcadores NT-proBNP e troponina I não foram alterados em relação ao grupo sem disfunção, portanto, não auxiliaram no diagnóstico destes pacientes.

Diversos estudos analisaram a troponina I, troponina C, troponina ultrasensível, o BNP e o NT-proBNP como marcadores de lesão miocárdica no contexto da CTR-CD, com resultados variados^{30,32,54-57}. Apesar da presença de evidências demonstrando a troponina como preditora da cardiotoxicidade precoce^{26,27,34}, não foi possível demonstrar o aumento de

risco de disfunção ventricular nos pacientes com elevação de troponina I. De fato, a correlação entre os níveis de TnI e a redução da FEVE é bem descrita na DAC, mas não na lesão miocárdica difusa ou em outras causas de liberação de troponina cardíaca não associada à isquemia miocárdica²⁹.

Logo, o uso de biomarcadores para prever a CTR-CD possui resultados inconsistentes e não existe evidência clara de que eles possam demonstrar uma lesão subclínica tardia em sobreviventes de linfoma, ou que poderiam apontar os pacientes de maior gravidade que necessitariam de monitorização mais rigorosa.

Em relação ao BNP ou NT-proBNP para a detecção de disfunção cardíaca subclínica no cenário da cardiotoxicidade aguda, seu uso ainda está sob investigação, sem resultados sólidos^{36,55}. Um estudo com 333 pacientes em uso de ANT demonstrou sensibilidade de 38% e especificidade de 92% do BNP como preditor de disfunção ventricular^{36,55}, enquanto outros dois estudos não evidenciaram correlação entre o BNP para detecção de lesão tardia ou declínio de FEVE no tratamento quimioterápico^{25,55}. No presente estudo não foi encontrada analogia entre os níveis de BNP, troponina I e o aparecimento de disfunção sistólica ou diastólica.

Os dados encontrados somam-se às orientações de diretrizes nacionais²⁸ e internacionais⁵ que apontam para um monitoramento por ecocardiografia mesmo após a conclusão da terapia com ANT, com o objetivo de monitorar quedas tardias da fração de ejeção. Celutkiene *et al.*⁵⁸ demonstraram o papel da avaliação da função ventricular pelo

ecocardiograma até 12 meses após o tratamento com ANT, porém após esse período poucos estudos têm demonstrado o perfil da população alvo e a periodicidade do exame, tendo em vista que a cardiotoxicidade tardia atinge os sobreviventes em um período médio de 7 anos. Poucos estudos avaliaram isquemia em sobreviventes de linfoma^{43,45,59}, com resultados conflitantes sobre a presença e gravidades das lesões coronárias, associado a uma população limitada de sobreviventes. Apesar da maior morbidade e mortalidade por doença coronária nesta população, não foi encontrada, neste estudo, diferença em relação ao número de lesões ou gravidade das mesmas quando comparados com uma população saudável ajustada para idade e sexo.

O estudo em discussão apresenta limitações. Trata-se de um estudo de coorte unicêntrico, em um hospital de referência brasileiro, o que limita a generalização dos resultados para a população geral. Não utilizamos a dosagem de troponina ultrassensível, o que poderia ter resultado em conclusões distintas pela maior sensibilidade desse método. A avaliação ecocardiográfica não utilizou a ferramenta *strain*, que aumentaria a sensibilidade do diagnóstico da disfunção cardiovascular. No período do estudo, a mesma não estava disponível na instituição e por isso não foi possível a realização durante a avaliação dos pacientes.

Apesar das limitações, o presente estudo apresenta uma base para investigações futuras relacionadas aos eventos cardiovasculares tardios na população submetida à terapia com antraciclinas. Além disso, demonstra que variáveis atualmente utilizadas no monitoramento desses pacientes não

são capazes de detectar os sobreviventes que necessitarão de um seguimento mais rigoroso quanto a ocorrência de disfunção cardiovascular tardia. É necessário ampliar as investigações no campo dos mecanismos da cardiotoxicidade, das interações entre fatores de risco cardiovasculares e dos métodos diagnósticos nessa população.

6 CONCLUSÕES

A disfunção cardiovascular tardia relacionada ao tratamento do linfoma em pacientes sobreviventes ocorreu em 31% dos pacientes analisados após uma média de 4 anos de seguimento, com a presença de queda de fração de ejeção no ecocardiograma transtorácico em 17%.

Eventos clínicos cardiovasculares foram pouco prevalentes nessa população de sobreviventes de linfoma.

Os sobreviventes apresentam, ao longo do tempo, ao ecocardiograma, um aumento dos diâmetros do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e da massa ventricular. Variáveis de função diastólica e de diâmetros cavitários ao ecocardiograma não foram capazes de distinguir pacientes com ou sem disfunção tardia.

Não foram detectados fatores de risco clínico-demográficos, alterações em exames de imagem ou na dosagem de biomarcadores associados a ocorrência de disfunção cardiovascular tardia em sobreviventes de linfoma.

A ocorrência de DAC e suas características à angiotomografia de coronárias nos sobreviventes de linfoma não foram diferentes quando comparadas à população sem câncer pareada para outros fatores de risco.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do CEP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da cardiotoxicidade tardia em pacientes sobreviventes de linfoma

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65630417.4.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.286.840

Apresentação do Projeto:

2º relato do projeto "Avaliação da cardiotoxicidade tardia em pacientes sobreviventes de linfoma." Solicitou-se melhorias no TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar da cardiotoxicidade tardia em pacientes sobreviventes de linfoma

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

solicitado e atendido melhorias no TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE foi adequado às sugestões do relator.

Recomendações:

Não

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.286.840

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_860654.pdf	30/08/2017 18:01:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	30/08/2017 18:00:51	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	AnexoII_assinado.pdf	13/03/2017 13:04:07	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_assinada.pdf	13/03/2017 13:03:53	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	FAPESPTematico.pdf	22/02/2017 15:26:48	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Carta_INCOR.pdf	22/02/2017 15:25:43	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/02/2017 15:25:20	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	22/02/2017 15:25:14	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Setembro de 2017

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

1

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Avaliação da cardiotoxicidade tardia em pacientes sobreviventes de linfoma**

PESQUISADOR : Dr. Thiago Liguori Feliciano da Silva

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente da UTI e ambulatório

INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL Nº 139.437

UNIDADE DO HCFMUSP: UTI – ICESP

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

2

**Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

As informações deste documento estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa entender melhor o efeito da quimioterapia que o senhor(a) realizou no desenvolvimento de sinais iniciais de doença no coração, como a insuficiência cardíaca, no mínimo dois anos após o tratamento do câncer.

Dentre os procedimentos que o senhor(a) irá realizar, caso aceite participar do estudo, estão incluídos alguns exames aprofundados do coração, que vão ajudar a entender melhor se a quimioterapia causou alguma alteração no órgão, tais como o Ecocardiograma, a Cintilografia de perfusão miocárdica e a Angiotomografia das artérias coronárias, que serão realizados apenas uma vez durante o estudo. Serão realizados também outros procedimentos de rotina, como os exames de sangue, eletrocardiograma e radiografia de tórax. São esperados alguns momentos de desconforto, como na punção venosa para realização de exames de sangue e durante os exames de Angiotomografia das artérias coronárias e Cintilografia miocárdica.

2 – Riscos

2.1 – Riscos relacionados à Angiotomografia das artérias coronárias (exame do coração) – Efeitos deletérios relacionados à radiação, ao contraste e às medicações usadas durante o exame:

O exame de Angiotomografia das artérias coronárias é um exame diagnóstico em cardiologia, tendo como principal indicação, no seu caso, a identificação de placas de gordura nas artérias do coração, que podem aparecer em alguns pacientes após o uso de doses altas de quimioterapia. Tal exame possui um risco considerado muito baixo de intercorrências, que podem estar relacionados à radiação ionizante (efeito cumulativo), ao contraste (efeito agudo e subagudo) e às medicações utilizadas durante o exame para controlar a frequência cardíaca.

Os médicos radiologistas, tecnólogos e técnicos são treinados para limitar a sua exposição à menor dose de radiação necessária para o diagnóstico correto. No Brasil, o órgão responsável pela regulamentação das doses de radiação é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A radiação ionizante tem o potencial de lesar as células do corpo em altas doses, porém nas doses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

3

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

utilizadas para exames de imagem, como o que o senhor(a) irá realizar, esse potencial é bastante reduzido, gerando um risco considerado muito baixo.

O uso do contraste com iodo endovenoso, necessário para realizar o seu exame, pode desencadear algumas reações, que variam de leves (vômitos ou náuseas), moderadas (edema facial, broncoespasmo) ou graves (insuficiência renal ou respiratória, inclusive com risco de morte), mas são incomuns, ocorrendo em média de 1 a cada 1 milhão de pessoas que usam o contraste.

Para a realização do exame de tomografia cardíaca se faz necessário o uso de medicações para diminuir temporariamente a frequência cardíaca e as oscilações dos batimentos cardíacos (betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio), as quais, embora habitualmente bem toleradas, podem causar efeitos colaterais transitórios: diminuição da pressão arterial, lentificação dos batimentos cardíacos, boca seca, sonolência, dor de cabeça e tontura.

2.2 - Riscos relacionados a Cintilografia miocárdica (exame do coração) – Efeitos deletérios relacionados a radiação e ao dipiridamol (substância usada no procedimento):

A Cintilografia miocárdica consiste em um exame que utiliza radiação gama para a geração de imagens tomográficas do coração, tendo como principal indicação, no seu caso, a identificação de doença isquêmica do coração, que pode aparecer em alguns pacientes após o uso de doses altas de quimioterapia. Para realizar este exame é necessária uma etapa de estresse, a qual será realizada, conforme avaliação médica, com esforço na esteira ergométrica ou estresse farmacológico, nesse último caso utilizando-se de substâncias vasodilatadoras como o dipiridamol. A etapa de repouso será realizada no mesmo dia. O senhor(a) será avaliado por um médico durante o procedimento. Quando a opção for o esforço físico, será realizado caminhando em esteira ergométrica. Progressivamente o médico aumentará a velocidade e/ou inclinação até o limite tolerado. A interrupção do exercício poderá ser solicitada pelo paciente devido a cansaço ou a outros sintomas. Eventualmente, o médico que acompanha o exame poderá interrompê-lo caso julgue necessário. Apesar de todos os cuidados algumas complicações podem ocorrer, incluindo queda da esteira, resposta anormal da pressão arterial, alterações do ritmo cardíaco, angina do peito e tonturas. Complicações mais graves com infarto e morte são extremamente raras (0,01%) e ocorrem geralmente em portadores de doença cardíaca grave. Caso a opção for o teste farmacológico o senhor(a) estará deitado em uma maca, monitorizando

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

4

**Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

eletrocardiograma e pressão arterial, enquanto será injetado por via venosa o dipiridamol (vasodilatador). Dor de cabeça leve, calor e peso no corpo são frequentes, mas de curta duração e rapidamente revertidas com medicação específica.

3 – Benefícios e direitos

Existe benefícios para o participante que incluem o acompanhamento durante 12 meses com Cardiologista, além de um parecer completo sobre o desempenho e anatomia cardíaca, que ajudará a entender como está a situação atual do seu coração.

Neste estudo, não existem procedimentos alternativos, sendo todos os exames necessários para a conclusão do mesmo. Durante qualquer momento, você pode recusar-se a realizar qualquer um dos exames, sem repercussão no seu atendimento ou parecer do médico.

3.1 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Thiago Liguori Feliciano da Silva, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251 10º andar, Telefone(s): 3893-2000 R: 3261. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18; e-mail:cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento e da participação no estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

3.2 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de qualquer um dos participantes, durante ou após o estudo. O senhor(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

5

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. É garantido o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

3.3 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação da cardiotoxicidade tardia em pacientes sobreviventes de linfoma".

Eu discuti com o Dr. Thiago Liguori Feliciano da Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

6

**Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

8 REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009;95(3):181-9.
2. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(5):409-36
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics - 2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):E139-596.
4. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2021 Sep;26(5):1159-73.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-61.

6. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11.
7. Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;7:21-35.
8. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-7.
9. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
10. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90.
11. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: A review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131(5):561-78.
12. Singal P, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5.

13. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: Challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-45.
14. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-42.
15. L'ecuyer T, Sanjeev S, Thomas R, Novak R, Das L, Campbell W, et al. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):H1273-80.
16. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3700-4.
17. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: The OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62.

18. Davies KJA, Doroshow' JH, Hochstein P. Mitochondrial NADH dehydrogenase-catalyzed oxygen radical production by adriamycin, and the relative inactivity of Siminodaunorubicin. *FEBS Lett.* 1983;153(1):227-30.
19. Benetou DR, Stergianos E, Geropeppa M, Ntinopoulou E, Tzanni M, Pourtsidis A, et al. Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(3):152-64.
20. Lipshultz S, Colan S, Gelber R, Perez-Atayde A, Sallan S, Sanders S. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991;324(12):808-15.
21. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014 Sep;89(9):1287-306.
22. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol.* 2006;33(1):2-14.
23. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.

24. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60.
25. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor ii-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(22):2263-70.
26. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010;159(1):63-7.
27. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
28. Hajjar LA, da Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian cardio-oncology guideline-2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov 1;115(5):1006-43.

29. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
30. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.
31. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constone LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):e123-36.
32. Chaudry M, Banchs J, Chavez-Macgregor M. Anthracycline or trastuzumab-related cardiotoxicity: Do we have a predictive biomarker? *Biomark Med*. 2016;10(3):315-28.
33. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720-9.
34. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.

35. Tsuchida K, Tanabe K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice. *J Cardiol*. 2008;52(3):212-23.
36. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: Comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One*. 2014;9(5):e96736.
37. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(1):87-93.
38. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1663-8.
39. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.

40. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
41. Laursen AH, Ripa RS, Hasbak P, Kjær A, Elming MB, Køber L, et al. 123I-MIBG for detection of subacute doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(3):931-39.
42. Andersen R, Wethal T, Günther A, Fosså A, Edvardsen T, Fosså SD, et al. Relation of Coronary Artery Calcium Score to Premature Coronary Artery Disease in Survivors >15 Years of Hodgkin's Lymphoma. *Am J Cardiol.* 2010;105(2):149-52.
43. Daniëls LA, Krol ADG, de Graaf MA, Scholte AJHA, Van't Veer MB, Putter H, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation in Hodgkin lymphoma survivors: Phase II study of indication and acceptance. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1198-203.
44. Cardoso R, Generoso G, Staniak HL, Foppa M, Duncan BB, Pereira AC, et al. Predictors of coronary artery calcium incidence and progression: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis.* 2020;309:8-15.
45. Kupeli S. Risks and diagnosis of coronary artery disease in Hodgkin lymphoma survivors. *World J Cardiol.* 2014;6(7):555.

46. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
47. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
48. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
49. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
50. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1007-17.

51. van der Velde N, Janus CPM, Bowen DJ, Hassing HC, Kardys I, van Leeuwen FE, et al. Detection of Subclinical Cardiovascular Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance in Lymphoma Survivors. *JACC CardioOncol.* 2021;3(5):695-706.
52. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function with Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):198-210.
53. Nagiub M, Nixon J v., Kontos MC. Ability of nonstrain diastolic parameters to predict doxorubicin-induced cardiomyopathy: A systematic review with meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2018;26(1):29-34.
54. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603.
55. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):809-16.
56. Cardinale Daniela D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-9.


57. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
58. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24.
59. de Bruin ML, Dorresteijn LDA, Van't Veer MB, Krol ADG, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):928-37.

APÊNDICE

Apêndice A - Apresentado no *American Heart Association Scientific Sessions 2018*. Publicado no *Circulation (Supplements)* em Junho de 2018

03/02/2020
Abstract 20076: Evaluation of Late Cardiotoxicity in Lymphoma Survivors | Circulation

SCIENCE VOLUNTEER
WARNING SIGNS
DONATE



Circulation

This site uses cookies. By continuing to browse this site you are agreeing to our use of cookies.

x

[Click here for more information.](#)

FREE ACCESS
ARTICLE

HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHIES

SESSION TITLE: HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY & DIAGNOSIS II

Abstract 20076: Evaluation of Late Cardiotoxicity in Lymphoma Survivors

Thiago Liguori, Filomena R Galas, Marília H Santos, Juliano P de Almeida, Julia T Fukushima, Claudio Meneguetti, Juliana Pereira, Marcelo Belesso, Wanderson Rocha, and Ludhmila A Hajjar1 Cardio-Oncologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP, Sao Paulo, Brazil2Cardio-Oncologia, Instituto do Coração - InCor - FMUSP, Sao Paulo, Brazil

Originally published 9 Jun 2018 | Circulation. 2017;136:A20076

Abstract

Background: Anthracycline therapy is known for its adverse cardiac effects. Few studies have been performed of the long-term follow-up of myocardial function in adult survivors of lymphoma receiving anthracycline. The aim of the present study was to investigate the long-term effect of anthracycline on LV systolic function.

Methods: This is a prospective observational study designed to assess the cardiac status of long-term survivors of chemotherapy and radiation therapy in patients with Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma in a tertiary University Hospital. Asymptomatic patients with at least two years of complete cancer remission were included.

Results: We included 87 patients with a median age of 57.8 years (44 - 66), 55.2% of patients were male and the body mass index was 27.8 Kg/m² (24.2 - 30.1). Before chemotherapy, left ventricular function was 65.2 ± 5.13%, and two years after treatment, it reduced to 62.6 ± 6.74%, p=0.002. There were no changes in left ventricular diastolic and right ventricular function in the period. Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and tobacco smoking were present in 37.9%, 14.9%, 25.3% and 11.5% of the patients, respectively. Mediastinal radiation therapy was performed in 28.7% of the survivors. In the group of patients who presented at least a 10% in left ventricular function, NT-pro-BNP levels were higher when compared to patients with no

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.20076
1/5

03/02/2020

Abstract 20076: Evaluation of Late Cardiotoxicity in Lymphoma Survivors | Circulation

change or with reduction lower than 10% (104.5 pg/mL vs 84 pg/mL, $p=0.07$). Troponin levels were not different between groups. A multivariate analysis did not identify predictors of cardiotoxicity in these patients.

Conclusions: Our results suggest that anthracycline-induced cardiac injury may be present even years after chemotherapy, emphasizing the importance of identifying preventive therapies and post-treatment surveillance and strategies to improve cardiovascular outcomes in lymphoma patients.

Footnotes

Author Disclosures: **T. Liguori:** None. **F.R. Galas:** None. **M.H. Santos:** None. **J.P. de Almeida:** None. **J.T. Fukushima:** None. **C. Meneguetti:** None. **J. Pereira:** None. **M. Belesso:** None. **W. Rocha:** None. **L.A. Hajjar:** None.



[^ Back to top](#)



Circulation

AHA Journals

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB) ∨

Circulation

Circ: Arrhythmia and Electrophysiology

Circ: Genomic and Precision Medicine

Circ: Cardiovascular Imaging

Circ: Cardiovascular Interventions

Circ: Cardiovascular Quality & Outcomes

Circ: Heart Failure

Circulation Research

Hypertension

Stroke

Journal of the American Heart Association (JAHA)

Journal Information

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.20076

∨
2/5