UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

VINÍCIUS BOCCHINO SELEME

Impacto do câncer para carga aterosclerótica e complexidade anatômica coronária na presença de Síndromes Coronárias Agudas

São Paulo

2024

VINÍCIUS BOCCHINO SELEME

Impacto do câncer para carga aterosclerótica e complexidade anatômica coronária na presença de Síndromes Coronárias Agudas

Versão Original

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Seleme, Vinícius Bocchino
Impacto do câncer para carga aterosclerótica e complexidade anatômica coronária na presença de Síndromes Coronárias Agudas / Vinícius Bocchino Seleme; Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Câncer 2.Carga de placa aterosclerótica 3.Escore de SYNTAX 4.Síndrome coronariana aguda 5.Doença arterial coronariana I.Campos, Carlos Augusto Homem de Magalhães, orient. II.Título

USP/FM/DBD-485/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

À minha filha Isabela Pereira Seleme, por ter me tornado uma pessoa melhor e me fazer entender o real significado da vida.

À minha esposa Milena Pereira Seleme, pelo amor diário, estímulo nos dias mais difíceis, companheirismo e apoio incondicional em todos os momentos.

Aos meus pais, Lise de Oliveira Bocchino e Antonio Luiz Dequech Seleme, pela vida, pelo apoio diário e pelo exemplo na Medicina.

Aos meus irmãos, Cássia Bocchino Seleme e Rui Bocchino Macedo, e à minha família, por estarem do meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À minha família: sem ela nada faria sentido. Cada um, do seu jeito, teve uma contribuição especial. Obrigado por tudo.

Ao Professor Doutor Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, meu orientador do doutorado, pelo exemplo, pela disponibilidade, pela paciência e pela parceria em toda a caminhada na hemodinâmica e cardiologia intervencionista. Muito obrigado.

À Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, por apoiar o projeto e ser um grande exemplo para mim na cardio-oncologia.

Ao Diego Carter, amigo da hemodinâmica e parceiro desde o início do projeto do doutorado. Obrigado por toda ajuda e cumplicidade.

À Patrícia Gomes Pereira, por todo auxílio com todo o projeto, pela paciência, pelos conselhos, pelas conversas e, principalmente, pela amizade.

Ao Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e a todos os colegas que lá trabalham pelos anos que vivi na formação na hemodinâmica e cardiologia intervencionista e no doutorado logo em sequência. Jamais esquecerei dos ótimos momentos vividos e de todo o aprendizado.

Muito obrigado a todos!

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Seleme VB. Impacto do câncer para carga aterosclerótica e complexidade anatômica coronária na presença de Síndromes Coronárias Agudas [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introdução: Doenças cardiovasculares e câncer representam as principais causas globais de mortalidade, compartilhando fatores de risco comuns. No entanto, o impacto específico do câncer na carga da placa aterosclerótica e na complexidade da lesão coronária na síndrome coronariana aguda (SCA) permanece pouco estudado. **Métodos:** Estudo observacional multicêntrico e ambispectivo, com coleta de dados entre setembro de 2016 a dezembro de 2022, para análise de dados clínicos e angiografias coronárias. Os pacientes foram categorizados em três coortes: pacientes com SCA e histórico de câncer (SCAC), pacientes com SCA sem histórico de câncer (SCASC) e indivíduos com síndromes coronárias crônicas (DACESC). A correspondência de pontuação de propensão garantiu a comparabilidade entre os grupos SCAC e SCASC. **Resultados:** Foram incluídos 618 pacientes, compreendendo 206 indivíduos em cada um dos grupos SCAC, SCASC e DACESC. Um total de 3.752 lesões coronárias foram analisadas. Os tipos mais comuns de câncer foram próstata, hematológico e colorretal. Pacientes com apresentação aguda apresentaram lesões coronarianas mais excêntricas e ulceradas, envolvendo bifurcações, e resultaram em piores escores SYNTAX e Leaman quando comparados à doença arterial coronária crônica (valores de $p < 0,01$ para todos). Após escore de propensão, 234 pacientes dos grupos SCAC e SCASC foram comparados, revelando maior complexidade anatômica em SCAC, evidenciada por escores SYNTAX elevados ($p = 0,02$), lesões B2/C ($p < 0,01$) e ruptura de placa ($p = 0,03$). SCAC também mostrou maior prevalência de ruptura de placa nos segmentos proximais dos vasos ($p < 0,01$). **Conclusão:** Nosso estudo revela que histórico de câncer pode influenciar significativamente a complexidade da lesão coronária em pacientes com SCA. Pacientes do grupo SCAC apresentam maior complexidade anatômica e maior ruptura de placa em comparação com pacientes com SCASC e DACESC.

Palavras-chave: Câncer, Carga de placa aterosclerótica, Escore de SYNTAX, Síndrome coronariana aguda, Doença arterial coronariana.

ABSTRACT

Seleme VB. Impact of cancer on atherosclerotic burden and coronary anatomical complexity in the presence of Acute Coronary Syndromes [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Background: Cardiovascular diseases and cancer represent leading global causes of mortality, sharing common risk factors. However, the specific impact of cancer on atherosclerotic plaque burden and coronary lesion complexity in acute coronary syndrome (ACS) remains understudied. **Methods:** Multicenter, ambispective observational study spanning from September 2016 to December 2022, clinical data and coronary angiographies were analyzed. Patients were categorized into three cohorts: ACS patients with a history of cancer (ACSC), ACS patients without cancer history (ACSNC), and individuals with chronic coronary syndromes (CCAD). Propensity score matching ensured comparability between ACSC and ACSNC groups. **Results:** 618 patients were included, comprising 206 individuals each in the ACSC, ACSNC, and CCAD groups. A total of 3,752 coronary lesions were analyzed. The most common types of cancer were prostate, hematological, and colorectal cancer. Patients with acute presentation had more eccentric and ulcerated lesions, involving bifurcations, and resulted in worse SYNTAX and Leaman scores when compared to chronic coronary artery disease (p values < 0.01 for all). Post-matching, 234 ACSC and ACSNC patients were compared, revealing higher anatomical complexity in ACSC, evidenced by elevated SYNTAX scores (p =0.02), B2/C lesions (p <0.01), and plaque rupture (p =0.03). ACSC also showed a higher prevalence of plaque rupture in the proximal segments of the vessels (p<0.01). **Conclusion:** Our study reveals that a history of cancer may significantly influence coronary lesion complexity in ACS patients. ACSC patients exhibit heightened anatomical complexity and increased plaque rupture compared to ACSNC and CCAD patients.

Keywords: Cancer, Atherosclerotic plaque burden, SYNTAX score, Acute coronary syndrome, Coronary artery disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Determinação dos segmentos coronarianos e seus respectivos pesos (na presença de lesão coronariana do segmento) na pontuação final para cálculo do escore de SYNTAX para definição da complexidade anatômica 23

Figura 2 - Classificação de Ambrose modificada 24

Figura 3 - Classificação de Medina para lesões coronarianas que envolvem bifurcações 25

Figura 4 - Fluxograma geral de inclusão de pacientes e lesões coronarianas analisadas 28

Figura 5 - Tipos de neoplasias (grupo SCAC) 31

Figura 6 - Gráfico 2D – comparação entre escore de Syntax e presença de lesões complexas entre os grupos SCAC (esquerda) e SCASC (direita) 37

Figura 7 - Presença de lesões complexas no grupo SCAC, divididas por número absoluto de lesões e porcentagem. Grupo SCAC com 157 lesões complexas. 38

Figura 8 - Presença de lesões complexas no grupo SCASC, divididas por número total de lesões. Grupo SCASC com 109 lesões complexas. 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da ACC/AHA para lesões coronarianas 26

Tabela 2 - Classificação da SCAI para lesões coronarianas 26

Tabela 3 - Características clínicas gerais 30

Tabela 4 - Características gerais das lesões coronarianas, por grupo de estudo (com 206 pacientes por grupo), total de 3752 lesões 32

Tabela 5 - Padrão de doença arterial coronariana, com 206 pacientes por grupo 33

Tabela 6 - Métricas angiográficas da carga aterosclerótica, complexidade anatômica e de lesão 34

Tabela 7 - Características clínicas (após escore de propensão, com 117 pacientes por grupo) 35

Tabela 8 - Características gerais das lesões coronarianas (após escore de propensão, com 117 pacientes por grupo), total de 1474 lesões 35

Tabela 9 - Comparação da localização de lesões complexas em terços proximais das coronárias entre os grupos SCAC e SCASC (*versus* outras localizações) 37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACC/AHA	*American College of Cardiology/American Heart Association*
ACD	Artéria Coronária Direita
ACX	Artéria Circunflexa
ADA	Artéria Descendente Anterior
AI	Angina Instável
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ATC	Angioplastia Transluminal Coronariana
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BIA	Balão Intraórtico
BRAvAdO	*BRAzilian Registry of Acute Coronary Syndrome in Oncologic Patients*
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CRF	*Case Report Form*
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DACESC	Grupo da Pesquisa com Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável e sem Diagnóstico de Câncer
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
EP	Escore de Propensão
EX	Exemplo
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FR	Fatores de Risco
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST
IC	Insuficiência Cardíaca

InCor	Instituto do Coração
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ITK	Inibidores de Tirosina Quinase
MEV	Mudança de Estilo de Vida
NA	Não Aplicável
PA	Pará
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PE	Pernambuco
PR	Paraná
SC	Santa Catarina
SCA	Síndromes Coronarianas Agudas
SCAC	Grupo da Pesquisa com Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Diagnóstico de Câncer
SCAI	*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*
SCASC	Grupo da Pesquisa com Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e sem Diagnóstico de Câncer
SE	Sergipe
SP	São Paulo
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
Kg	Quilograma
m^2	Metro quadrado
mg/dL	Miligrama por decilitro
mm	Milímetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 OBJETIVO 19

3 MÉTODOS 21

3.1 POPULAÇÃO EM ESTUDO 21

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO 21

3.3 INSTITUIÇÕES VINCULADAS AO PROJETO 22

3.4 ANÁLISE ANGIOGRÁFICA 22

3.5 CÁLCULO AMOSTRAL 27

3.6 ANÁLISE DE DADOS 27

3.7 FINANCIAMENTO DO PROJETO 28

4 RESULTADOS 30

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO 30

4.2 TIPOS DE CÂNCER 31

4.3 ANÁLISE DE LESÕES CORONARIANAS 31

4.4 COMPARAÇÃO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA APÓS ESCORE DE PROPENSÃO 34

5 DISCUSSÃO 40

6 CONCLUSÕES 45

REFERÊNCIAS 47

ANEXOS 53

ANEXO A – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - NÚMERO DO PARECER: 5.803.183 - CAEE: 95700618.2.1001.0068 53

APÊNDICES 55

APÊNDICE A – APRESENTAÇÃO RELACIONADA À TESE NO *AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS 2019* 55

APÊNDICE B – APRESENTAÇÃO RELACIONADO À TESE NO CONGRESSO EUROPCR 2019 56

APÊNDICE C – APRESENTAÇÃO RELACIONADA À TESE NO *5TH GLOBAL CARDIO-ONCOLOGY SUMMIT*, 2019 57

APÊNDICE D – ARTIGO RELACIONADO À TESE PUBLICADO NA REVISTA *FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE*, ABRIL DE 2021 58

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e as neoplasias são as duas principais causas de mortalidade na população mundial, considerando todas as faixas etárias[1-9]. No ano de 2040, espera-se que o diagnóstico de novos casos de câncer por ano tenham um aumento de mais de 29 milhões e que as mortes relacionadas a neoplasias aumentem em mais de 16 milhões de casos por ano nos Estados Unidos[10].

A relação entre DCV e doenças neoplásicas (e seus tratamentos) é evidente, pois ambas compartilham fatores de risco (FR), como obesidade, hipertrigliceridemia, tabagismo, hipertensão, hiperglicemia, idade, gênero e raça. Nesse mesmo sentido, a adoção de medidas de mudança de estilo de vida (MEV), como a realização de atividade física regular e manter bons hábitos alimentares, estão relacionados à prevenção primária para doenças neoplásicas e, também, para DCV. O benefício das MEV também pode ser notado nos pacientes sobreviventes de cânceres tratados, pois é relacionado à redução de DCV também nesse contexto[11-13].

Além desses, fatores socioeconômicos também parecem afetar o aumento de mortalidade cardiovascular em pacientes com câncer. Isso ocorre porque pacientes em maior vulnerabilidade social têm mais custos com tratamentos e maior mortalidade geral, tanto para pacientes com doenças neoplásicas como para pacientes com doença cardiovascular[5,7,14,15]. Diferenças raciais também foram encontrados em alguns levantamentos populacionais nos Estados Unidos, mostrando aumento de mortalidade cardiovascular de pacientes negros com câncer[8].

Independentemente do tipo de câncer, o fato do paciente ser diagnosticado com neoplasia está relacionado a aumento de incidência de doenças cardiovasculares, incluindo aumento de incidências de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM)[16], insuficiência cardíaca (IC), tromboembolismo pulmonar (TEP)[17] e mortalidade cardiovascular. E o aumento de risco parece ser notado desde o primeiro ano do diagnóstico da doença oncológica[8,12,18].

Indivíduos sobreviventes após tratamento efetivo para doença oncológica também apresentam maior risco para o desenvolvimento de DCV e acabam, mais frequentemente, tendo óbito relacionado a problemas cardiovasculares em comparação à própria doença oncológica, especialmente em idosos[8,11,18].

Esses FR induzem inflamação, por diferentes mecanismos fisiopatológicos, sendo essa, talvez, a principal ligação entre DCV e neoplasias[5,14,15].

A aterosclerose é elo importante da relação desses problemas, podendo acontecer de maneira mais precoce e envolvendo múltiplos vasos em pacientes submetidos a tratamentos com radioterapia e quimioterapia. Da mesma forma, o aumento da expectativa de vida nos pacientes oncológicos também aumenta a probabilidade de desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) nesses pacientes[13,14,18,19].

O tipo de câncer e seus respectivos tratamentos também são importantes no momento de entender o risco para desenvolvimento de DCV, apesar de que o entendimento de quanto tempo o paciente apresentará manifestação clínica da DCV (aguda ou indolente, como nos quadros crônicos) permanece controverso mesmo nos pacientes de alto risco cardiovascular e sem associação com doença oncológica. O tratamento quimioterápico dos cânceres hormonais, como câncer de próstata e câncer de mama, por envolvimento de bloqueios neuro-hormonais, também estão relacionados ao aceleramento da aterosclerose[18].

Câncer de próstata é comumente tratado com terapias de deprivação hormonal. Especialmente em relação à deprivação androgênica (com objetivo de redução dos níveis séricos de testosterona) ocorrem alterações sistêmicas que também estão relacionadas ao efeito indireto de aumento do risco cardiovascular como aumento da gordura visceral, diminuição de massa magra, aumento da resistência insulínica, aumento da espessura da parede arterial, diminuição da tolerabilidade para realização de atividade física, sarcopenia, síndrome metabólica, aumento de incidência de diabetes mellitus e piora do perfil lipídico. Os efeitos diretos de dano cardiovascular são o aumento da ativação das células T (associado à instabilidade da capa fibrosa da placa lipídica), provável redução de contratilidade cardíaca e cardiotoxicidade. Os efeitos decorrentes da própria redução sérica dos níveis de testosterona são o aumento da incidência de fenômenos cardioembólicos e redução da vasodilatação arterial. Esses efeitos já podem ser notados a partir de 12 semanas de exposição a esses tratamentos[20-22].

Os tratamentos para as doenças oncológicas aumentam a expectativa de vida dos pacientes, mas podem resultar em aceleramento da aterosclerose, mesmo em pacientes jovens. Mulheres em tratamento de câncer de mama com radioterapia mediastinal, submetidas ao tratamento em mama esquerda, têm risco duas vezes maior de desenvolver DAC em comparação com mulheres expostas à radioterapia mediastinal para câncer de mama direita. E a DAC, nessas situações, é manifestada, geralmente, com mais de 5 anos de seguimento dessas pacientes. Tratamentos adjuvantes para a neoplasia de mama, como quimioterapia e terapia hormonal, podem aumentar ainda mais esse risco[18,23].

Os principais quimioterápicos comumente associados à lesão vascular, de acordo com seus respectivos mecanismos fisiopatológicos, são: (1) antimetabólicos (Ex.: capecitabina e 5 – fluorouracil), agentes antimicrotubulares (Ex.: paclitaxel) e alcaloides da vinca (Ex.: vincrastina) estão associados a vasoespasmo; (2) agentes alquilantes (Ex.: cisplatina e ciclofosfamida) e inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (Ex.: bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe) promovem trombose aguda; (3) inibidores da tirosina quinase (ITK) (Ex.: nilotinibe e ponatimibe) estão associados a aceleramento de aterosclerose; e (4) Interferon alfa é vinculado à disfunção endotelial[13, 14,24].

Apesar do termo cardiotoxicidade não ter definição universalmente padronizada, ele pode ser utilizado para explicar um efeito colateral de um medicamento (sendo reversível ou irreversível). Geralmente, é utilizado para explicar a queda de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) associada ao tratamento quimioterápico. Entretanto, o percentual de redução de FEVE relacionado a esse termo também é variável em diversas publicações. Além disso, outros efeitos colaterais ao sistema cardiovascular podem estar associados ao tratamento quimioterápico, como doença arterial coronariana, arritmias, anormalidade de condução elétrica cardíaca e insuficiência cardíaca (de uma maneira mais ampla do que apenas redução da FEVE).[25]

Pacientes com câncer tratado ou em tratamento também apresentam risco maior para desenvolvimento de IC, tanto pelo aumento da expectativa de vida como pelo efeito direto de cardiotoxicidade com os tratamentos quimioterápicos. Medidas farmacológicas e não farmacológicas relacionadas à prevenção de cardiotoxicidade diminuem ou previnem internamentos por IC descompensada, apesar de que muitas delas ainda necessitam de evidência científica mais robusta. Exames laboratoriais (como dosagem de troponinas e peptídeos natriuréticos) e de imagem (como ecocardiograma transtorácico e ressonância magnética cardíaca) podem detectar precocemente o impacto dos tratamentos no sistema cardiovascular[12,26,27].

E, de fato, a associação entre esses mecanismos imunopatológicos resulta em maior complexidade de lesões coronarianas, tornando as decisões terapêuticas mais desafiadoras. Os pacientes podem apresentar aumento do risco de sangramento (pelo tipo do câncer ou condições relacionadas à plaquetopenia ou coagulopatia) ou aumento do risco para fenômenos tromboembólicos ou podem estar em tratamento paliativo da doença oncológica (em cenário de SCA, em que todas as decisões terapêuticas devem ser baseadas em risco e benefício). Nesse sentido, a abordagem multiprofissional envolvendo a cardiologia clínica, o oncologista clínico, o cardiologista intervencionista e o cirurgião cardíaco é importante[14,28-30].

Condições relacionadas ao aumento do risco de sangramento ou aumento do risco para fenômenos tromboembólicos também são significativos para a escolha do melhor esquema antitrombótico, envolvendo decisões em relação ao uso adequado de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes[14,30].

Com a análise mais detalhada de estudos de cinecoronariografia e de métodos de imagem intravascular coronariana, é possível observar que as placas ateroscleróticas possuem diferentes características, a despeito das comorbidades do paciente e das condições clínicas em que esse se apresenta no atendimento hospitalar. Estudos anatomopatológicos evidenciaram que placas ateroscleróticas nas síndromes coronarianas agudas são compostas por ruptura, ulcerações, hemorragias e/ou trombose, enquanto as relacionadas com DAC possuem capa fibrosa intacta[31,32,33].

Dessa maneira, o reconhecimento de padrões angiográficos de lesões coronarianas em uma população extremamente complexa de pacientes, composta por indivíduos em tratamento para doença neoplásica que se apresentem com SCA ao serviço de saúde, pode ajudar não apenas no entendimento do acometimento coronariano, mas, também, a estabelecer critérios angiográficos e auxiliar na estratégia de tratamento.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

O objetivo principal é definir a carga aterosclerótica total e complexidade de lesões coronarianas em pacientes com câncer e SCA (grupo SCAC) e compará-las com o padrão encontrado em pacientes com SCA, mas sem câncer (grupo SCASC), e com pacientes sem SCA ou câncer (grupo DACESC).

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO EM ESTUDO

O presente trabalho faz parte do Registro BRAvAdO (*BRAzilian Registry of Acute Coronary Syndrome in Oncologic Patients*, ClinicalTrials.gov *Identifier*: NCT04222608). Trata-se de um estudo multicêntrico, ambispectivo, observacional, baseado em análise e coleta de dados clínicos e cinecoronariografias, com data de início de coleta de dados em setembro de 2016 até dezembro de 2022. Pacientes com síndrome coronariana aguda e com história de câncer (SCAC) foram incluídos de maneira consecutiva. Os grupos-controles foram constituídos de pacientes com SCA sem histórico de câncer (SCASC) e pacientes com DAC estável sem câncer (DACESC). Os pacientes dos grupos-controle foram selecionados de forma randômica no mesmo período da inclusão dos pacientes do grupo SCAC. Esta randomização dos grupos-controle se deu de forma eletrônica e cega ao resultado da angiografia. Adicionalmente, realizamos comparação da complexidade angiográfica dos grupos SCASC e SCAC com ajuste por escore de propensão.

Os participantes foram adultos, de ambos os gêneros, sendo divididos em 3 grupos de pesquisa: (1) indivíduos com história de tratamento para doença oncológica (atual ou prévio), que são admitidos no hospital por quadro de SCA (algum desses 3 diagnósticos: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) ou angina instável (AI)) (grupo SCAC), (2) indivíduos sem história de doença oncológica, mas que são admitidos no hospital por SCA (grupo SCASC) e (3) pacientes sem história de doença oncológica, que fazem exame de cateterismo cardíaco ambulatorial (eletivo) (que não foram admitidos por SCA) (grupo DACESC).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão são pacientes adultos, que não apresentaram contraindicação para realização de cinecoronariografia (ou angioplastia transluminal coronariana, quando indicada) e que são atendidos exclusivamente nos hospitais vinculados ao presente projeto (desde o diagnóstico quanto ao internamento e realização de cinecoronariografia). Os critérios de exclusão são pacientes que possuem como doença oncológica exclusivamente câncer de pele

não melanoma, cinecoronariografias sem qualidade adequada para análise das imagens e dados faltantes em prontuários.

3.3 INSTITUIÇÕES VINCULADAS AO PROJETO

Os centros participantes foram: Instituto do Coração (InCor) e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), A.C. Camargo (São Paulo, SP), Hospital Real Português (Recife, PE), Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (São Paulo, SP), Hospital Sírio-Libanês (São Paulo, SP), Prevent Senior (São Paulo, SP), Hospital Porto Dias (Belém, PA), Hospital Angelina Caron (Campina Grande do Sul, PR), Hospital SOS Cardio (Florianópolis, SC) e Hospital São Lucas (Aracaju, SE).

O projeto foi aprovado no comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de São Paulo sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de 95700618.2.1001.0068.

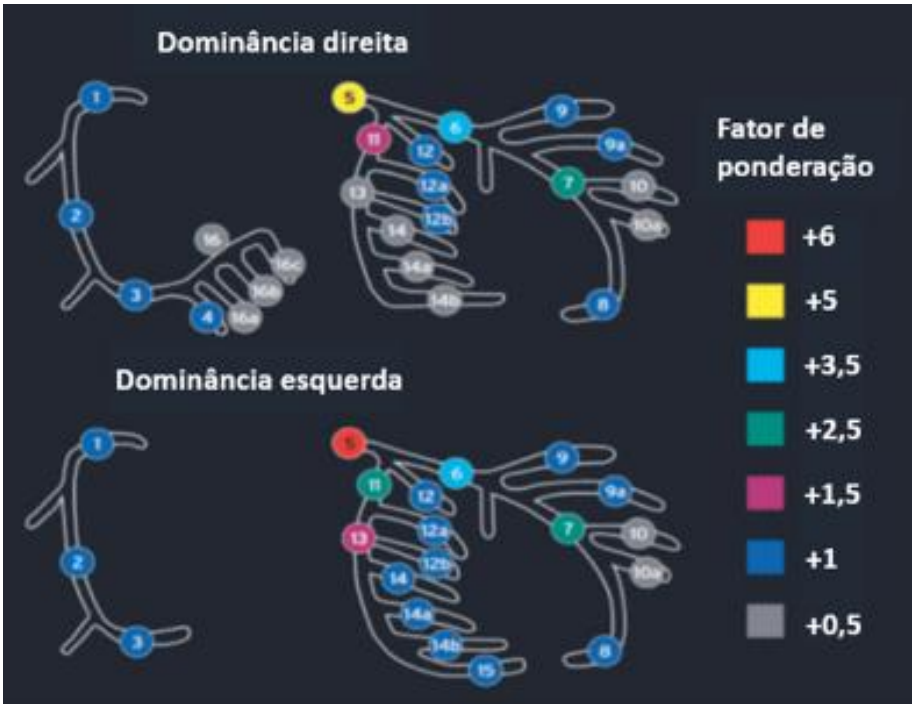
3.4 ANÁLISE ANGIOGRÁFICA

As cinecoronariografias foram analisadas por dois avaliadores independentes (sendo médicos especialistas em cardiologia intervencionista e com grande experiência em análises quantitativas de lesões coronarianas em cinecoronariografias). As imagens foram anonimizadas previamente às análises por uma terceira pessoa e avaliadas para detecção e localização das estenoses luminais, assim como, a verificação do padrão morfológico das lesões.

Os segmentos coronários foram divididos de acordo com publicações prévias e consagradas na literatura[28,34]. Os grupos foram comparados para carga aterosclerótica total e complexidade anatômica (Escore de SYNTAX)[35], miocárdio em risco (Escore de Leaman modificado)[36] e complexidade das lesões coronárias. O escore de SYNTAX é calculado ao escolher, inicialmente, a dominância coronariana (coronária direita (mais comum) ou coronária esquerda, definindo qual dos lados emite o ramo descendente posterior) e, em seguida, escolhendo em qual artéria coronária a lesão está localizada. A lesão precisa ter, ao menos, 50% de obstrução da luz coronária. Para cada lesão, deve-se definir pela presença ou ausência das seguintes características: (1) oclusão total, (2) trifurcação (lesão que se localiza na emergência de três vasos simultaneamente), (3) bifurcação (lesão que se localiza na emergência de dois vasos de maneira simultânea), (4) lesão localizada em posição aorto-ostial da coronária esquerda ou direita, (5) lesão que envolve tortuosidades importantes (uma lesão envolvendo

uma angulação de 90 graus ou mais em seu segmento proximal ou uma lesão que envolve, pelo menos, três angulações de 45 a 90 graus em seu segmento proximal), (6) comprimento de lesão maior que 20 milímetros, (7) calcificação importante (definida como múltiplas opacificações da luz do vaso, sendo visíveis em várias projeções da cinecoronariografia, presentes na localização da lesão) e (8) trombo (definido como presença de imagem negativa ou preenchimento irregular por contraste na região da lesão). Após todas as lesões significativas terem sido preenchidas, deve-se selecionar quais segmentos coronários apresentam-se difusamente doentes (quando têm, após a lesão coronária, ao menos, 75% de sua extensão com menos de 2 milímetros de diâmetro devido à presença de aterosclerose). O somatório de cada pontuação de lesão descrita, acrescenta, quando presente, a pontuação de segmentos difusamente doentes, o que resulta na pontuação final do escore de SYNTAX. Para cada lesão, há uma pontuação relacionada à área de miocárdio em risco, que representa o escore de Leaman modificado (Figura 1)[21,30-32].

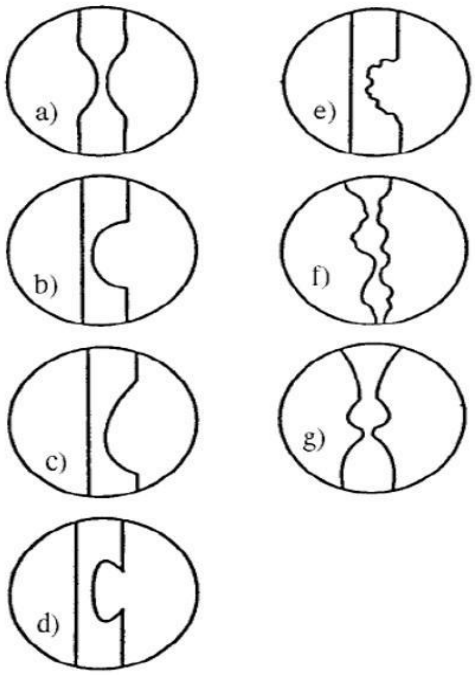
Figura 1 - Determinação dos segmentos coronarianos e seus respectivos pesos (na presença de lesão coronariana do segmento) na pontuação final para cálculo do escore de SYNTAX para definição da complexidade anatômica



Fonte: Adaptado de Diretriz Europeia de Revascularização do Miocárdio (2018).

Todas as cinecoronariografias foram analisadas de acordo com grau de obstrução, a presença de trombo, *haziness* (irregularidade de placa), ulceração, calcificação, excentricidade de placa (de acordo com a Classificação de Ambrose modificada, Figura 2) localização, se ocorre em região de bifurcação (Figura 3)[29,37-39], fluxo TIMI (de zero a três)[29,36,40,41], classificações de SYNTAX[28,35] e Leaman[42]. Cada uma dessas características morfológicas foram avaliadas de acordo com os seguintes critérios descritos abaixo (respectivamente).

Figura 2 - Classificação de Ambrose modificada



Fonte: Ambrose JA, et al. (1985)[36].

Legenda: a) lesões concêntricas, b) lesões excêntricas tipo 1A, c) lesões excêntricas tipo 1B, d) lesões excêntricas 2A, e) lesões excêntricas 2B, f) lesões excêntricas (tipo irregularidades múltiplas), g) lesões excêntricas (tipo lesões consecutivas).

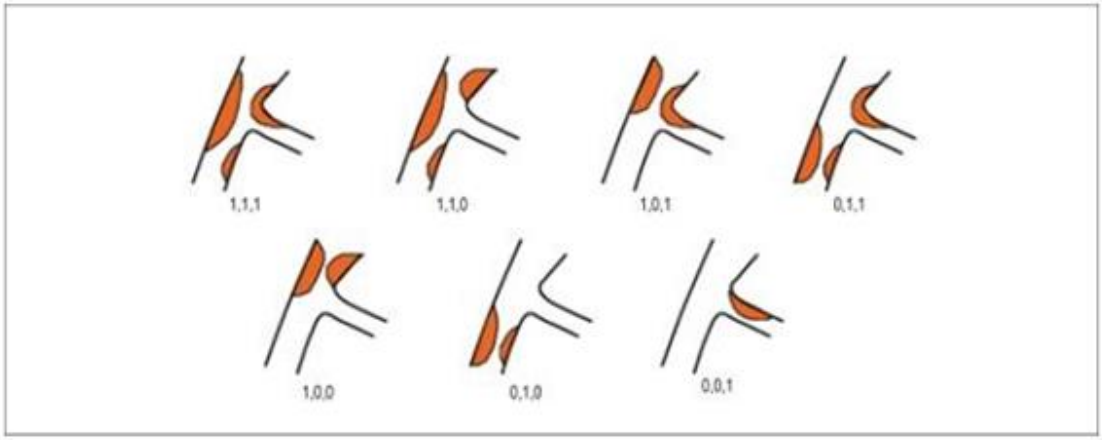
Trombo é definido como defeito de enchimento intraluminal consistente com interrupção abrupta no fluxo do vaso com retenção do contraste ou uma falha de enchimento em vaso patente (“imagem negativa”), sobre ou adjacente a uma região estenótica. *Haziness* (irregularidade da placa), definida por lesão sem contorno bem definido. Placa ulcerada é definida pela presença de contraste e contorno mal definido mas associada a aspecto de descontinuidade irregular para além da luz do vaso[32].

A diminuição do fluxo anterógrado (fluxo TIMI de 0 a 3)[41]: foi dividida em: (0) oclusão total (oclusão total crônica será diferenciada pela presença de oclusão afilada com colaterais múltiplas, pequenas e finas); (1) opacificação lenta e incompleta do vaso com contraste; (2) opacificação lenta com contraste, mas completa do vaso e (3) opacificação normal do vaso pelo contraste.

As lesões também serão classificadas de acordo com a Classificação de Ambrose Modificada (Figura 3), nas seguintes categorias[36]:

- Lesões concêntricas (letra A da Figura 3): simétricas e lisas;
- Lesões excêntricas tipo 1 (letra B e C da Figura 3): assimétricas e lisas;
- Lesões excêntricas tipo 2 (letras D e E da Figura 3): lisas ou com bordas irregulares com pescoço estreito devido a bordas sobrepostas;
- Irregularidades múltiplas (letras F e G da Figura 3): lesões consecutivas ou lesões difusas graves.

Figura 3 - Classificação de Medina para lesões coronarianas que envolvem bifurcações



Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea (2017).

As lesões que apresentam obstrução de 50% ou mais da luz arterial, associado a, pelo menos, uma das características: (1) trombo, (2) ulceração, (3) haziness ou (4) fluxo TIMI menor que 3), foram consideradas como lesões complexas[32].

Além das classificações já mencionadas, as lesões coronarianas também serão analisadas de acordo com as classificações da ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)[29] (Tabela 1) e da SCAI (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*)[29] (Tabela 2).

Tabela 1 - Classificação da ACC/AHA para lesões coronarianas

	Tipos de lesões	Características de cada tipo de lesão
Classificação de ACC / AHA	**TIPO A**	Focal (comprimento menor que 10 mm)
		Lesão concêntrica
		Fácil acesso (sem tortuosidade significativa)
		Ângulo menor que 45 graus
		Contorno liso (ou regular)
		Cálcio ausente ou mínimo
		Obstrução não oclusiva (estenose da luz do vaso menor que 100%)
		Localização não ostial
		Sem envolvimento de ramo lateral
		Ausência de trombo
	TIPO B	Tubular (comprimento entre 10 e 20 mm)
		Excêntrica
		Tortuosidade moderada
		Angulação entre 45 e 90 graus (moderada)
		Contorno irregular
		Cálcio moderado ou grave
		Localização ostial
		Bifurcação com proteção de ramo lateral (com corda-guia) (corda-guia dupla durante realização de angioplastia)
		Presença de trombo
		Oclusão menor que 3 meses
	Tipo C	Difusa (comprimento maior que 20 mm)
		Tortuosidade importante
		Angulação maior que 90 graus (importante)
		Bifurcação com incapacidade de proteção de ramo lateral com corda-guia (durante angioplastia)
		Ponte de veia safena degenerada com lesão friável
		Oclusão maior ou igual a 3 meses

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea (2017).

Tabela 2 - Classificação da SCAI para lesões coronarianas

Classificação de SCAI	**Tipo I**	Lesão patente, sem presença de morfologia tipo C
	Tipo II	Lesão patente, com presença de morfologia tipo C
	Tipo III	Lesão ocluída, sem presença de morfologia tipo C
	Tipo IV	Lesão ocluída, com presença de morfologia tipo C

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Percutânea (2017).

3.5 CÁLCULO AMOSTRAL

Trata-se de um estudo exploratório, motivo pelo qual não foi realizado cálculo formal de tamanho amostral. Foi decidido pela inclusão de todos os pacientes admitidos no período do estudo. Os dados do estudo foram retirados dos registros realizados no prontuário do paciente e, posteriormente, foram transcritos para o *case report form* (CRF) eletrônico do site REDCap (sistema eletrônico de alimentação e interpretação de dados de pesquisa) (em https://redcap.hc.fm.usp.br/redcap_v12.4.29/DataEntry/record_home.php?pid=4390).

3.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados inerentes ao estudo foram tabelados, as análises estatísticas realizadas após a resolução de todas as inconsistências e realização do controle de qualidade dos dados. As variáveis contínuas estão expressas como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) e comparadas com o teste *t-Student* ou teste U de *Mann-Whitney* de acordo com sua distribuição. As variáveis categóricas foram descritas como frequência e percentual, e comparadas com teste qui-quadrado. Os valores de $p<0,05$ serão considerados significantes e o programa SPSS ("*Statistical Package for the Social Sciences*"), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) e o Stata versão 12 (*StataCorp*, USA) também foram utilizados.

Como os pacientes do grupo principal (SCAC) foram incluídos de maneira consecutiva e a inclusão dos pacientes dos grupos-controle (SCASC e DACESC) aconteceram de maneira randomizada, houve necessidade de equipar os grupos para características clínicas similares para podermos estimar o impacto da doença oncológica nas variáveis de pesquisa para os grupos com apresentação de SCA. Desse modo, foi realizado o pareamento por escores de propensão (EP) da apresentação clínica de IAMCSST e seguintes comorbidades clínicas: sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), DAC prévia, história de IAM prévio, história de ATC prévia, história de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e insuficiência renal crônica (IRC), resultando em 117 pacientes para o grupo SCAC e 117 indivíduos para o grupo SCASC. O limiar de tolerância do escore de propensão foi igual a zero.

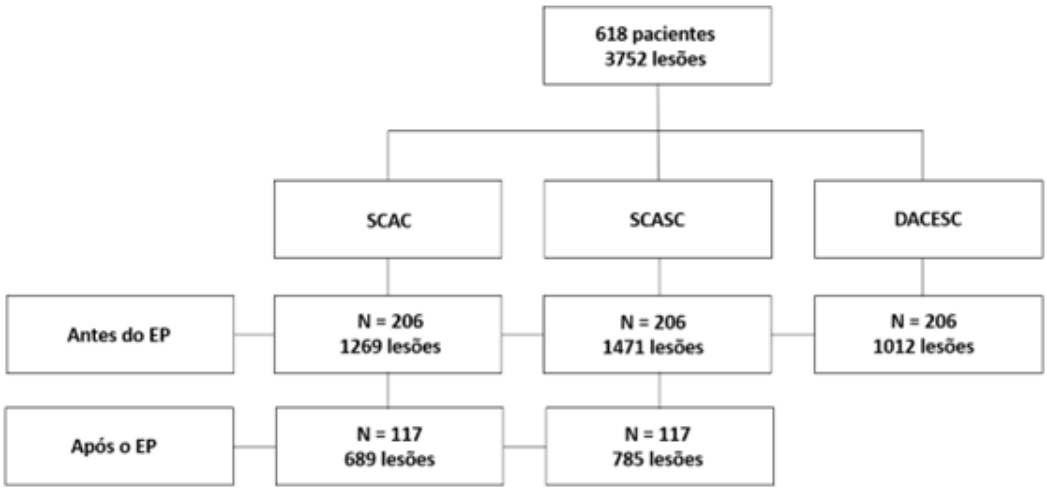
Com a homogeneização dos pacientes com apresentação e características clínicas similares, foram realizadas análises de presença de lesões complexas nos segmentos coronarianos (como descrito na Figura 1) e realizadas análises envolvendo carga aterosclerótica e complexidade anatômica entre os dois grupos.

3.7 FINANCIAMENTO DO PROJETO

Esse projeto teve o financiamento pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o número 2019/17018-6.

Resumo do número de pacientes incluídos no total assim como o número de lesões coronarianas analisadas, antes e após o escore de propensão, encontram-se resumidos na Figura 4.

Figura 4 - Fluxograma geral de inclusão de pacientes e lesões coronarianas analisadas



Fonte: Produção do autor (2024)

Legenda: DACESC, grupo-controle com doença arterial coronariana estável e sem câncer, EP, escore de propensão; SCAC, grupo síndrome coronariana com câncer; SCASC, grupo-controle síndrome coronariana aguda sem câncer.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Como a inclusão dos pacientes foi realizada de maneira consecutiva, na medida em que os pacientes do grupo principal (SCAC) eram incluídos pelos hospitais vinculados à pesquisa, antes da realização do escore de propensão, a amostra de pacientes foi distinta entre os 3 grupos (Tabela 3). Foram incluídos 618 pacientes, sendo 206 por cada grupo de pesquisa, sendo o perfil mais comum de pacientes incluídos: sexo masculino, hipertensos e com 69 anos (em média). Apesar do principal motivo de inclusão no grupo SCAC ter sido IAMSSST, no grupo SCASC, o principal motivo foi IAMCSST. Pacientes do grupo SCAC tinham mais comorbidades na apresentação hospitalar que pacientes do grupo SCASC. Em relação à fração de ejeção de ventrículo esquerdo, pacientes dos grupos SCAC e SCASC tiveram valores mais baixos que pacientes que não foram admitidos por SCA.

Tabela 3 - Características clínicas gerais

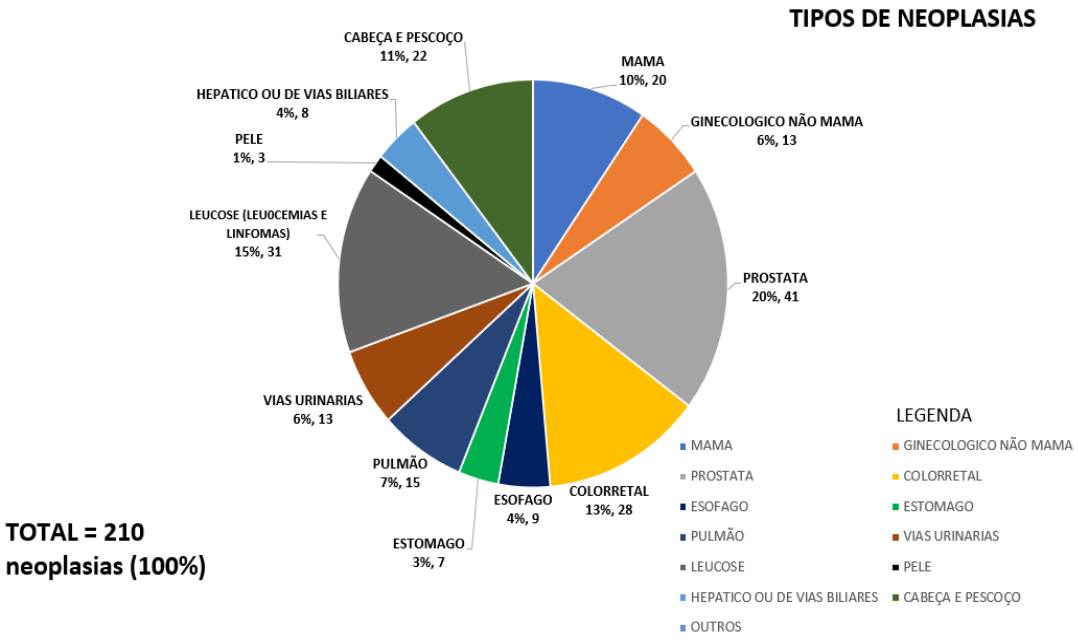
	Grupo SCAC (n = 206)	**Grupo SCASC (n = 206)**	**Grupo DACESC (n = 206)**	**Valor de *p***
Idade, média e DP	69.0 ± 10	67.0 ± 9	69.0 ± 9	0,06
Sexo masculino, n (%)	136 (66,0)	126 (61,2)	138 (67,0)	0,41
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão arterial	151 (73,3)	143 (69,4)	165 (80,5)	0,03
Diabetes Mellitus	78 (37,9)	86 (41,7)	76 (37,1)	0,58
Dislipidemia, n (%)	92 (44,7)	61 (29,6)	99 (48,3)	<0,01
História familiar de DAC precoce	12 (5,8)	24 (11,7)	21 (10,2)	0,10
Tabagismo atual	31 (15,0)	49 (23,8)	15 (7,3)	<0,01
Histórico de ATC	23 (11,2)	33 (16,0)	65 (31,7)	<0,01
AVE ou AIT prévios	12 (5,8)	11 (5,3)	16 (7,8)	0,55
CRM prévia	13 (6,3)	9 (4,4)	23 (11,3)	<0,03
História de DAC prévia	57 (27,7)	43 (21,0)	169 (82,4)	<0,01
IAM prévio	46 (22,3)	36 (17,5)	56 (27,3)	0,06
Insuficiência renal				
Dialítica	12 (5,8)	1 (0,5)	12 5,9)	<0,01
Não dialítica	42 (20,4)	25 (12,1)	35 (17,1)	
HIV	6 (2,9)	0 (0)	0 (0)	<0,01
Uso de AAS nos 7 dias que antecederam a internação	52 (25,2)	73 (35,4)	57 (27,8)	0,06
FEVE, média e DP	50.4 ± 12,4	51 ± 10,7	54.8 ± 14,5	<0,01
FEVE < 50%, n (%)	80 (42,1)	80 (43,2)	55 (31,1)	0,03

Legenda: AAS, ácido acetilsalicílico; AIT, acidente isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; ATC, angioplastia transluminal coronariana; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; DAC, doença arterial coronariana; DP, desvio padrão; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IAM, infarto agudo do miocárdio; N.A., não aplicável.

4.2 TIPOS DE CÂNCER

O câncer mais comumente encontrado (grupo SCAC) foi o de próstata, seguido por leucose (leucemias e linfomas) e, em terceiro lugar, pelo câncer colorretal (Figura 5). Desses indivíduos, 128 (62,1%) estavam realizando ou realizaram tratamento quimioterápico, independente do esquema de tratamento. Apenas cerca de 7% dos pacientes tiveram história de radioterapia mediastinal. A maior parte dos pacientes teve estadiado o câncer como ativo (ou com diagnóstico recente), representando 43% do total de pacientes do grupo SCAC. Pacientes que não tinham mais evidência de doença (curados) representaram 27% do total.

Figura 5 - Tipos de neoplasias (grupo SCAC)



Fonte: Produção do autor (2024)

4.3 ANÁLISE DE LESÕES CORONARIANAS

Ao todo, foram revisadas 3.752 lesões, sendo 1.269 no grupo SCAC, 1.471 no grupo SCASC e 1.012 no grupo DACESC (Tabela 4). Indivíduos do grupo SCAC apresentaram maior complexidade de doença arterial coronariana e maior carga aterosclerótica. Esse dado é verdadeiro por apresentar maiores valores de escores de SYNTAX e de Leaman, associado à maior presença de lesões envolvendo bifurcações verdadeiras, maior percentual de lesões excêntricas (pela classificação de Ambrose modificada), mais lesões com fluxo TIMI zero e

mais lesões com calcificação moderada a importante. Todos esses achados tiveram significância estatística em comparação com os outros 2 grupos.

A diferença observada nos grupos foi interessante já que o grupo que apresentou mais lesões foi o SCASC, que também apresentou o maior número de lesões concêntricas, mais lesões do tipo A ou B1 (classificação de ACC/AHA), mais lesões com trombo e mais lesões sem obstrução significativa (obstruções menores que 50% da luz do vaso) – com exceção pela presença de trombo, todas são características menos complexas de lesões coronarianas. O padrão de acometimento de DAC por grupo de pesquisa, incluindo envolvimento dos terços proximais das principais artérias coronárias, encontra-se descrito na Tabela 5.

Tabela 4 - Características gerais das lesões coronarianas, por grupo de estudo (com 206 pacientes por grupo), total de 3752 lesões

Características angiográficas por paciente	**Grupo SCAC (1269 lesões)**	**Grupo SCASC (1471 lesões)**	**Grupo DACESC (1012 lesões)**	**Valor de *p***
Número total de lesões, média e DP	6,16 ± 2,93	7,14 ± 2,88	4,91 ± 3,31	<0,01
Número total de bifurcações, média e DP	1,35 ± 1,14	0,94 ± 1,03	0,76 ± 0,95	<0,01
Bifurcações verdadeiras (Medina 1-1-1, 0-1-1 e 1-0-1), média e DP	0,90 ± 1,02	0,76 ± 0,88	0,45 ± 0,75	<0,01
Classificação de Ambrose (lesões concêntricas), média e DP	1,28 ± 1,04	2,99 ± 1,88	2,06 ± 1,45	<0,01
Classificação de Ambrose (lesões excêntricas – apenas tipo E - *hazziness*), média e DP	0,51 ± 0,59	0,14 ± 0,34	0,07 ± 0,27	<0,01
Classificação de Ambrose (lesões excêntricas – tipos B a E), média e DP	3,52 ± 2,05	3,10 ± 1,64	2,17 ± 2,08	<0,01
Classificação de Ambrose (lesões excêntricas – tipos F e G), média e DP	1,37 ± 1,42	1,06 ± 1,27	0,67 ± 1,04	<0,01
Lesões de enxertos em pacientes revascularizados, média e DP	0,11 ± 0,56	0,08 ± 0,44	0,08 ± 0,37	0,76
Lesões A e B1, média e DP	2,26 ± 1,58	4,27 ± 2,33	2,90 ± 2,01	<0,01
Lesões B2 e C, média e DP	3,71 ± 2,47	2,86 ± 1,76	2,01 ± 1,96	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 1 (lesões patentes, sem padrão C), média e DP	4,11 ± 2,23	5,81 ± 2,80	4,06 ± 2,69	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 2 (lesões patentes, com padrão C), média e DP	1,45 ± 1,37	0,80 ± 1,10	0,43 ± 0,74	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 3 (lesões ocluídas, sem padrão C), média e DP	0,16 ± 0,37	0,27 ± 0,45	0,02 ± 0,13	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 4 (lesões ocluídas, com padrão C), média e DP	0,46 ± 0,83	0,26 ± 0,66	0,40 ± 0,84	0,02
Lesões intra-stent, média e DP	0,10 ± 0,40	0,17 ± 0,58	0,14 ± 0,42	0,29
Lesões ulceradas, média e DP	0,10 ± 0,29	0,05 ± 0,22	0,01 ± 0,12	<0,01
Lesões trombóticas, média e DP	0,24 ± 0,46	0,36 ± 0,48	0	<0,01

continua

conclusão

Tabela 4 - Características gerais das lesões coronarianas, por grupo de estudo (com 206 pacientes por grupo), total de 3752 lesões

Características angiográficas por paciente	Grupo SCAC (1269 lesões)	Grupo SCASC (1471 lesões)	Grupo DACESC (1012 lesões)	Valor de *p*
Lesões com fluxo TIMI 0, média e DP	0,61 ± 0,84	0,53 ± 0,76	0,42 ± 0,85	0,06
Lesões com fluxo TIMI 1, média e DP	0	<0,01 ± 0,07	0	0,36
Lesões com fluxo TIMI 2, média e DP	0,07 ± 0,30	0,06 ± 0,29	0,01 ± 0,09	0,03
Lesões com fluxo TIMI 3, média e DP	5,47 ± 2,76	6,53 ± 2,93	4,48 ± 3,03	<0,01
Lesões com calcificação moderada ou importante, média e DP	0,44 ± 0,85	0,14 ± 0,45	0,18 ± 0,49	<0,01
Lesões com obstrução de 30% a 50%, média e DP	2,40 ± 1,89	4,14 ± 2,43	3,01 ± 2,04	<0,01
Lesões com obstrução de 50% a 69%, média e DP	1,41 ± 1,39	0,81 ± 0,89	0,57 ± 0,85	<0,01
Lesões com obstrução 70% a 89%, média e DP	1,19 ± 1,29	0,99 ± 1,04	0,58 ± 1,12	<0,01
Lesões com obstrução de 90% a 95%, média e DP	0,26 ± 0,58	0,26 ± 0,53	0,17 ± 0,47	0,14
Lesões com obstrução de 96% a 99%, média e DP	0,29 ± 0,56	0,39 ± 0,55	0,15 ± 0,40	<0,01
Lesões com obstrução maior que 90%, média e DP	0,54 ± 0,91	0,64 ± 0,79	0,32 ± 0,68	<0,01
Lesões com obstrução de 100%, média e DP	0,62 ± 0,85	0,53 ± 0,78	0,43 ± 0,86	0,07
Escore de SYNTAX, média e DP	23,15 ± 16,48	15,57 ± 10,77	8,86 ± 12,37	<0,01
Escore de Leaman, média e DP	17,01 ± 12,29	13,20 ± 17,03	6,79 ± 9,61	<0,01

Legenda: DP, desvio padrão.

Tabela 5 - Padrão de doença arterial coronariana, com 206 pacientes por grupo

Padrão de lesão coronária, n (%)	Grupo SCAC	Grupo SCASC	Grupo DACESC	Valor de *p*
DAC Uniarterial	43 (20,9)	75 (36,4)	41 (19,9)	<0,01
DAC Biarterial	54 (26,2)	57 (27,7)	43 (20,9)	0,24
DAC Triarterial	89 (43,2)	72 (35,0)	41 (19,9)	<0,01
Envolvimento de TCE	35 (17,0)	12 (5,8)	14 (6,8)	<0,01
Paciente com CRM	8 (3,9)	8 (3,9)	11 (5,3)	0,70
Envolvimento de ADA proximal	97 (47,1)	61 (29,6)	27 (13,1)	<0,01
Envolvimento de ACX proximal	69 (33,5)	51 (24,8)	22 (10,7)	<0,01
Envolvimento de ACD proximal	55 (26,7)	48 (23,3)	24 (11,7)	<0,01

Legenda: ACD, artéria coronária direita; ACX, artéria circunflexa; ADA, artéria descendente anterior;

Na Tabela 6, há um resumo das métricas angiográficas da carga aterosclerótica, complexidade anatômica coronariana (e de lesão) e número de pacientes e lesões analisadas.

Tabela 6 - Métricas angiográficas da carga aterosclerótica, complexidade anatômica e de lesão

		Características
Número de pacientes N=618	Escore de Leaman	Miocárdio total em risco.
	Escore SYNTAX	Vários parâmetros que avaliam a complexidade anatômica das lesões coronárias, incluindo localização da lesão, gravidade, extensão e complexidade anatômica, como bifurcações, oclusões totais, calcificação, lesões distais e comprimento da lesão, etc.
Número de lesões N=3752	Classificação de Ambrose	Classifica lesões coronárias com base em sua morfologia e auxilia na estratificação de risco e orienta decisões de tratamento para pacientes com doença arterial coronariana.
	Classificações de lesões de AHA/ACC	Classifica lesões coronarianas com base em sua complexidade, auxiliando na predição de dificuldade para ATC.
	Ruptura de Placa	Indicativo de placa instável, sendo associado a risco elevado do vaso ser culpado de um evento coronariano agudo.

4.4 COMPARAÇÃO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA APÓS ESCORE DE PROPENSÃO

Para equalizar a interferência dos fatores de risco entre os grupos com apresentação clínica de IAMCSST, foi realizado o escore de propensão entre os grupos SCAC e SCASC, equilibrando as variáveis de sexo, idade, HAS, DM, DAC prévia, história de IAM prévio, história de ATC prévia, história de CRM e IRC entre esses grupos.

Na Tabela 7, são comparadas as características clínicas dos grupos SCAC e SCASC (pós-escore de propensão).

Tabela 7 - Características clínicas (após escore de propensão, com 117 pacientes por grupo)

	Grupo SCAC (n = 117)	**Grupo SCASC (n = 117)**	***Valor de p***
Idade, média e DP	69.0 ± 10	68.0 ± 8	0,59
Sexo masculino, n (%)	71 (60,7)	71 (60,7)	1,00
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão arterial	86 (73,5)	86 (73,5)	1,00
Diabetes Mellitus	50 (42,7)	50 (42,7)	1,00
História familiar de DAC precoce	6 (5,1)	12 (10,3)	0,14
Tabagismo atual	20 (17,1)	30 (25,6)	0,11
Histórico de ATC	17 (14,5)	17 (14,5)	1,00
AVE ou AIT prévios	6 (5,1)	10 (8,5)	0,3
CRM prévia	5 (4,3)	5 (4,3)	1,00
História de DAC prévia	28 (23,9)	30 (25,6)	0,76
IAM prévio	22 (18,8)	22 (18,8)	1,00
Insuficiência renal			
Dialítica	1 (0,9)	1 (0,9)	1,00
Não dialítica	20 (17,1)	20 (17,1)	
HIV	3 (2,6)	0 (0)	0,08
Uso de AAS nos 7 dias que antecederam a internação	27 (23,1)	33 (28,2)	0,36

Legenda: AAS, ácido acetilsalicílico; AIT, acidente isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; ATC, angioplastia transluminal coronariana; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; DAC, doença arterial coronariana; DP, desvio padrão; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IAM, infarto agudo do miocárdio.

Após a realização do escore de propensão, as caraterísticas angiográficas dos grupos agudos foram comparadas novamente (Tabela 8), resultando na comparação total de 1474 lesões, sendo 689 do grupo SCAC e 785 do grupo SCASC.

Tabela 8 - Características gerais das lesões coronarianas (após escore de propensão, com 117 pacientes por grupo), total de 1474 lesões

Características angiográficas por paciente	**Grupo SCAC (689 lesões)**	**Grupo SCASC (785 lesões)**	**Valor de *p***
Número total de lesões, média e DP	5,88 ± 2,57	6,70 ± 2,51	0,29
Número total de bifurcações, média e DP	1,14 ± 0,98	0,97 ± 1,04	0,22
Bifurcações verdadeiras (Medina 1-1-1, 0-1-1 e 1-0-1), média e DP	0,71 ± 0,86	0,76 ± 0,92	0,66
Classificação de Ambrose (lesões concêntricas), média e DP	1,28 ± 1,05	2,74 ± 1,90	<0,01

continua

conclusão

Tabela 8 - Características gerais das lesões coronarianas (após escore de propensão, com 117 pacientes por grupo), total de 1474 lesões

Características angiográficas por paciente	Grupo SCAC (689 lesões)	Grupo SCASC (785 lesões)	Valor de *p*
Classificação de Ambrose (lesões excêntricas – apenas tipo E – *hazziness*), média e DP	0,51 ± 0,63	0,16 ± 0,37	<0,01
Classificação de Ambrose (lesões excêntricas – tipos B a E), média e DP	3,32 ± 1,88	2,91 ± 1,56	0,07
Classificação de Ambrose (lesões excêntricas – tipos F e G), média e DP	1,09 ± 1,26	1,06 ± 1,16	0,87
Lesões de enxertos em pacientes revascularizados, média e DP	0,25 ± 0,17	0,04 ± 0,24	0,22
Lesões A e B1 por paciente, média e DP	2,32 ± 1,62	3,96 ± 2,45	<0,01
Lesões B2 e C por paciente, média e DP	3,56 ± 2,25	2,74 ± 1,67	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 1 (lesões patentes, sem padrão C), média e DP	3,90 ± 2,20	5,43 ± 2,93	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 2 (lesões patentes, com padrão C), média e DP	1,31 ± 1,38	0,79 ± 1,07	<0,01
Classificação de SCAI – tipo 3 (lesões ocluídas, sem padrão C), média e DP	0,19 ± 0,39	0,21 ± 0,43	0,63
Classificação de SCAI – tipo 4 (lesões ocluídas, com padrão C), média e DP	0,29 ± 0,60	0,26 ± 0,60	0,66
Lesões intra-stent, média e DP	0,11 ± 0,43	0,11 ± 0,43	1,00
Lesões ulceradas, média e DP	0,11 ± 0,31	0,05 ± 0,22	0,09
Lesões trombóticas, média e DP	0,30 ± 0,49	0,29 ± 0,45	0,89
Lesões com fluxo TIMI 0, média e DP	0,49 ± 0,66	0,48 ± 0,72	0,92
Lesões com fluxo TIMI 1, média e DP	0	0	0,93
Lesões com fluxo TIMI 2, média e DP	0,08 ± 0,35	0,06 ± 0,23	0,66
Lesões com fluxo TIMI 3, média e DP	5,10 ± 2,77	6,15 ± 2,96	<0,01
Lesões com calcificação moderada ou importante, média e DP	0,34 ± 0,76	0,19 ± 0,55	0,08
Lesões com obstrução de 30% a 50%, média e DP	2,37 ± 1,88	3,69 ± 2,45	<0,01
Lesões com obstrução de 50% a 69%, média e DP	1,32 ± 1,40	0,82 ± 0,91	<0,01
Lesões com obstrução 70% a 89%, média e DP	1,07 ± 1,25	1,04 ± 1,06	0,86
Lesões com obstrução de 90% a 95%, média e DP	0,22 ± 0,54	0,24 ± 0,53	0,80
Lesões com obstrução de 96% a 99%, média e DP	0,22 ± 0,47	0,40 ± 0,54	<0,01
Lesões com obstrução maior que 90%, média e DP	0,44 ± 0,77	0,64 ± 0,80	0,05
Lesões com obstrução de 100%, média e DP	0,49 ± 0,66	0,48 ± 0,76	0,92
Escore de SYNTAX, média e DP	19,21 ± 12,70	15,69 ± 11,76	0,02
Escore de Leaman, média e DP	14,10 ± 9,72	12,31 ± 9,20	0,14

E, em seguida, foi comparada a localização de lesões complexas entre eles (Tabela 9 e Figuras 7 e 8), resultando em maior número de lesões complexas no grupo SCAC, como também maior presença dessas lesões em terços proximais dos vasos em comparação com o grupo SCASC. Ambos os dados tiveram relevância estatística.

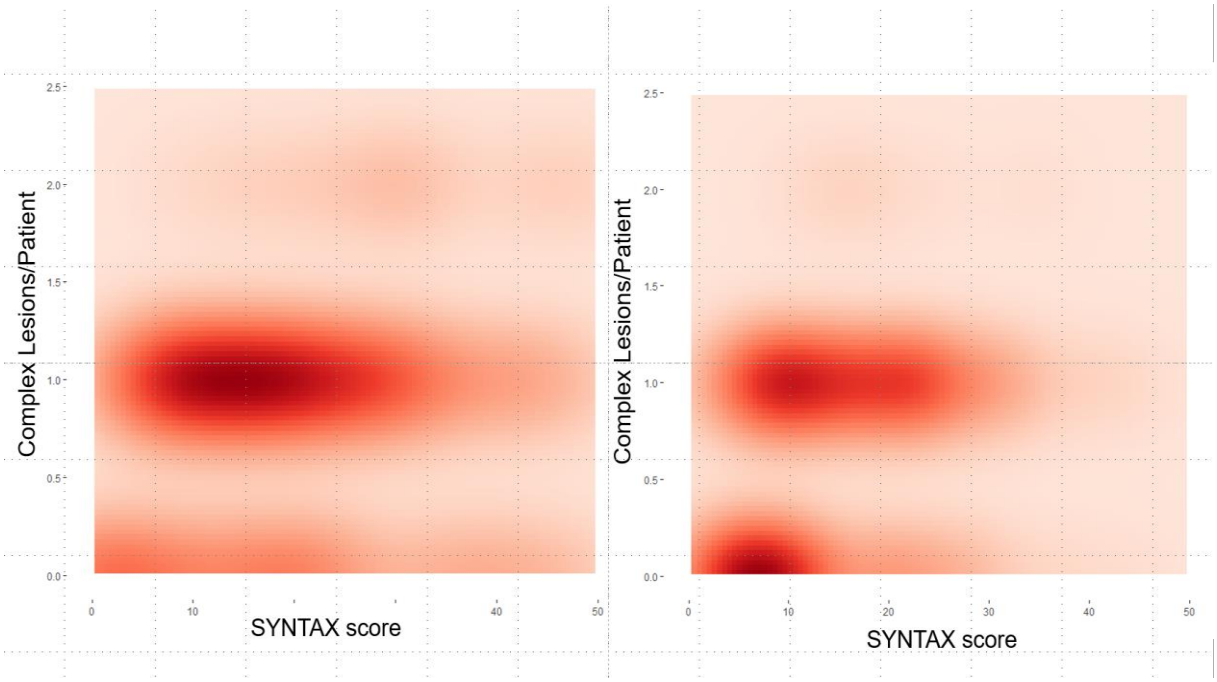
Tabela 9 - Comparação da localização de lesões complexas em terços proximais das coronárias entre os grupos SCAC e SCASC (*versus* outras localizações)

	Grupo SCAC	Grupo SCASC	Total	Valor de *p*
Lesões complexas em terços proximais das coronárias, n (%)	69 (43,9)	29 (22,9)	98 (36,8)	< 0,01
Total, n (%)	157 (100)	109 (100)	266 (100)	

Lesões proximais envolvem segmentos (do syntax) 1 (coronária direita), 5 (tronco de coronária esquerda), 6 (artéria descendente anterior) e 11 (artéria circunflexa).
Pearson Chi-Square <0,01, *Continuity Correction* < 0,01, *Likelihood Ratio* < 0,01, *Linear-by-Linear Association* < 0,01
Lesões complexas foram definidas como lesões com obstrução luminal arterial de 50% ou mais, associado a, pelo menos, uma das características a seguir: (1) trombo, (2) ulceração, [33] hazziness ou (4) fluxo TIMI menor que 3. Para localização geral de lesões complexas, não houve correlação estatística.

A relação entre lesões complexas e maiores valores de escore de SYNTAX também foi positiva para o grupo SCAC em comparação ao grupo SCASC (Figura 6).

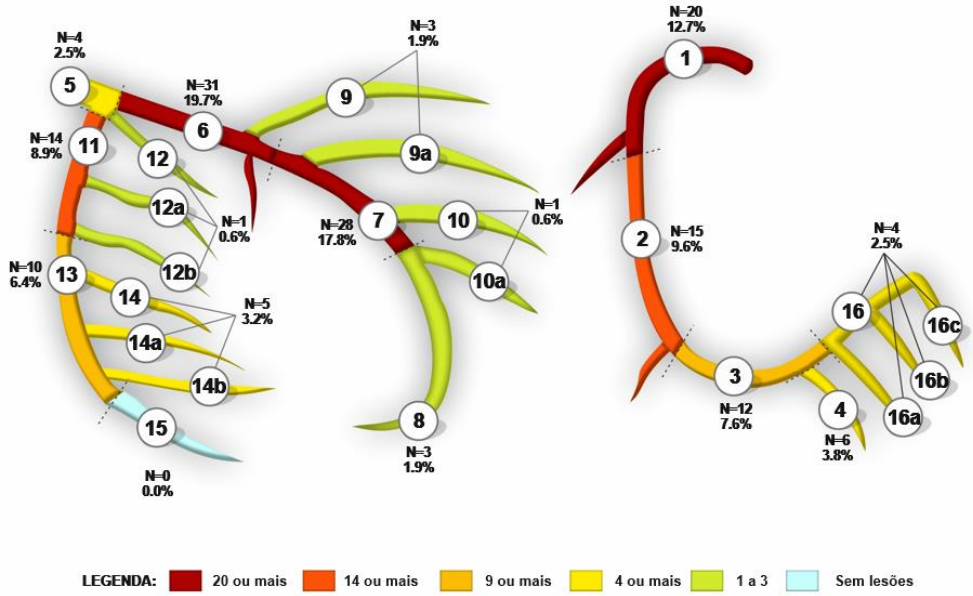
Figura 6 - Gráfico 2D – comparação entre escore de Syntax e presença de lesões complexas entre os grupos SCAC (esquerda) e SCASC (direita)



Fonte: Produção do autor (2024)

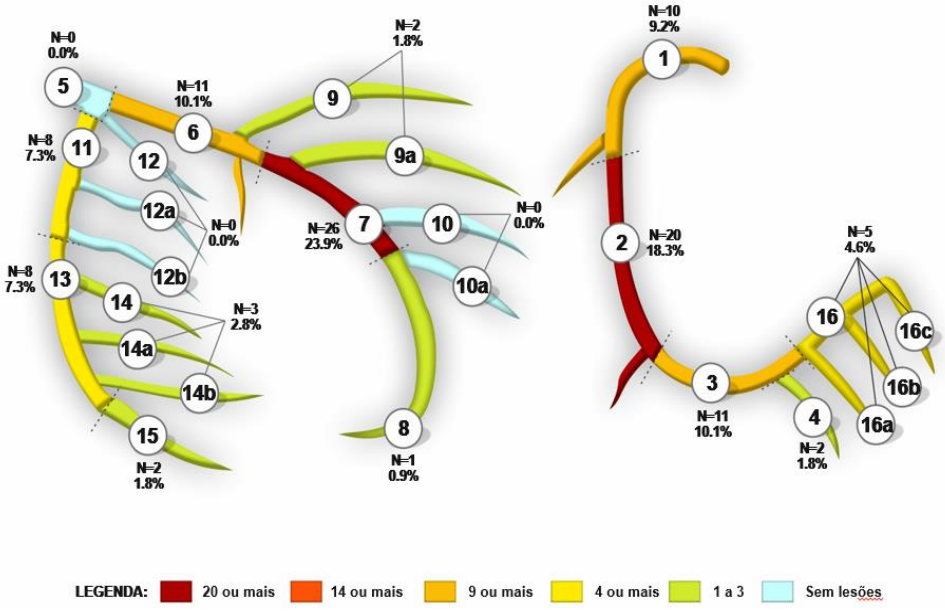
Corroborando um padrão de maior complexidade de lesões arteriais coronarianas, o grupo SCAC teve maior prevalência de acometimento triarterial, assim como, mais lesões proximais, ambos resultados com significância estatística (Figuras 7 e 8).

Figura 7 - Presença de lesões complexas no grupo SCAC, divididas por número absoluto de lesões e porcentagem. Grupo SCAC com 157 lesões complexas.



Fonte: Produção do autor (2024)

Figura 8 - Presença de lesões complexas no grupo SCASC, divididas por número total de lesões. Grupo SCASC com 109 lesões complexas.



Fonte: Produção do autor (2024)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As incidências de câncer e DCV caminham juntas, ao passo que interferem uma com a outra. Além de compartilharem os mesmos fatores de risco, também compartilham mecanismos fisiopatológicos que são inflamação, estado pró-coagulante, disfunção endotelial, vasoespasmo e aceleramento de aterosclerose[12,14].

A aterosclerose, a despeito de ser inicialmente entendida como doença de depósito lipídico exclusivamente, na verdade, tem a inflamação como responsável por mediar todas as etapas de seu desenvolvimento, como aumento da expressão de moléculas de adesão, atividade leucocitária e inclusive trombose. A proteína C reativa, importante marcador inflamatório, tem seus níveis séricos elevados nos eventos cardiovasculares. Por outro lado, o papel da inflamação ao promover carcinogênese e progressão tumoral também está bem estabelecido[1,3-5,19,43].

Outros mecanismos responsáveis pela fisiopatologia tanto da aterosclerose como das doenças neoplásicas são: estresse oxidativo e ação de espécies reativas de oxigênio, aumento de citocinas, hormônios (como a leptina), reações metabólicas e fatores de crescimento tecidual[5,14].

Além disso, o tratamento das DCV pode influenciar o desenvolvimento de câncer, assim como, o contrário. O uso de estatinas, por exemplo, está associado a aumento da sobrevida geral em pacientes com diagnóstico de câncer. Da mesma maneira, o uso da aspirina parece ter um importante papel em alguns tipos de câncer (relacionados ao consumo de álcool, tabagismo e obesidade), diminuindo sua prevalência. Por outro lado, a cardiotoxicidade relacionada ao tratamento quimioterápico é a principal causa de mortalidade e morbidade relacionada ao tratamento dos sobreviventes das neoplasias, e pode estar envolvida não só na disfunção ventricular esquerda, mas, também, em doenças do pericárdio, endocárdio, vasculatura coronariana e mediastino[26]. A exposição à radiação ionizante durante o tratamento de câncer de mama com radioterapia também esteve associada ao aumento da incidência de doença isquêmica do coração, sendo proporcional à dose recebida[23,44-46]. Os tratamentos para doença neoplásica também estão associados a ocasionar vulnerabilidade de placa aterosclerótica[47-49].

A associação desses mecanismos fisiopatológicos entre o câncer e a DCV acaba resultando em padrão de lesões coronarianas mais complexo, o que, consequentemente, também está relacionada ao aumento de mortalidade desses pacientes. E justamente esses dados se refletem na complexidade de lesões de pacientes em SCA e foram confirmados pelos

resultados encontrados no grupo SCAC, em comparação com os outros 2 grupos de pesquisa (SCASC e DACESC). O resumo dos parâmetros angiográficos utilizados nas análises dos exames dos pacientes está escrito na Tabela 7.

A análise de 3752 lesões no presente estudo revelou uma importante disparidade de carga aterosclerótica dos grupos com SCA em comparação com o grupo de DAC estável (grupo DACESC). Essa diferença foi percebida não só pelo número de lesões por paciente, mas, também, pelas análises de miocárdio em risco e complexidade anatômica, refletidas pelos escores de Leaman e SYNTAX, respectivamente. A frequência observada de características angiográficas de ruptura de placa e lesões excêntricas tipo 2 (pela classificação de Ambrose Modificada) em pacientes com SCA são corroboradas pelo mecanismo de doença PAN arterial vista em pacientes com placas instáveis desse contexto[50,51].

A comparação não ajustada entre os grupos SCAC e SCASC revela um cenário paradoxal em que a ausência de história de câncer se relacionou com um número maior de lesões, porém com menores valores de escore de SYNTAX. Essa dicotomia é elucidada pela maior prevalência de lesões B2/C (segundo a classificação e ACC/AHA, Tabela 1) e elevado miocárdio em risco nos pacientes com histórico de câncer, sugerindo interação entre a patologia do câncer e características de lesões coronarianas. Isso representa maior complexidade de lesões coronarianas e, possivelmente, mais desafios no momento de intervenções coronarianas terapêuticas futuras[52]. Além disso, os valores mais baixos de escores de SYNTAX no grupo SCASC, apesar da prevalência de mais lesões, sugerem que esses pacientes podem ter doença arterial coronariana menos complexa, o que poderia influenciar estratégias terapêuticas de curto a longo prazo. Além disso, outro ponto crucial na análise de mais miocárdio em risco e maiores pontuações de escore de SYNTAX é que pacientes do grupo SCAC apresentaram mais lesões complexas em terços proximais dos vasos, com valor estatisticamente significativo.

A aplicação do escore de propensão permitiu criar duas coortes clinicamente comparáveis entre os grupos SCAC e SCASC, facilitando a comparação das características coronarianas anatômicas. Apesar das apresentações clínicas correspondentes, a reanálise de 1474 lesões desses grupos agudos não revelou diferença significativa em número total de lesões ou miocárdio em risco (mensurado pelo escore de Leaman). Entretanto, uma análise mais cuidadosa da complexidade anatômica, incluindo ruptura de placa, lesões excêntricas B2/C e escore de SYNTAX, revelou um perfil maior de risco na coorte de pacientes com SCA e câncer.

Previamente, estudos menores também documentaram maior gravidade de DAC em pacientes oncológicos, documentada pelo escore de SYNTAX, especialmente em pacientes com doenças inflamatórias[53,54]. Em nosso projeto, entretanto, se oferecem *insights* adicionais, pois é um estudo de larga escala e que mapeou a DAC em pacientes com SCA e câncer, analisando características de instabilidade de placas coronarianas (Tabela 12, Figura 7) e a correlação com a complexidade anatômica (Figura 6) resultam em ensinamentos fundamentais no entendimento dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de DAC em pacientes oncológicos. Nesse contexto, é importante frisar que a carga aterosclerótica total e miocárdio em risco foram semelhantes nos dois grupos que incluíram pacientes em SCA. Entretanto, as diferenças de complexidade de lesões foram responsáveis pelas distinções encontradas entre os grupos.

A ruptura de placa coronariana (ou erosão) já foi estudada como fator precipitante de SCA[55,56]. Foi demonstrado que, apesar de muitas vezes a instabilidade de uma única lesão coronariana já poder ser responsável por SCA, o quadro clínico parece estar associado à instabilidade global coronariana. Nosso estudo demonstrou que essa instabilidade coronariana pode ser ainda mais pronunciada nos pacientes com história de câncer. Um melhor entendimento desses fatores podem guiar linhas de tratamento nesses pacientes, assim como, estimular futuros projetos de pesquisa. Ao passo que os tratamentos para doenças oncológicas oferecem benefícios inquestionáveis, esses necessitam de constante acompanhamento médico, pois podem trazer impactos negativos à saúde cardiovascular durante o acompanhamento desses pacientes. Esses entendimentos fazem com que os médicos possam diminuir os riscos para seus pacientes.

Estudos recentes evidenciaram um crescente número de diagnósticos de neoplasias em pacientes que sofreram quadro de IAM[57]. Apesar disso, observa-se que pacientes com câncer tendem a ser submetidos a exames menos invasivos e, também, acabam recebendo menos procedimentos terapêuticos de revascularização coronária[57,58]. As complexidades terapêuticas inerentes à doença neoplásica, associadas a menor número de evidências para guiar condutas e a gravidade de acometimento de DAC nesses pacientes, podem contribuir para os piores desfechos em pacientes oncológicos que são acometidos por SCA[57].

As neoplasias de próstata e mama (cânceres do aparelho ginecológico) são comuns em homens e mulheres, respectivamente, e, muitas vezes, são tratados com terapias que diminuem os níveis séricos hormonais. A terapia de deprivação androgênica promove aumento de risco cardiovascular, tanto pelo efeito direto de ativação de células T e instabilidade das placas

lipídicas, como pelo próprio efeito de cardiotoxicidade, além de aumentar a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares[20-22].

Os tipos de câncer mais comumente relacionados a SCA são pulmão, próstata e de mama. Em nosso projeto, o tipo de neoplasia mais comum foi o de próstata (pela maior inclusão de pacientes do gênero masculino, com 20% do total), seguido por neoplasias hematológicas (quase 15%) e, em terceiro lugar, pelo câncer colorretal (com mais de 13% dos casos). A neoplasia de pulmão representou mais de 7% dos casos, enquanto o câncer de mama teve prevalência de, aproximadamente, 10% dos indivíduos.

Em relação à amostra, o grupo DACESC, apesar de ter a inclusão exclusiva de pacientes sem SCA e sem histórico de câncer, foi o que mais teve inclusão de pacientes com DAC conhecida (e história de angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica prévias). O fato de IAMCSST ter sido o principal motivo de inclusão de indivíduos no grupo SCASC diverge da literatura. Dados consistentes de outras amostras mostram que as SCA sem supradesnivelamento do segmento ST são mais comuns[14,19,59].

As limitações desse projeto são o fato de a escolha de inclusão dos pacientes ter sido consecutiva, o que resultou em grupos similares mas não idênticos de pacientes, havendo necessidade da realização de escore de propensão com número menor de pacientes. Além disso, o fato do registro BRAvAdO permitir a inclusão retrospectiva de pacientes pode ocasionar um viés de seleção. Entendendo que a inclusão de pacientes ocorreu com a participação de centros terciários envolvidos no projeto, os achados da pesquisa podem não representar a população em geral. Para mitigar vieses, a coleta de dados clínicos e de dados angiográficos foi centralizada no InCor pelos pesquisadores principais do projeto.

Adicionalmente, a inclusão de pacientes que sabidamente tinham sido submetidos à cinecoronariografia pode ter resultado em generalização dos nossos resultados. Mesmo com a aplicação do escore de propensão na tentativa de minimizar divergências entre a população de estudo, essa estratégia também pode não ter sanado todos os possíveis fatores confundidores.

Por fim, a amostra de pacientes do grupo SCAC é significativa, com poucos levantamentos similares na literatura, mas, se houvesse amostra maior, poderíamos ter mais correlação dos tipos mais comuns de neoplasias do que é encontrado na literatura.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Esta tese destaca uma importante conexão entre câncer e doença arterial coronariana no cenário de SCA. Identificamos que a presença de câncer esteve associada à gravidade de apresentação de aterosclerose coronariana, resultando em maior carga aterosclerótica.

A realização do escore de propensão permitiu concluir que pacientes com câncer apresentam maior complexidade anatômica e maior prevalência de ruptura de placa, enfatizando a maior necessidade de manejo personalizado e monitoramento constante desses pacientes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. Circulation. 2016 Mar 15;133(11):1104-14.

2. Cartoni C, Niscola P, Breccia M, Brunetti G, D'Elia GM, Giovannini M, et al. Hemorrhagic complications in patients with advanced hematological malignancies followed at home: an Italian experience. Leuk Lymphoma. 2009 Mar;50(3):387-91.

3. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015;105(2):1-105.

4. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(1):181-264.

5. Leiva O, AbdelHameid D, Connors JM, Cannon CP, Bhatt DL. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2021 Nov 16;3(5):619-34.

6. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022 Jan;118(1):115-373.

7. Ganatra S, Dani SS, Kumar A, Khan SU, Wadhera R, Neilan TG, et al. Impact of social vulnerability on comorbid cancer and cardiovascular disease mortality in the United States. JACC CardioOncol. 2022 Sep 20;4(3):326-337.

8. Zhu C, Shi T, Jiang C, Liu B, Baldassarre LA, Zarich S. Racial and ethnic disparities in all-cause and cardiovascular mortality among cancer patients in the U.S. JACC CardioOncol. 2023 Feb 21;5(1):55-66.

9. Strongman H, Gadd S, Matthews AA, Mansfield KE, Stanway S, Lyon AR, et al. Does cardiovascular mortality overtake cancer mortality during cancer survivorship?: an english retrospective cohort study. JACC CardioOncol. 2022 Mar 15;4(1):113-123.

10. National Câncer Institute. Câncer statistics. 2023 [cited 2023 june 24]; Disponível em: https://www.câncer.gov/about-câncer/understanding/statistics.

11. Hibler EA, Lloyd-Jones DM. Addressing the "Common Soil" of risk factors for cardiovascular disease and cancer. JACC CardioOncol. 2021 Mar 16;3(1):59-61.

12. Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A, et al. Incident cardiovascular disease among adults with cancer: a population-based cohort study. JACC CardioOncol. 2022 Mar 15;4(1):85-94.

13. Nobre Menezes M, Tavares da Silva M, Magalhães A, Melica B, Toste JC, Calé R, Almeida M, Fiuza M, Infante de Oliveira E. Interventional cardiology in cancer patients: A position paper from the Portuguese Cardiovascular Intervention Association and the Portuguese Cardio-Oncology Study Group of the Portuguese Society of Cardiology. Rev Port Cardiol. 2024 Jan;43(1):35-48.

14. Costa IBSDS, Andrade FTA, Carter D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM, et al. Challenges and management of acute coronary syndrome in cancer patients. Front Cardiovasc Med. 2021 Jun 9;8:590016.

15. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a Roadmap to the next level. J Am Coll Cardiol. 2015 Jun 30;65(25):2739-46.

16. Bima P, Lopez-Ayala P, Koechlin L, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Okamura B, et al. Chest pain in cancer patients: prevalence of myocardial infarction and performance of high-sensitivity cardiac troponins. JACC CardioOncol. 2023 Aug 26;5(5):591-609.

17. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med. 2012 Jun;7(3):291-2.

18. Velusamy R, Nolan M, Murphy A, Thavendiranathan P, Marwick TH. Screening for coronary artery disease in cancer survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2023 Feb 21;5(1):22-38.

19. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. Arq Bras Cardiol, 2020;115(5):1006-43.

20. Narayan V, Ross AE, Parikh RB, Nohria A, Morgans AK. How to treat prostate cancer with androgen deprivation and minimize cardiovascular risk: a therapeutic tightrope. JACC CardioOncol. 2021 Dec 21;3(5):737-741.

21. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. Circulation. 2016 Feb 2;133(5):537-41.

22. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2021 Jun;14(3):e000082.

23. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, Chow EJ, Yu AF, Woods M, et al. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. JACC CardioOncol. 2021 Sep 21;3(3):381-92.

24. Addison D, Neilan TG, Barac A, Scherrer-Crosbie M, Okwuosa TM, Plana JC, et al. Cardiovascular Imaging in Contemporary Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023 Oct 17;148(16):1271-86.

25. Lambert J, Thavendiranathan P. Controversies in the Definition of Cardiotoxicity: Do We Care? JACC CardioOncol, 2016. Available from: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/07/14/59/controversies-in-the-definition-of-cardiotoxicity.

26. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2022 Mar 15;4(1):19-37.

27. Mahmood SS, Riedell PA, Feldman S, George G, Sansoterra SA, Althaus T, et al. Biomarkers and cardiovascular outcomes in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. Eur Heart J. 2023 Jun 9;44(22):2029-42.

28. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165.

29. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR Jr, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. Arq Bras Cardiol. 2017;109(1 Suppl 1):1-81.

30. Capodanno D, Mehran R, Krucoff MW, Baber U, Bhatt DL, Capranzano P, et al. Defining strategies of modulation of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a consensus document from the Academic Research Consortium. Circulation, 2023;147(25):1933-44.

31. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. Atherosclerosis. 2012 May;222(1):191-5.

32. Campos CM, Costa F, Garcia-Garcia HM, Bourantas C, Suwannasom P, Valgimigli M, et al. Anatomic characteristics and clinical implications of angiographic coronary thrombus: insights from a patient-level pooled analysis of SYNTAX, RESOLUTE, and LEADERS Trials. Circ Cardiovasc Interv. 2015 Apr;8(4):e002279.

33. Guha A, Dey AK, Kalra A, Gumina R, Lustberg M, Lavie CJ, et al. Coronary artery bypass grafting in cancer patients: prevalence and outcomes in the United States. Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1865-76.

34. American Collage of Cardiology. The American Collage of Cardiology's CATHPCI Registry. 2023 [cited 2023 June 25th]; Available from: https://cvquality.acc.org/NCDR-Home/registries/hospital-registries/cathpci-registry.

35. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. Am Heart J. 2006 Jun;151(6):1194-204.

36. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol. 1985 Mar;5(3):609-16.

37. Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, Banning AP, Chatzizisis YS, Johnson TW, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary lesions: the 15th consensus document from the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2021 Mar 19;16(16):1307-17.

38. Hildick-Smith D, Arunothayaraj S, Stankovic G, Chen SL. Percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions. EuroIntervention. 2022 Jul 22;18(4):e273-e291.

39. Sawaya FJ, Lefèvre T, Chevalier B, Garot P, Hovasse T, Morice MC, et al. Contemporary approach to coronary bifurcation lesion treatment. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Sep 26;9(18):1861-78.

40. Gualandro DM, Calderaro D, Yu PC, Caramelli B. Acute myocardial infarction after noncardiac surgery. Arq Bras Cardiol. 2012 Nov;99(5):1060-7.

41. Ganz W. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. N Engl J Med. 1985;313(16):1018.

42. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. Circulation. 1981;63(2):285-99.

43. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. Oncology (Williston Park). 2011 Apr 30;25(5):400-10, 41.

44. Zhong S, Zhang X, Chen L, Ma T, Tang J, Zhao J. Statin use and mortality in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Cancer Treat Rev. 2015 Jun;41(6):554-67.

45. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. N Engl J Med. 2013 Jun 27;368(26):2527.

46. Reding KW, Cheng RK, Vasbinder A, Ray RM, Barac A, Eaton CB, et al. Lifestyle and cardiovascular risk factors associated with heart failure subtypes in postmenopausal breast cancer survivors. JACC CardioOncol. 2022 Mar 15;4(1):53-65.

47. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.

48. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1122-30.

49. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present, and future: a review. JAMA Cardiol. 2016 Dec 1;1(9):1066-72.

50. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1084-8.

51. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

52. Konigstein M, Redfors B, Zhang Z, Kotinkaduwa LN, Mintz GS, Smits PC, et al. Utility of the ACC/AHA lesion classification to predict outcomes after contemporary DES treatment: individual patient data pooled analysis from 7 randomized trials. J Am Heart Assoc. 2022 Dec 20;11(24):e025275.

53. Sun M, Zhu S, Wang Y, Zhao Y, Yan K, Li X, et al. Effect of inflammation on association between cancer and coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2024 Jan 24;24(1):72.

54. Zhao YW, Yan KX, Sun MZ, Wang YH, Chen YD, Hu SY. Inflammation-based different association between anatomical severity of coronary artery disease and lung cancer. J Geriatr Cardiol. 2022 Aug 28;19(8):575-82.

55. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med. 1984 May 3;310(18):1137-40.

56. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995 Aug 1;92(3):657-71.

57. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. Eur Heart J. 2020 Jun 14;41(23):2183-93.

58. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. Clin Res Cardiol. 2021 Feb;110(2):200-10.

59. Preston LM, Calvin JE, Class S, Parrillo JE, Klein LW. Coronary angiographic morphology in unstable angina: comparative observations of culprit lesions in saphenous vein grafts versus native coronary arteries. J Invasive Cardiol. 2002 Feb;14(2):81-6.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - NÚMERO DO PARECER: 5.803.183 - CAEE: 95700618.2.1001.0068

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico para avaliação clínica e anatômica das síndromes coronarianas agudas em pacientes com neoplasia em tratamento em centros especializados (BRAzilian Registry of Acute Coronary Syndrome in Oncologic Patients ¿ The BRAvAdO Registry

Pesquisador: Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos

Área Temática:

Versão: 10

CAAE: 95700618.2.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.803.183

Apresentação do Projeto:

Nova Emenda foi encaminhada (Emenda 8, Nov/ 2022)

Objetivo da Pesquisa:

O protocolo foi devidamente atualizada e novo cronograma da pesquisa foi anexado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os documentos submetidos são regulares e se justificam

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

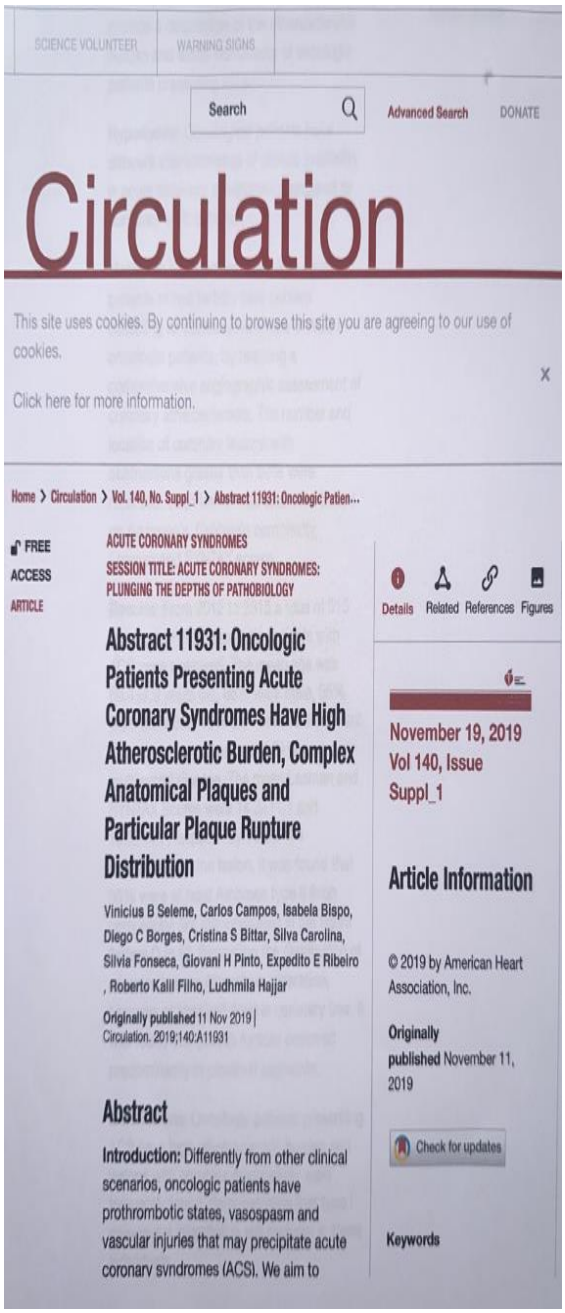
Não há pendências

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – APRESENTAÇÃO RELACIONADA À TESE NO *AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS 2019*

Publicado no Circulation (Supplements) em Novembro de 2019.
Acesso em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.140.suppl_1.11931.


SCIENCE VOLUNTEER WARNING SIGNS

Search Advanced Search DONATE

Circulation

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

Click here for more information.

Home › Circulation › Vol. 140, No. Suppl_1 › Abstract 11931: Oncologic Patien...

FREE ACCESS ARTICLE

ACUTE CORONARY SYNDROMES

SESSION TITLE: ACUTE CORONARY SYNDROMES: PLUNGING THE DEPTHS OF PATHOBIOLOGY

Details Related References Figures

Abstract 11931: Oncologic Patients Presenting Acute Coronary Syndromes Have High Atherosclerotic Burden, Complex Anatomical Plaques and Particular Plaque Rupture Distribution

Vinicius B Seleme, Carlos Campos, Isabela Bispo, Diego C Borges, Cristina S Bittar, Silva Carolina, Silvia Fonseca, Giovani H Pinto, Expedito E Ribeiro , Roberto Kalil Filho, Ludhmila Hajjar

Originally published 11 Nov 2019 | Circulation. 2019;140:A11931

November 19, 2019 Vol 140, Issue Suppl_1

Article Information

© 2019 by American Heart Association, Inc.

Originally published November 11, 2019

Check for updates

Keywords

Abstract

Introduction: Differently from other clinical scenarios, oncologic patients have prothrombotic states, vasospasm and vascular injuries that may precipitate acute coronary syndromes (ACS). We aim to provide a description of the atherosclerotic burden and lesion complexity of oncologic patients presenting ACS.

Hypothesis: Oncological patients have different characteristics of plaque instability in acute coronary syndromes compared to non-oncologic patients.

Methods: Prospective study that enrolled patients of two tertiary care centers collecting all consecutive cases of ACS in oncologic patients, by realizing a comprehensive angiographic assessment of coronary atherosclerosis. The number and location of coronary lesions with obstructions greater than 50% were recorded. Each lesion was classified based on Ambrose's, Goldstein complexity, Leaman and SYNTAX scores.

Results: From 2012 to 2018 a total of 516 lesions from 100 oncologic patients with ACS were assessed. The mean age was 69.4±7.9 years old, 66% were male, 35% were diabetics, 12% did not have significant coronary artery disease and 71% had multivessel disease. The mean Leaman and SYNTAX Scores were 14.3±11.1 and 19.3±14.7, respectively. About the morphology of the lesion, it was found that 35% were at least Ambrose type II (high complexity) like demonstrated in the figure (letters D to G). Regarding the distribution of complex lesions (thrombus, ulceration, haziness or impaired flow) in coronary tree, it was found that plaque rupture occurred predominantly in proximal segments.

Conclusions: Oncologic patients presenting ACS have high atherosclerotic burden and lesions with complex morphology were frequently found, demonstrating that type I myocardial infarction is still frequent in these individuals.

APÊNDICE B – APRESENTAÇÃO RELACIONADO À TESE NO CONGRESSO EUROPCR 2019

2019 euro PCR

We certify that

Dr. Vinicius SELEME

has presented the abstract referenced Euro19A-OP047 and entitled

Comprehensive angiographic assessment of coronary atherosclerosis in oncologic patients presenting ACS: total burden, anatomical complexity and distribution of plaque rupture

SELEME V., CAMPOS C., COSTA I., BORGES D., BITTAR C., SILVA C., FONSECA S., PINTO G., SILVA E., KALIL R., HAJJAR L.

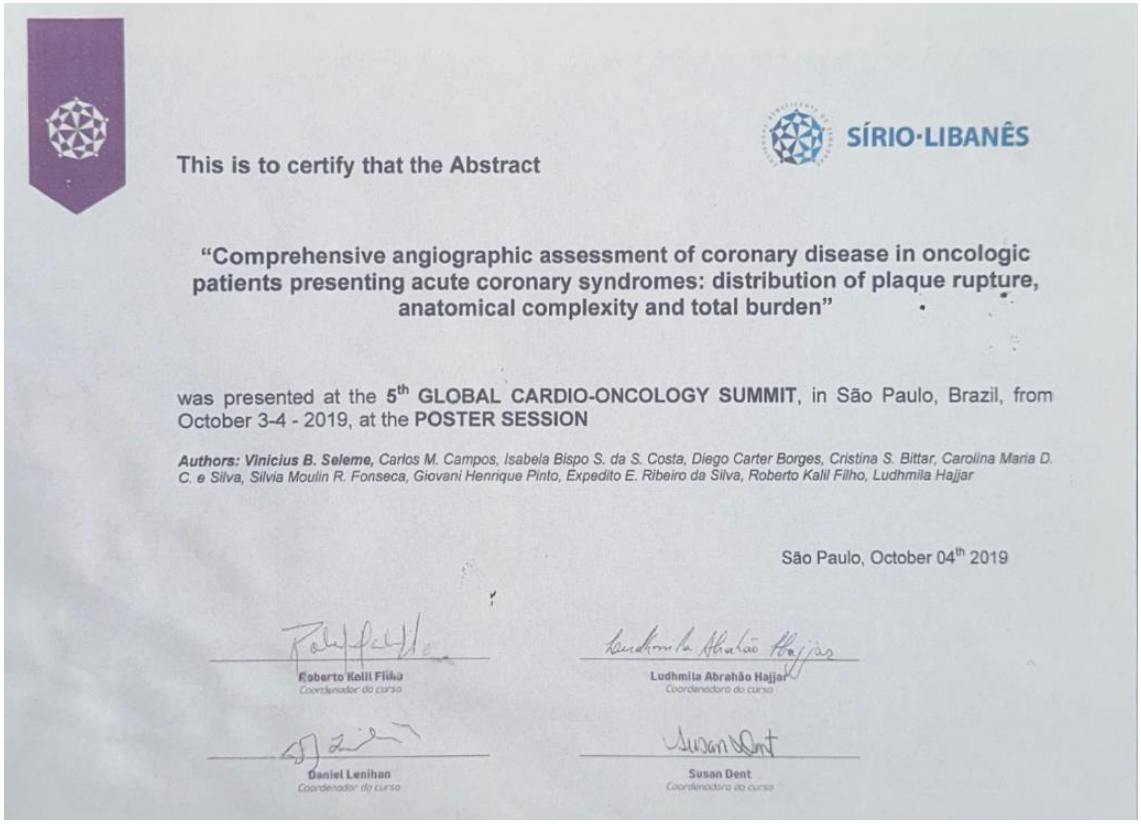
during the session **Novelties in treatment of complex ACS and STEMI patients**

during EuroPCR
in Paris, 21-24 May 2019

The Board of Directors,

Andreas Baumbach	Alberto Cremonesi	Jean Fajadet	William Wijns
EuroPCR Course Director EAPCI President	EuroPCR Course Director	EuroPCR Course Director Vice-Chairman of PCR	EuroPCR Course Director Chairman of PCR

APÊNDICE C – APRESENTAÇÃO RELACIONADA À TESE NO *5TH GLOBAL CARDIO-ONCOLOGY SUMMIT*, 2019



SÍRIO·LIBANÊS

This is to certify that the Abstract

"Comprehensive angiographic assessment of coronary disease in oncologic patients presenting acute coronary syndromes: distribution of plaque rupture, anatomical complexity and total burden"

was presented at the 5th **GLOBAL CARDIO-ONCOLOGY SUMMIT**, in São Paulo, Brazil, from October 3-4 - 2019, at the **POSTER SESSION**

Authors: Vinicius B. Seleme, *Carlos M. Campos, Isabela Bispo S. da S. Costa, Diego Carter Borges, Cristina S. Bittar, Carolina Maria D. C. e Silva, Silvia Moulin R. Fonseca, Giovani Henrique Pinto, Expedito E. Ribeiro da Silva, Roberto Kalil Filho, Ludhmila Hajjar*

São Paulo, October 04th 2019

Roberto Kalil Filho
Coordenador do curso

Ludhmila Abrahão Hajjar
Coordenadora do curso

Daniel Lenihan
Coordenador do curso

Susan Dent
Coordenadora do curso

APÊNDICE D – ARTIGO RELACIONADO À TESE PUBLICADO NA REVISTA *FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE*, ABRIL DE 2021

Acesso em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.590016/full

frontiers in Cardiovascular Medicine

REVIEW
published: 09 June 2021
doi: 10.3389/fcvm.2021.590016

Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients

Isabela Bispo Santos da Silva Costa[1], *Fernanda Thereza de Almeida Andrade*[1], *Diego Carter*[2], *Vinicius B. Seleme*[2], *Maycon Santos Costa*[3], *Carlos M. Campos*[2*] and *Ludhmila Abrahão Hajjar*[1,2]

[1] Cancer Institute University of São Paulo, São Paulo, Brazil, [2] Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil, [3] Hospital Santana - Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, Brazil

Cancer and cardiovascular disease are the leading causes of mortality in the world. The prevalence of cardiovascular risk factors and coronary artery disease in cancer patients is elevated, and it is associated with high mortality. Several mechanisms, such as the proinflammatory and procoagulant states present in cancer patients, may contribute to these scenarios. Oncological therapy can predispose patients to acute thrombosis, accelerated atherosclerosis and coronary spasm. Treatment decisions must be individualized and based on the cancer history and balancing bleeding and thrombosis risks.

Keywords: acute coronary syndrome, cancer, cardiotoxicity, coronary disease, cardio oncology

OPEN ACCESS

Edited by:
Reto Asmis,
Wake Forest School of Medicine, United States

Reviewed by:
Sherry-Ann Brown,
Mayo Clinic, United States
Irma Bisceglia,
San Camillo-Forlanini Hospital, Italy

***Correspondence:**
Carlos M. Campos
carlosacampos1@gmail.com

Specialty section:
This article was submitted to Cardio-Oncology, a section of the journal Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: *31 July 2020*
Accepted: *20 April 2021*
Published: *09 June 2021*

Citation:
Costa IBSdS, Andrade FTdA, Carter D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM and Hajjar LA (2021) Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. Front. Cardiovasc. Med. 8:590016. doi: 10.3389/fcvm.2021.590016

BACKGROUND

Cancer and its treatment are highly associated with coronary artery disease (CAD), which is an important cause of mortality in cancer survivors (1–4). The state of chronic inflammation present in cancer patients, which is associated with their predisposition to present arterial and venous thromboembolic events, may favour adverse events in the cardiovascular system (5, 6). In addition, several oncological therapies may cause severe coronary lesions due to the predisposition to accelerated atherosclerosis, endothelial dysfunction, acute coronary thrombosis and coronary spasm (7).

Notably, cancer and CAD share several risk factors, such as hypertension, diabetes, obesity, sedentarism, and smoking. Moreover, some factors commonly present in cancer patients, such as anaemia, hypoxaemia and hyperviscosity, are factors that trigger acute coronary syndrome (ACS) due to the imbalance in oxygen supply and consumption (3).

In the largest registry published on acute myocardial infarction (AMI) in cancer patients, the most common types of cancer associated with ACS were as follows: lung, prostate and breast cancer. Lung cancer was associated with the highest rates of in-hospital mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications (MACCEs). In addition to this higher ischaemic risk, cancer patients also have a higher bleeding risk; colon cancer presented the highest risk of major bleeding (8).

Thus, the interaction between cancer and ACS is frequent and extremely complex, which is reflected in the higher mortality of cancer patients in this scenario (9, 10). Alterations in oxidative metabolism play important roles in the pathophysiological mechanisms underlying cancer and heart disease, especially in elderly patients. The concentrations of antioxidant enzymes are reduced in elderly subjects and may explain the reduced cardiac tolerance to oxidative stress, thus favouring the development of cardiovascular alterations. Additionally, elderly patients are more susceptible