

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ana Paula Mena Lousada

**CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA TARDIA EM
PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN TRATADOS
COM ANTRACICLINA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Katashi Okoshi
Coorientador: Dr. Daniéliso Renato Fusco

**Botucatu
2023**

Ana Paula Mena Lousada

**CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA TARDIA EM
PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN TRATADOS
COM ANTRACICLINA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Katashi Okoshi
Coorientador: Dr. Daniéliso Renato Fusco

**Botucatu
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lousada, Ana Paula Mena.

Cardiotoxicidade subclínica tardia em pacientes com linfoma não Hodgkin tratados com antraciclina / Ana Paula Mena Lousada. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Katashi Okoshi

Coorientador: Daniéliso Renato Fusco

Capes: 40101100

1. Cardiotoxicidade. 2. Ecocardiografia. 3. Linfoma não Hodgkin. 4. Quimioterapia. 5. Teste de esforço. 6. Antraciclinas.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Ecocardiografia; Quimioterapia; Teste ergométrico.

Dedico esta tese a:

Meus pais, Fernando (in memorian) e Mara, por me ensinarem que o conhecimento é a melhor ferramenta de transformação pessoal e social.

Meu filho que está por vir, por já me motivar a ser uma pessoa melhor.

*Meu marido, Vinicius, pelo apoio incondicional a minha profissão,
mesmo quando minha presença é essencial.*

Meu irmão, João Marcos, por seu amor e carinho.

*Toda a minha família, que sempre me apoiou e não mediu esforços para
que meus sonhos se concretizassem.*

Aos pacientes, por me ensinarem a complexidade da vida, a ter resiliência, esperança e fé mesmo nos momentos mais difíceis de nossa existência.

Ao Prof. Dr. Katashi Okoshi, pela orientação e, principalmente, pelo seu exemplo de ética, humanidade, competência e compromisso com a medicina, docência e ciência.

Ao Dr. Daniéliso Renato Fusco, pela orientação, introdução a cardio-oncologia, pelos ensinamentos impecáveis desde a residência médica. A ele, dedico parte do meu conhecimento em Cardiologia e Ecocardiografia.

Ao Prof. Dr. João Carlos Hueb e a Prof^a. Dr^a. Silméia Garcia Zanati Bazan, pelas contribuições no exame de qualificação e ensinamentos durante a graduação e residência médica.

Ao Dr. Rafael Dezen Gaiolla, pela disponibilidade e auxílio no recrutamento de pacientes.

Ao Dr. Flávio de Souza Brito, pelo auxílio nas publicações científicas.

Aos meus colegas da cardiologia, pelo trabalho em equipe, pela compreensão ao longo da pesquisa e pelo agradável convívio diário.

Aos funcionários da Unidade de Registros Gráficos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por sua dedicação e apoio durante todo o projeto.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica e da Seção Técnica de Pós-Graduação da Faculdade de Botucatu - UNESP, pelo auxílio na documentação relacionada à tese.

*“Para fazer bem qualquer coisa, você precisa ter a humildade de tropeçar aqui e ali, de se perder de vez em quando, de cometer erros elementares. Tenha a coragem de tentar realizar alguma tarefa encarando a possibilidade de errar. As vidas medíocres são marcadas pelo temor de não parecer capaz ao tentar algo novo.”
(Epicteto)*

RESUMO

Introdução: Sobreviventes de neoplasias que foram tratados com antraciclinas podem apresentar cardiotoxicidade tardia sem, entretanto, apresentar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) ou redução da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE). O estudo da função do VE, por meio de métodos diagnósticos mais sensíveis para detecção de disfunção miocárdica precoce, pode contribuir com o diagnóstico e tratamento da cardiotoxicidade em sua forma subclínica.

Objetivos: Identificar sinais tardios de cardiotoxicidade subclínica nos pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) que foram tratados com doxorrubicina há mais de nove anos, por meio de avaliações por ecocardiografia transtorácica com *speckle tracking* e teste ergométrico convencional. Correlacionar parâmetros ecocardiográficos com a capacidade funcional estimada pelo teste ergométrico e comparação linear de perda de função ventricular subclínica ao longo do tempo.

Metodologia: Estudo caso-controle, 1:2, que inclui sobreviventes de LNH tratados com antraciclina há cerca de 9,8 anos, e que foram estudados quanto a presença de cardiotoxicidade no atual momento (M3), em 2015 (M2) e 2012 (M1), e indivíduos saudáveis (grupo controle) pareados por sexo e idade. Foram avaliados parâmetros clínicos, capacidade funcional pelo teste ergométrico e parâmetros ecocardiográficos convencionais, com cálculo do *strain* global longitudinal (SGL).

Resultados: O grupo antraciclina foi constituído por 18 indivíduos com idade média de $53,6 \pm 14,4$ anos, 68% do sexo masculino, com dose total acumulada de 311 ± 108 mg/m² de doxorrubicina, e 32 indivíduos no grupo controle. Os indivíduos do grupo antraciclina foram avaliados $38,5 \pm 5,19$ meses (M1), $74,3 \pm 5,04$ meses (M2) e $122 \pm 5,19$ meses (M3) após término de doxorrubicina. O ecocardiograma evidenciou menor valor de FEVE ($61,5 \pm 7,59$ vs $67,3 \pm 5,04$; $p=0,002$) e SGL ($-16,4 \pm 4,12$ vs $-20,5 \pm 3,55$; $p<0,001$) no grupo antraciclina comparado ao controle. Houve correlação entre a variação do SGL com a FEVE no grupo antraciclina ($p=0,0031$), o que não ocorreu no grupo controle ($p=0,142$). Entretanto, considerando os valores de referência para cada método, não houve queda abaixo do normal de FEVE, o que ocorreu com o SGL. Em relação a função diastólica, não houve diferença em volume atrial esquerdo indexado ($25,5 \pm 5,68$ vs $24,5 \pm 7,03$; $p=0,600$), relação E/A [$0,84$ ($0,70-1,27$) vs $1,00$ ($0,78-1,40$); $p=0,379$] e relação E/e' médio ($7,71 \pm 2,21$ vs $6,63 \pm 2,11$;

p=0,092) entre os grupos antraciclina e controle. Quando se comparou os diferentes momentos no grupo antraciclina, a análise da função diastólica do VE mostrou piora da relação E/A [0,78 (0,65-1,15) vs 0,83 (0,78-1,36); p<0,005] nos momentos M2 e M3, comparados com M1. Não houve diferença entre os momentos na FEVE (p=0,150) e SGL (p=0,690). O teste ergométrico revelou menor capacidade de exercício em MET no grupo antraciclina em relação ao controle ($7,99 \pm 3,41$ vs $12,6 \pm 3,18$; p=0,003). Não foi observado correlação entre SGL e VO_2 máximo calculado nos grupos antraciclina (p=0,151) e controle (p=0,394). A FEVE e o VO_2 máximo calculado também não mostrou correlação significativa no grupo antraciclina (p=0,989) e controle (p=0,145). Em relação a função diastólica, houve correlação significativa entre a relação E/e' e o VO_2 máximo calculado para o grupo antraciclina (p=0,0496), o que não ocorreu no grupo controle (p=0,0704).

Conclusão: Na avaliação de cardiotoxicidade tardia de pacientes com LNH tratados com doxorrubicina há 9,8 anos, não houve sinais de cardiotoxicidade a longo prazo. Em análise comparativa com o grupo controle, apenas o SGL se mostrou significativamente reduzido. A capacidade funcional foi menor no grupo antraciclina, sem correlação com FEVE e SGL.

Palavras-chave: cardiotoxicidade, antracíclicos, quimioterapia, *strain* global longitudinal, deformação miocárdica, ecocardiografia, capacidade funcional.

Background: Non Hodgking's Lymphoma (NHL) survivors treated with anthracyclines may have late cardiotoxicity without, however, showing signs of heart failure (HF) or reduced left ventricular (LV) systolic function. The study of LV function, through more sensitive methods for detecting early myocardial dysfunction, can contribute to the diagnosis and treatment of cardiotoxicity in its subclinical form.

Objectives: Identify late signs of subclinical cardiotoxicity in patients with NHL treated with doxorubicin for more than nine years, through assessments by transthoracic echocardiography with speckle tracking and conventional exercise testing. Correlate echocardiographic parameters with the functional capacity estimated by the exercise test and linear comparison of subclinical ventricular function loss over time.

Methods: non-randomized controlled trial, 1:2, which includes NHL survivors treated with anthracycline for 9,8 years, studied for the presence of cardiotoxicity at the present time (M3), in 2012 (M1) and 2015 (M3), and healthy people (control group) matched by sex and age. Clinical parameters, functional capacity by exercise test and conventional echocardiographic parameters with longitudinal global strain (GLS) were evaluated.

Results: Anthracycline group consist of 18 individuals with a mean age of 53.6 ± 14.4 years, 68% male, with 311 ± 108 mg/m² doxorubicin accumulated dose, and 32 individuals in the control group. Anthracycline group was evaluated 38.5 ± 5.19 months (M1), 74.3 ± 5.04 months (M2) and 122 ± 5.19 months (M3) after last dose of doxorubicin. The echocardiogram showed a lower LVEF (61.5 ± 7.59 vs 67.3 ± 5.04 ; $p=0.002$) and GLS (-16.4 ± 4.12 vs -20.5 ± 3.55 ; $p < 0.001$) in the anthracycline group compared to the control. There was a correlation between the GLS variation and LVEF in the anthracycline group ($p=0.0031$), which did not occur in the control group ($p=0.142$). However, considering the reference values for each method, there was no drop below normal in LVEF, which occurred with GLS. Regarding diastolic function, there was no difference in indexed left atrial volume (25.5 ± 5.68 vs 24.5 ± 7.03 ; $p=0.600$), E/A ratio [0.84 (0.70 - 1.27) vs 1.00 (0.78 - 1.40); $p=0.379$] and E/e' ratio (7.71 ± 2.21 vs 6.63 ± 2.11 ; $p=0.092$) between anthracycline and control groups. When comparing the different moments in the anthracycline group, the analysis of the LV diastolic function showed a worsening of the E/A ratio [0.78 (0.65 - 1.15) vs 0.83 (0.78 - 1.36); $p < 0.005$] at moments M2 and M3, compared with M1. There was no difference between the moments in LVEF ($p=0.150$) and GLS ($p=0.690$). The exercise test revealed lower

exercise capacity in MET in the anthracycline group compared to the control (7.99 ± 3.41 vs 12.6 ± 3.18 ; $p=0.003$). No correlation was observed between GLS and maximum VO_2 calculated in the anthracycline ($p=0.151$) and control ($p=0.394$) groups. LVEF and calculated VO_2 max also didn't show a significant correlation in the anthracycline ($p=0.989$) and control ($p=0.145$) groups. Regarding diastolic function, there was a significant correlation between the E/e' ratio and the maximum VO_2 calculated for the anthracycline group ($p=0.0496$), which did not occur in the control group ($p=0.0704$).

Conclusion: There was no signs of late cardiotoxicity in patients with NHL treated with doxorubicin for 9,8 years. In a comparative analysis with the control group, only the GLS was significantly reduced. Functional capacity was lower in the anthracycline group, with no correlation with LVEF and GLS.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, global longitudinal strain, myocardial strain, echocardiography, exercise capacity.

LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE TABELAS	4
1. INTRODUÇÃO	5
1.1. Mecanismos de Toxicidade Cardíaca	6
1.2. Cardiotoxicidade Aguda, Precoce e Tardia	7
1.3. Diagnóstico de Cardiotoxicidade	9
1.4. Monitorização de Cardiotoxicidade	9
2. JUSTIFICATIVA	17
3. HIPÓTESE	17
4. OBJETIVO	17
5. METODOLOGIA	18
5.1. Procedimentos Éticos	18
5.2. Desenho do Estudo	18
5.3. Grupos de Pesquisa e Critérios de Inclusão e Exclusão	20
5.4. Amostragem	21
5.5. Coleta de Dados	21
5.6. Análise Estatística	25
6. RESULTADOS	26
6.1. Caracterização Clínica dos Grupos Antraciclina e Controle	26
6.2. Caracterização do Grupo Antraciclina	26
6.3. Análise Ecocardiográfica	28
6.4. Teste Ergométrico	39
7. DISCUSSÃO	44
7.1. Avaliação Clínica	44
7.2. Variáveis Ecocardiográficas	45
7.3. Teste Ergométrico	49
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	52
9. CONCLUSÃO	52
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
12. ANEXOS	59

AE	Átrio Esquerdo
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BPM	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do Receptor Angiotensina II
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CV	Risco cardiovascular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
e'	Medida tissular para excursão do anel mitral na fase de enchimento ventricular rápido
ERVE	Espessura Relativa da Parede do Ventrículo Esquerdo
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FC máx	Frequência cardíaca máxima
Fe³⁺	Íon Ferro
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GE	General Eletric
Gy	Gray
HC	Hospital das Clínicas
HFA-	Escore de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Internacional
ICOS	de Cardio-Oncologia
HVE	Hipertrofia miocárdica
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
IPI	Índice de Prognóstico Internacional
IVAE	Índice de volume do átrio esquerdo
LNH	Linfoma não Hodgkin
MET	Unidade de equivalência metabólica
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
M1	Momento 1
M2	Momento 2
M3	Momento 3
NTpro-BNP	Fragmento terminal do precursor do peptídeo natriurético tipo B
OAA	Oclusão Arterial Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
Onda A	Fluxo ao Doppler da fase de enchimento ventricular tardio
Onda E	Fluxo ao Doppler da fase de enchimento ventricular rápido
PAD	Pressão Arterial Diastólica

PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PP	Parede posterior
PRAPs	Proliferadores de peroxissomas
QT	Intervalo eletrocardiográfico medido do início do QRS ao fim da onda T, representa a sístole elétrica ventricular
R-CHOP	Esquema quimioterápico com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
RNA	Ácido ribonucleico
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SC	Superfície corporal
SGL	Strain global longitudinal
SIV	Septo interventricular
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDE	Tempo de desaceleração da onda E
TRL-2	Receptores <i>toll like</i> do tipo 2
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
VAE	Volume do átrio esquerdo
VDF	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VO₂ máx	Consumo máximo de oxigênio

Figura 1:	Avaliação de pacientes controle <i>versus</i> antraciclina (Etapa 1)	17
Figura 2:	Avaliação de pacientes do grupo antraciclina ao longo do tempo (Etapa 2)	17
Figura 3:	Sítios de apresentação de linfoma não Hodgkin	26
Figura 4:	Distribuição dos grupos em função da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e <i>strain</i> global longitudinal (B).....	28
Figura 5:	Diagrama de dispersão para <i>strain</i> global longitudinal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson nos grupos antraciclina e controle.....	29
Figura 6:	Diagrama de dispersão do <i>strain</i> global longitudinal e a relação E/e' nos grupos antraciclina e controle.....	30
Figura 7:	Diagrama de dispersão para <i>strain</i> global longitudinal e volume átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea nos grupos antraciclina e controle.....	31
Figura 8:	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estimada pelo método de Teichholz no momento dos três estudos.....	33
Figura 9:	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estimada pelo método de Simpson no momento dos três estudos.....	34
Figura 10:	<i>Strain</i> global longitudinal no momento dos três estudos.....	35
Figura 11:	Função diastólica do ventrículo esquerdo avaliada por (A) relação E/e'média, (B) índice de volume atrial esquerdo (VAE) e (C) relação E/A no momento dos três estudos.....	36
Figura 12:	Diagrama de dispersão entre os valores de <i>strain</i> global longitudinal e o VO ₂ calculado nos grupos antraciclina e controle....	38
Figura 13:	Diagrama de dispersão entre os valores de FEVE (método de Simpson) e VO ₂ máx calculado nos grupos antraciclina e controle..	39
Figura 14:	Diagrama de dispersão entre os valores da relação E/e' e VO ₂ máx calculado nos grupos antraciclina e controle.....	40
Figura 15:	Diagrama de dispersão entre o índice de volume do átrio esquerdo e o VO ₂ máx nos grupos antraciclina e controle.....	41

Tabela 1:	Fatores de risco para cardiotoxicidade tardia associada às antraciclinas	5
Tabela 2:	Dosagem sérica de troponina I e BNP/NT-proBNP no acompanhamento de pacientes em uso de antracíclicos	8
Tabela 3:	Protocolo de realização de ecocardiograma em pacientes submetidos a tratamento com antracíclicos	12
Tabela 4:	Características clínicas dos grupos antraciclina e controle	23
Tabela 5:	Características clínicas do grupo antraciclina	23
Tabela 6:	Tempo (meses) de avaliação cardiológica pós doxorubicina	24
Tabela 7:	Variáveis ecocardiográficas dos grupos antraciclina e controle....	26
Tabela 8:	Variáveis ecocardiográficas do grupo antraciclina nos momentos inicial (M1) (Fusco, 2015), 2 (M2) (Fregonesi, 2021) e final (M3)	31
Tabela 9:	Comparação entre os grupos em relação às variáveis de ergometria	36

1. INTRODUÇÃO

O grande avanço do tratamento oncológico resultou em aumento significativo da expectativa de vida. Com isso, a ação tóxica dos quimioterápicos no miocárdio e maior exposição a fatores de risco cardiovasculares resultaram em acometimento cada vez mais frequente de doenças cardiovasculares nos sobreviventes de neoplasias^{1,2}. Estudos mostram que o risco de doença cardíaca fatal é, pelo menos, duas vezes maior em sobreviventes de alguns tumores sólidos e linfomas, comparado a população geral^{3,4,5}.

Um dos quimioterápicos mais utilizados no tratamento oncológico são as antraciclinas, principalmente na prática clínica onco-hematológica. Com o surgimento de terapias alvo-específicas, os antracíclicos também são utilizados em ação adjuvante^{6,7}.

A toxicidade cardíaca é o efeito colateral mais importante das antraciclinas. O risco de lesão cardíaca está relacionado tanto com a simples exposição ao fármaco, quanto ao seu efeito cumulativo, sendo que doses maiores apresentam maior correlação com cardiotoxicidade⁷.

A cardiotoxicidade por antracíclicos é irreversível e está associada à vacuolização, destruição de sarcômeros e necrose celular, resultando em fibrose e comprometimento da função miocárdica¹¹. A morte dos cardiomiócitos se inicia já nas primeiras doses e está relacionada a dose cumulativa, com prejuízo na função sistólica ventricular com dose acima de 400 mg/m². Entretanto, observa-se disfunção diastólica ventricular por toxicidade cumulativa com dose equivalente a 200 mg/m². Há relato de prejuízo da função diastólica ventricular com dose cumulativa de apenas 120 mg/m². Como fatores agravantes, destacam-se o uso concomitante de outros quimioterápicos, radioterapia, doença cardiovascular prévia, hipertensão arterial e extremos de idade^{10,12,13}.

A radioterapia também pode resultar em complicações cardiovasculares, como doença valvar decorrente da irradiação de mediastino e fibrose miocárdica. O infarto do miocárdio é uma complicação cuja incidência aumenta em até 3 vezes nos pacientes que fizeram radioterapia mediastinal. Doses acima de 25 Gy e doses entre 15-25 Gy + doxorrubicina >100 mg/m² configuram alto risco de cardiotoxicidade em sobreviventes de neoplasia por mais de 1 ano^{14,15}.

Portanto, é imprescindível o acompanhamento dos pacientes oncológicos a longo prazo com relação às doenças cardiovasculares. A identificação de disfunção cardíaca subclínica nesse grupo de pacientes adquire especial importância, pelo risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular.

1.1. Mecanismos de Toxicidade Cardíaca

A doxorrubicina tem como ação cardiotóxica o estresse oxidativo provocado pela liberação de radicais livres de oxigênio. Há perda de um elétron da estrutura do antraceno, formando o radical semiquinona, que reage com o oxigênio. Essa reação forma radicais superóxido. A formação de grande quantidade de radicais superóxido dão origem a espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio, o que é danoso para o miócito. A semiquinona também contribui com a liberação de ferro livre da ferritina e aconitase^{16,17}.

O aumento do estoque intracelular de ferro leva à produção de radicais hidroxil, contribuindo para o estresse oxidativo. Este fenômeno desencadeia alterações no metabolismo de ferro, desregulação no metabolismo de cálcio e disfunção mitocondrial. Isso ocorre porque o complexo ferro (Fe^{3+})-doxorrubicina apresenta acentuada afinidade pela membrana mitocondrial rica em cardiolipina e, desta forma, conduz à peroxidação lipídica mediada pelo radical oxigênio e aumento da permeabilidade da membrana, permitindo o acúmulo de cálcio livre intracelular que causa a disfunção diastólica e acometimento do metabolismo de ácidos graxos essenciais^{13,17,18}. Há lesão do retículo sarcoplasmático, perda da matriz intercalada com colágeno, modificação das miofibrilas, apoptose, perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e endotélio coronariano. Esse mecanismo de lesão por estresse oxidativo ocorre na fase precoce do uso dos antracíclicos¹⁹.

Outros mecanismos de lesão miocárdica são decorrentes da ativação de receptores *tool like* (TLR-2) com liberação de citocinas inflamatórias e peptídeos vasoativos, culminando em indução de apoptose, edema miocárdico e disfunção cardíaca²⁰.

A ligação da doxorrubicina com a molécula topoisomerase 2, formando o complexo doxorrubicina-topoisomerase 2, bloqueia a replicação do DNA resultando em quebra da dupla hélice e apoptose do cardiomiócito. Essa ligação atinge a forma beta da topoisomerase que se expressa no tecido cardíaco, tornando o coração susceptível a esse efeito do quimioterápico. Estudos experimentais promovendo a

deleção da expressão da forma beta nos cardiomiócitos conferiu resistência à apoptose induzida pela doxorrubicina, concomitante a menor formação de espécies reativas de oxigênio. Ademais, em análise ecocardiográfica dos animais submetidos à deleção da cadeia beta, não houve comprometimento da função sistólica após o tratamento quimioterápico^{17,,20}.

Outro mecanismo fisiopatológico é a regulação negativa de coativadores do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PPARs), relacionados a biogênese mitocondrial. A doxorrubicina forma espécies reativas de oxigênio dependentes da forma beta da topoisomerase 2, que levam a danos no DNA e promovem a deficiência de telômeros relacionados a ativação da proteína p53 que suprimem a transcrição dessas PPARs. A dexrazoxone degrada a forma beta da topoisomerase 2, contribuindo para redução do efeito cardiotoxico, sem prejuízo na ação anti-neoplásica²⁰.

1.2. Cardiotoxicidade Aguda, Precoce e Tardia

O uso de antracíclicos pode acarretar lesão miocárdica durante e após o tratamento. O mecanismo de lesão pode variar em gravidade e tempo de aparecimento. A classificação da cardiotoxicidade em aguda, precoce e tardia^{18,23} é útil para avaliar o processo contínuo de dano miocárdico, porém com peculiaridades fisiopatológicas e de formas de tratamento, como mudanças no regime de dose e velocidade de infusão, uso de análogos lipossomais menos cardiotoxicos ou de medicações cardioprotetoras, como o dexrazoxane. Nas formas mais tardias, onde já existe lesão miocárdica instalada e irreversível, é necessário o tratamento precoce com drogas que podem levar ao remodelamento reverso, mudando a história natural da doença e conseqüente progressão para insuficiência cardíaca^{10,11,21}.

- Cardiotoxicidade aguda: essa forma é observada durante a infusão do quimioterápico. Seu mecanismo decorre de distúrbios eletrofisiológicos. Manifesta-se clinicamente por arritmias supraventriculares e ventriculares e alteração súbita da repolarização ventricular e do intervalo Q-T; síndromes coronarianas agudas também podem ocorrer^{18,23}. Normalmente é reversível e cursa com disfunção ventricular transitória. Para minimizar esses efeitos pode-se diminuir a velocidade de infusão do quimioterápico, aumentar sua diluição e preferir as formas lipossomais.

- **Cardiotoxicidade precoce:** ocorre no primeiro ano após o término da quimioterapia (QT), é dose dependente, irreversível e associa-se a pior prognóstico. Por isso, todos os sobreviventes do tratamento com antraciclinas devem passar por avaliação clínica, ecocardiográfica e dosagem de marcadores (troponina e NT-proBNP) na alta, três meses e um ano após o tratamento. A população mais susceptível ao desenvolvimento de cardiotoxicidade no primeiro ano pós QT são: história de cardiotoxicidade clínica durante o tratamento, aumento de marcadores (troponina, NT-proBNP) e/ou alteração dos exames de imagem durante o seguimento. O aumento de troponina no primeiro ano pós QT indica risco de lesão miocárdica futura¹⁵.
- **Cardiotoxicidade tardia:** ocorre após 1 ano da utilização da antraciclina. Seu efeito é cumulativo, associado a piora progressiva da função miocárdica. Caracteriza-se por disfunção sistólica ou diastólica e seu principal achado clínico é o desenvolvimento de IC. Alguns fatores de risco são determinantes na gravidade e no momento de instalação da cardiopatia (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores de risco para cardiotoxicidade tardia associada às antraciclinas
Alto Risco para Cardiotoxicidade Tardia

Alto risco e muito alto risco no escore HFA-ICOS

Tratamentos de alto risco de cardiotoxicidade a longo prazo:

- Doxorrubicina ≥ 250 mg/m²
- Radioterapia > 15 Gy
- Doxorrubicina ≥ 100 mg/m² + radioterapia 5-15 Gy
- Pacientes transplantados de medula óssea com alto risco cardiovascular

Moderada ou severa cardiotoxicidade durante o tratamento quimioterápico, miocardite induzida por imunoterapia, arritmias durante tratamento neoplásico, toxicidade vascular (SCA, AVCi, DAOP ou OAA)

Alteração ecocardiográfica nova e/ou alteração de biomarcadores no final do tratamento neoplásico

Sintomas cardiovasculares novos

Gy: Gray; HFA-ICOS: escore de insuficiência cardíaca da Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia; SCA: síndrome coronariana aguda; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; OAA: oclusão arterial aguda.

(Lyon AR, et al. ESC guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022;43:4229-361)

1.3. Diagnóstico de Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade varia desde alterações eletrofisiológicas sutis, até o mais temido dos efeitos que é a perda de função cardíaca e desenvolvimento de IC. O ecocardiograma transtóraco é uma ferramenta fundamental para o diagnóstico de cardiotoxicidade. Recentemente, a Diretriz Europeia de Cardio-Oncologia¹⁵, a Sociedade Americana de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular definiram as seguintes alterações como sendo cardiotoxicidade²⁴:

- Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) >10% do valor basal (antes da quimioterapia), ou FEVE <53%, independente da presença ou não de sintomas de IC

- Redução de *strain* global longitudinal (SGL) para valor inferior a -19%
- Queda maior que 15% no valor do SGL basal
- Alteração de troponina I e/ou BNP/NT-proBNP
- Presença de novos sintomas cardiovasculares

Nesse contexto, a disfunção ventricular vai além da redução da FEVE, englobando fatores biológicos e cinéticos, em que o ecocardiograma exerce papel fundamental.

Como a cardiotoxicidade pode ocorrer em períodos indeterminados, ecocardiogramas seriados permitem o acompanhamento da FEVE de um mesmo paciente e sinais precoces de injúria miocárdica⁸.

1.4. Monitorização de Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade ocorre em sua forma clínica e subclínica (presença de disfunção cardíaca e ausência de sintomas clínicos relacionados a IC). A monitorização de cardiotoxicidade é feita em conjunto com as seguintes ferramentas:

1.4.1 Avaliação Clínica

Nos pacientes submetidos ao tratamento com antraciclinas é fundamental a avaliação clínica de rotina frente a sinais e sintomas de IC. A estratificação de risco cardiovascular, identificação de cardiopatias pré-existentes e monitorização dos fatores de risco são fundamentais para o acompanhamento desses pacientes. No entanto, alguns sinais e sintomas são fatores confundidores por se assemelharem

com sintomas da própria neoplasia, como a dispneia, perda de capacidade funcional, entre outros¹⁷.

1.4.2 Biomarcadores

A quantificação de troponina sérica é marcador sensível e específico de injúria miocárdica, capaz de identificar pacientes com risco de desenvolvimento de disfunção ventricular. Estudos confirmam a importância da troponina como ferramenta de identificação precoce e monitorização de cardiotoxicidade^{20,25,26}. Pacientes com aumento de troponina antes do tratamento quimioterápico são mais susceptíveis ao desenvolvimento de cardiotoxicidade^{27,28,29}. Entretanto, mesmo com valores basais normais, a presença de níveis elevados de biomarcadores (NT-proBNP e troponina) durante o tratamento é indicativa de risco aumentado da cardiotoxicidade, e sua persistência pode indicar alto risco de irreversibilidade^{15,17}.

Outro marcador citado na literatura é o peptídeo natriurético tipo B (BNP). O aumento do nível de BNP está associado à dilatação de câmaras cardíacas e retenção hídrica. Com ele, é possível diferenciar sintomas congestivos decorrentes de cardiotoxicidade, dos sintomas decorrentes de progressão neoplásica. Estudos mostram que o aumento do BNP, comparado ao valor basal, tem forte relação com cardiotoxicidade e mortalidade³⁰. Entretanto, no estudo CARDIOTOX (Cardiovascular Toxicity induced by cancer-related therapies), os 855 pacientes estudados não apresentaram aumento de risco de cardiotoxicidade grave na presença de BNP basal alterado, o que confere uma dúvida na literatura se BNP basal alterado é um marcador independente de cardiotoxicidade futura³¹.

Dentre outros marcadores, a proteína C reativa (PCR) é encontrada elevada em pacientes tratados com antraciclinas; entretanto, não há correlação com redução da FEVE. Também carecem de estudos a dosagem de mieloperoxidase, galectina 3 e imunoglobulina E^{32,33,34}.

Portanto, a dosagem sérica de troponina I e BNP/NT-proBNP basal, pré e pós tratamento com antraciclinas é fundamental para avaliação de cardiotoxicidade, com correlação direta com perda de função ventricular clínica e subclínica e com impacto

em mortalidade. A Tabela 2 mostra como deve ser realizado a monitorização dos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina.

Tabela 2. Dosagem sérica de troponina I e BNP/NT-proBNP no acompanhamento de pacientes em uso de antracíclicos

Monitorização de Biomarcadores e Cardiotoxicidade por Antraciclina
Pré-tratamento: dosar troponina I e BNP basal em todos os pacientes; se for possível monitorização após
Durante o tratamento:
<u>Baixo e moderado risco (baixo e moderado risco CV e no escore HFA-ICOS):</u> dosar antes de cada dois ciclos de antraciclina
<u>Alto/muito alto risco (alto/muito alto risco CV e no escore HFA-ICOS):</u> dosar antes de todos os ciclos de antraciclina
Após Tratamento:
<u>Baixo e moderado risco:</u> dosar no terceiro mês pós-tratamento
<u>Alto/muito alto risco:</u> dosar no terceiro mês e um ano pós-tratamento

CV: cardiovascular; HFA-ICOS: escore de insuficiência cardíaca da Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia

(Lyon AR, *et al.* ESC guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022;43:4229-361)

1.4.4. Ecocardiograma Transtorácico

O ecocardiograma transtorácico é o principal método para monitorização de cardiotoxicidade. Sua reprodutibilidade é alta, de custo acessível, inócuo e facilmente disponível. As principais variáveis para avaliação e acompanhamento dos pacientes submetidos a tratamento com antraciclina são:

- FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo)
- Análise da função diastólica
- SGL (*strain* global longitudinal)

A FEVE pode ser obtida habitualmente por três métodos: Teichholz, Simpson e 3D. O método mais utilizado é o de Simpson, que consiste no método biplano modificado dos discos. No entanto, o método de Simpson tem limitações importantes, sendo a principal a variabilidade inter-examinador. Por isso, é fundamental o seguimento comparativo entre o exame atual com os prévios e o basal. A análise não deve ser baseada em uma única variável, deve ser comparativa e condizer com os valores entre si, e assim evitar conclusões precipitadas em decorrência da variabilidade intra e inter-examinador.

A avaliação da FEVE pelo método 3D deve ser preferível sempre que possível. Suas vantagens são: precisão similar a avaliação pela ressonância magnética, melhor acurácia na detecção de FEVE limítrofes, melhor reprodutibilidade e menor variabilidade que o método 2D (Simpson). Desvantagens: custo, menor disponibilidade do equipamento 3D e experiência do examinador na aquisição de imagens.

O diagnóstico de cardiotoxicidade baseado na FEVE é feito quando ocorre queda $>10\%$ na FEVE e FEVE $<53\%$. Entretanto, revisão europeia recente² considera como cardiotoxicidade a FEVE inferior a 50% , e recomenda a confirmação da FEVE reduzida repetindo o exame após 2-3 semanas. O valor da FEVE é utilizado para orientar o tratamento da cardiotoxicidade. Em pacientes com FEVE inferior a 53% deve-se iniciar terapia com um inibidor da enzima conversora da angiotensina I (IECA) e betabloqueador. Pacientes com FEVE $\leq 40\%$ não devem receber terapia com antraciclina, a menos que não haja outra opção de tratamento oncológico¹⁷.

Geralmente, a redução da FEVE é um fenômeno tardio e, portanto, não ideal para o diagnóstico subclínico de cardiotoxicidade^{35,36}. A medida da FEVE deve ser associada à avaliação segmentar da contração, pois alterações cinéticas em paredes septal e apical são frequentemente vistas em pacientes com FEVE normal, além da análise da função diastólica e determinação do *strain* global longitudinal (SGL).

1.4.4.1. Avaliação da Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo

Alterações de variáveis da função diastólica como redução da velocidade máxima do enchimento ventricular rápido (pico da onda E mitral) e diminuição da relação entre o pico de velocidade do enchimento rápido e tardio (E/A mitral) se relacionam à cardiotoxicidade³⁷, e sempre devem ser medidas na avaliação de pacientes oncológicos. Entretanto, há um hiato na literatura referente a mudança nos

parâmetros da função diastólica e sua correlação com disfunção ventricular sistólica^{38,39,40}.

Em revisão recente da função diastólica das sociedades americana e europeia de ecocardiografia³⁷, a avaliação da diástole inclui:

- Diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo pela discriminação dos valores da onda E, e' septal e lateral, relação E/e' e volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea (IVAE: ml/m²);
- Estimativa de aumento das pressões de enchimento ventricular esquerdo e graduação da disfunção diastólica.

Entretanto, o uso da relação E/e' nos pacientes oncológicos é questionável, porque a velocidade das ondas E e e' variam nesses pacientes em virtude de efeitos colaterais da quimioterapia (náuseas, vômitos e diarreia), enviesando seu parâmetro na análise da função diastólica.

1.4.4.2 Avaliação da Deformidade Miocárdica

O *strain* é definido como mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio, normalmente relacionado ao comprimento na diástole. A quantificação da deformidade miocárdica (*strain*) tem relação direta com a função sistólica ventricular, e tem se mostrado mais sensível que a FEVE. É uma ferramenta já documentada na literatura para diagnóstico de cardiotoxicidade, sobretudo na sua forma subclínica⁴¹.

A avaliação de *strain* miocárdico permite quantificar de forma mais objetiva a função miocárdica regional em relação a FEVE. O termo *strain* é uma forma simplificada para descrever o alongamento, encurtamento e espessamento das fibras miocárdicas. Para o *strain* linear, o grau de deformação pode ser expresso como a razão entre a mudança do comprimento dividida pelo comprimento original, expresso por convenção em valores negativos e em porcentagem. Na realidade, a parede do miocárdio é tridimensional e o *strain* pode ocorrer em três planos distintos, sendo mais comum as seguintes análises: longitudinal, radial, circunferencial e rotacional⁴¹. Entretanto, estudos mostram evidência de cardiotoxicidade por meio da análise do *strain* longitudinal.

O *strain* permite a avaliação quadro a quadro do miocárdio. Sua eficácia decorre de menor dependência do ângulo de incidência do ultrassom, não é

influenciado pelo movimento translacional e pelo estiramento do miocárdio adjacente, e sofre menos ação de artefatos de imagem.

O *speckle tracking* é o método utilizado na atualidade para obtenção do *strain* longitudinal. Consiste em um algoritmo computadorizado que utiliza as imagens selecionadas em escala de cinza. Assim, determinadas regiões do miocárdio são agrupadas em um bloco de *pixels*, permitindo que o próximo quadro possa ser rastreado e analisado. A mudança de localização quadro a quadro representa o movimento do tecido e a construção de vetores de velocidade^{43,44}.

Portanto, a avaliação é feita globalmente e em análise segmentar, por aquisição de imagens nos cortes apicais duas, quatro e três câmaras. Os dados são plotados em um gráfico, e quanto maior a deformidade sistólica, mais negativo será o valor, sendo considerado como normal o valor -18% ou superior.

O *strain* global longitudinal (SGL) é uma variável de detecção de disfunção ventricular subclínica, sendo amplamente utilizado no dia a dia dos pacientes oncológicos. As avaliações durante o tratamento quimioterápico devem ser comparadas com os valores basais, e interpretados conforme abaixo:

- redução de SGL superior a 15% do valor basal sugere lesão miocárdica subclínica, e um IECA ou betabloqueador pode ser usado para prevenção de disfunção ventricular. Deve-se repetir o ecocardiograma com *strain* a cada 3 meses, e a dosagem de troponina I e NT-proBNP a cada ciclo de quimioterapia, ou se surgirem sintomas de IC, e considerar o encaminhamento ao cardiologista¹⁷.

A decisão de suspender a quimioterapia não deve baseada apenas em alterações nos valores do *strain*. É fundamental correlacionar os valores do *strain* com medidas dos diâmetros ventriculares, análise dos volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, análise da função diastólica, bem como análise comparativa da FEVE em seus diferentes métodos (Teichholz, Simpson e 3D). Os dados devem ser comparados entre si e com os ecocardiogramas prévios, levando em consideração a variabilidade intra e inter-examinador.

Quando se aplica o *strain* global longitudinal recomenda-se, para o seguimento do paciente, que os ecocardiogramas sejam realizados no mesmo aparelho de ultrassom, pois os aparelhos têm *softwares* diferentes, com valores normais de *strain* que podem variar de acordo com o sexo e idade⁴⁴.

Sabe-se que alterações nas variáveis ecocardiográficas podem acontecer durante o tratamento com antraciclinas, logo após e mais tardiamente ao último ciclo.

Estudos mostram que o tratamento com antraciclina tem alto risco de cardiotoxicidade tardia, sobretudo se associado à radioterapia mediastinal. O risco de desenvolvimento de disfunção ventricular subclínica é quase 5 vezes maior comparado a população geral^{45,46,47}. A Tabela 3 resume como é feito atualmente o acompanhamento ecocardiográfico.

Tabela 3. Protocolo de realização de ecocardiograma em pacientes submetidos a tratamento com antracíclicos

Ecocardiograma e Cardiotoxicidade por Antraciclina
Pré-Tratamento: em todos os pacientes (VDF, VSF, DDVE, DSVE, MVE/SC, VAE/SC, E/e', FEVE Teichholz e Simpson, FEVE 3D se possível, SGL, TAPSE, DDVD)
Durante o tratamento:
<u>Baixo risco (baixo risco CV e no escore HFA-ICOS):</u> ecocardiograma no quarto ciclo, 12 meses pós tratamento e após dose cumulativa de doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$
<u>Moderado risco (moderado risco CV e no escore HFA-ICOS):</u> ecocardiograma no quarto ciclo e após dose cumulativa doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$
<u>Alto/muito alto risco (alto/muito alto risco CV e no escore HFA-ICOS):</u> ecocardiograma a cada 2 ciclos de antraciclina
<u>Alteração ecocardiográfica durante o tratamento:</u> monitorizar a cada 1-2 ciclos
Após Tratamento:
<u>Baixo e moderado risco:</u> ecocardiograma após 12 meses de tratamento e a cada 5 anos
**Alto/muito alto risco: ecocardiograma 3 e 12 meses após tratamento; repetir a cada 5 anos

VDF: volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE); VSF: volume sistólico final do VE; DDVE: diâmetro diastólico final do VE; DSVE: diâmetro sistólico final do VE; MVE/SC: massa do VE/superfície corpórea; VAE/SC: volume do átrio esquerdo/superfície corpórea; E/e': velocidade de entrada do fluxo mitral/pico de velocidade do deslocamento do anel mitral pelo Doppler tissular; FEVE: fração de ejeção do VE; SGL: strain global longitudinal; TAPSE: excursão sistólica do anel tricuspídeo; DDVD: diâmetro diastólico final do ventrículo direito. **alto risco pelo escore HFA-ICOS: doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, radioterapia $>15 \text{ Gy}$, doxorubicina $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ + radioterapia 5-15 Gy, desenvolvimento de cardiotoxicidade moderada ou severa durante a quimioterapia, sintomas cardiovasculares ou alterações subclínicas no final da quimioterapia.

(Lyon AR, et al. ESC guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022;43:4229-361)

1.4.5 Teste Ergométrico

O teste ergométrico é utilizado para avaliar a capacidade funcional, associar se sintomas de dispneia e fadiga são realmente relacionados a perda de capacidade funcional, e se essa perda é decorrente de alterações cardiovasculares.

A ergometria permite quantificar a capacidade funcional dos pacientes submetidos a tratamento com antracíclicos e, em conjunto com parâmetros ecocardiográficos, correlacionar se a perda da capacidade funcional é decorrente de cardiotoxicidade. A literatura mostrou que pacientes sobreviventes de leucemia na adolescência apresentaram diminuição da tolerância ao exercício em longo prazo sem, entretanto, apresentar queda da FEVE ou redução significativa de SGL^{48,49}.

O pico de consumo de O₂ durante o exercício (VO₂ máx) reflete a capacidade funcional de um indivíduo, e valores baixos de VO₂ máx estão associados à IC e aumento de mortalidade. O cálculo de VO₂ máx é uma ferramenta importante, de baixo custo e útil para a reabilitação cardiovascular. Há forte correlação entre VO₂ máx baixo e pior prognóstico nos pacientes submetidos a tratamento com antraciclina. Medidas padrão de função ventricular no repouso, como FEVE e SGL, não predizem queda da capacidade funcional e efeitos cardiotóxicos menores durante a quimioterapia⁴⁹.

A capacidade funcional é um forte preditor de desfecho cardiovascular nos pacientes em tratamento de neoplasias e nos sobreviventes. A baixa capacidade funcional está associada a piora da qualidade de vida, aumento da morbidade, e é um preditor independente de mortalidade por todas as causas nos pacientes portadores de neoplasia e nos portadores de doenças cardiovasculares relacionadas ao tratamento do câncer. Estudo recente sugere que a mortalidade por doença cardiovascular nos sobreviventes oncológicos reduz 14% por 1 MET ganho em capacidade funcional⁵⁰.

Na literatura há relatos de efeitos favoráveis do exercício na função ventricular da população em geral e nos cardiopatas^{51, 52}. Nos pacientes submetidos à antraciclina, estudos mostram que a queda do VO₂ e da capacidade funcional podem ser minimizados com exercícios aeróbicos e anaeróbicos personalizados, com objetivo de melhora da performance cardíaca e ganho de massa muscular. A atividade física programada e individualizada atua no tratamento da cardiotoxicidade, no

controle de risco cardiovascular e no tratamento da própria neoplasia, com aumento da performance global e tratamento da fadiga. Tal atividade está associada a melhora do VO₂ máx durante e após a quimioterapia, com desfecho favorável na qualidade de vida e no desenvolvimento de cardiotoxicidade^{51,52}.

2. JUSTIFICATIVA

A investigação da cardiotoxicidade por quimioterápicos deve associar a avaliação clínica e métodos diagnósticos para detecção precoce de dano cardiovascular. Com o desenvolvimento da cardio-oncologia e de novas técnicas de avaliação da função cardiovascular, levanta-se a necessidade de utilizar esses dados para o diagnóstico de toxicidade subclínica relacionada ao uso das antraciclinas.

Apesar do aprimoramento de recursos, principalmente para o *strain*, há um hiato na literatura em relação a dados ecocardiográficos e parâmetros de esforço de pacientes tratados com antraciclinas em longo prazo. Os dados mais robustos vão até o primeiro ano após a quimioterapia. Por essa razão, a avaliação da cardiotoxicidade subclínica tardia e seu seguimento precisam ser melhor esclarecidos. Há poucos relatos na literatura de avaliação de cardiotoxicidade tardia com apresentação de perda de capacidade funcional nos sobreviventes de neoplasias.

3. HIPÓTESE

No acompanhamento de pacientes em remissão da doença hematológica e sem uso de antraciclinas há mais de nove anos, podem ser observadas alterações sugestivas de cardiotoxicidade, ainda que na ausência de sinais subclínicos prévios.

4. OBJETIVO

Identificar sinais de cardiotoxicidade tardia nos pacientes com LNH que foram tratados com doxorrubicina há mais de nove anos, por meio de seguintes avaliações: clínica; ecocardiografia transtorácica com *speckle tracking*; e teste ergométrico convencional. Como objetivo secundário, analisar a correlação entre os resultados observados e a capacidade funcional avaliada pelo teste ergométrico; e comparação dos resultados com os obtidos previamente.^{53,54}

5. METODOLOGIA

5.1. Procedimentos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Os pacientes e voluntários receberam informações sobre todos os procedimentos e foram incluídos no estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa, com número 2.659.926.

5.2. Desenho do Estudo

Trata-se de estudo transversal caso-controle. O estudo foi dividido em duas etapas:

- Etapa 1 em que se comparou o grupo controle com o grupo de pacientes que terminaram o uso de antraciclina há mais de 9 anos, cujo objetivo foi avaliar os parâmetros clínicos, ergométricos e ecocardiográficos (Figura 1);

- Etapa 2 em que se avaliou a cardiotoxicidade nos mesmos pacientes do grupo antraciclina em 3 momentos distintos (M1, M2 e M3). No momento 1 (M1)⁵³, os pacientes foram analisados entre o período de 2011 e 2013. No momento 2 (M2), os pacientes foram analisados em 2015⁵⁴, e no momento 3 (M3) entre 2018 e 2022 (atual). Na etapa final (M3), o objetivo foi avaliar o comportamento ao longo do tempo de parâmetros clínicos, ergométricos e ecocardiográficos dentro do grupo antraciclina (Figura 2). Nessa etapa, a amostra inicial⁵³ apresentou perdas, pois um paciente apresentou sequela motora da quimioterapia, tornando-o incapaz de caminhar na esteira rolante e quatro pacientes eram incapazes de realizar teste ergométrico, motivo pelo qual a amostra do atual estudo foi composta de 13 indivíduos.

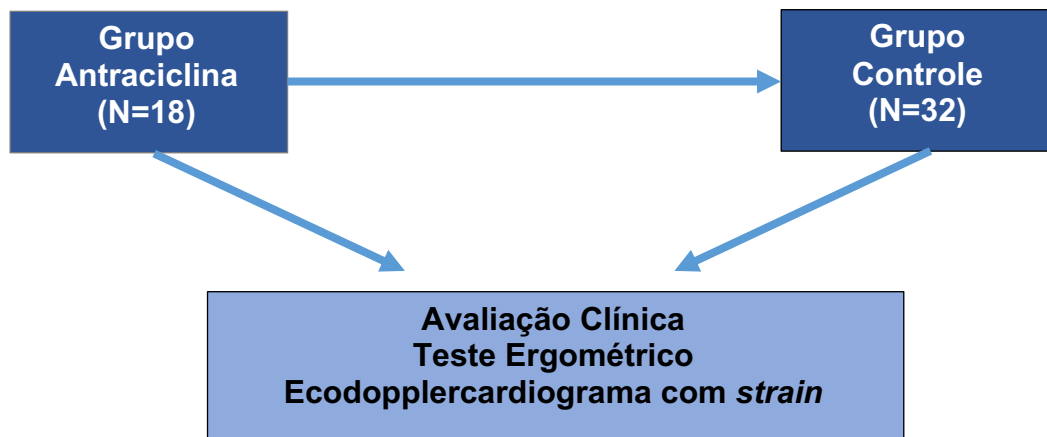


Figura 1. Avaliação de pacientes controle *versus* antraciclina (Etapa 1)

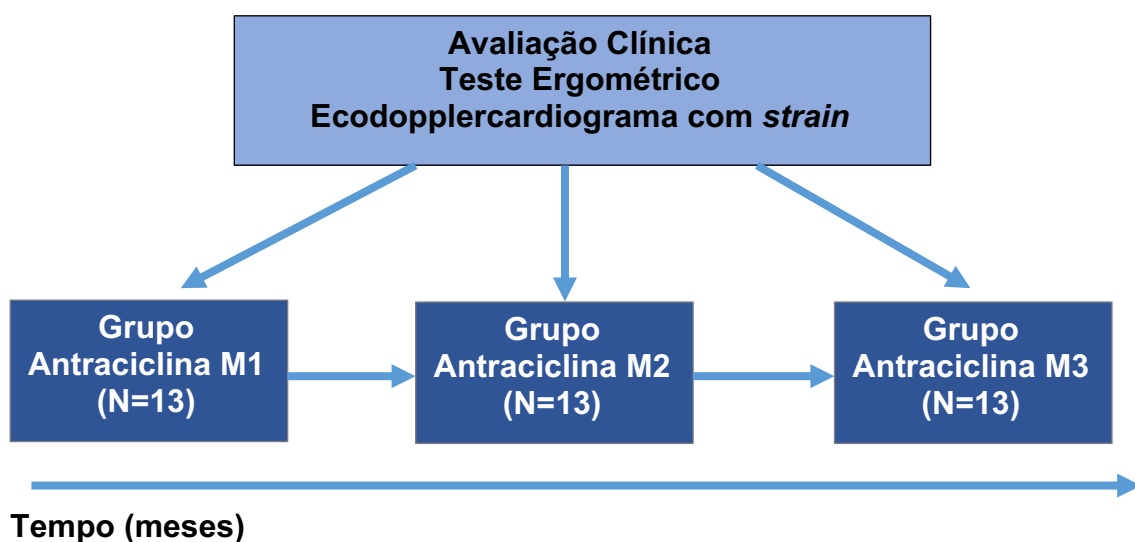


Figura 2. Avaliação de pacientes do grupo antraciclina ao longo do tempo (Etapa 2)

5.3. Grupos de Pesquisa e Critérios de Inclusão e Exclusão

Grupo antraciclina:

Composto por pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin, no período entre 2004 e 2018, atendidos na Enfermaria de Hematologia ou no Setor de Quimioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. Na etapa 1 (Figura 1), dezoito pacientes foram avaliados quanto a presença de cardiotoxicidade tardia após tratamento com doxorrubicina (≥ 100 mg/m², de acordo com protocolos de rotina utilizados no serviço; anexos 1 e 2). O grupo da etapa 2 (Figura 2) foi composto por treze indivíduos que foram avaliados quanto a presença de cardiotoxicidade subclínica em três diferentes momentos. Todos os pacientes tiveram seus prontuários revisados e, na avaliação clínica, não apresentaram sinais ou sintomas de IC.

Os critérios de exclusão do grupo antraciclina foram:

- Recidiva tumoral
- Outra miocardiopatia específica
- Infarto agudo do miocárdio prévio
- Qualquer valvopatia moderada ou importante
- Insuficiência cardíaca
- Janela ultrassonográfica inadequada
- Incapacidade de caminhar em esteira ergométrica
- Arritmia cardíaca como fibrilação atrial, flutter atrial e extrassístolia frequente

Grupo controle:

Os voluntários hígidos do grupo controle foram pareados de acordo com o perfil amostral do grupo antraciclina, e foram submetidos aos mesmos exames do grupo antraciclina.

Os critérios de exclusão do grupo controle foram:

- Diagnóstico prévio ou atual de neoplasias
- Quimioterapia e/ou radioterapia atual ou pregressa
- FEVE <50% (método de Simpson)
- Demais critérios descritos para o grupo antraciclina

5.4. Amostragem

Para definição do tamanho da amostra utilizou-se dados da literatura de um estudo relacionado à avaliação do *strain* miocárdico envolvendo cardiotoxicidade por antraciclina⁵³. Nesse estudo, definiu-se o desvio padrão de 2,1 para teste bicaudal, com α (taxa de erro do tipo 1) de 0,05 e poder de 0,75. Dessa forma, o tamanho amostral para este estudo foi estimado em 28 indivíduos em cada grupo. Entretanto, devido a pandemia da COVID-19, houve perda de indivíduos da amostra inicial, totalizando 18 pacientes no grupo antraciclina.

5.5. Coleta de Dados

5.5.1. Análise de Prontuários do Grupo Antraciclina

Os prontuários dos pacientes foram analisados para preenchimento de ficha de dados padronizada (anexo 3), contendo informações clínicas e laboratoriais do diagnóstico e do tratamento oncológico a que os pacientes foram submetidos. Os dados coletados foram: sexo, tempo de término da quimioterapia, raça (caucasóide/não caucasóide), peso, altura, superfície corpórea, tecido biopsiado, diagnóstico imuno-histoquímico, subtipo, queixas, presença de sintomas (sim/não), tipo de sintoma (febre, sudorese noturna, emagrecimento), medicamentos, comorbidades, FEVE ao ecocardiograma transtorácico no início do tratamento, data de início e término da quimioterapia, idade no início e no término da quimioterapia, transplante de medula óssea, observações da quimioterapia, radioterapia.

5.5.2. Medição das Variáveis Clínicas

Todos os indivíduos dos dois grupos foram submetidos a um protocolo para coleta de dados nas dependências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, que consistiu na avaliação clínica cardiológica, seguida de ecocardiograma transtorácico e teste ergométrico (anexo 3).

Os indivíduos convidados foram entrevistados por um membro da equipe de pesquisa, em que foi exposto o propósito do convite, intenção da pesquisa, os riscos e benefícios. No caso de concordância em participar do estudo, foi-lhes apresentado

e solicitado a assinatura do TCLE. A avaliação dos pacientes e dos respectivos voluntários relacionados foram agendadas para uma mesma data, na medida de suas disponibilidades.

Avaliação clínica

A avaliação clínica cardiológica foi realizada por um único médico cardiologista, por meio de anamnese e exame físico.

Na anamnese foram coletadas informações como:

- idade
- sexo
- sintomas: dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística noturna
- antecedentes pessoais: hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes mellitus e evento cardiovascular prévio.
- uso de medicações habituais: antidiabéticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), betabloqueadores, bloqueadores de cálcio, diuréticos, AAS, estatina e nitrato.

No exame físico geral, os seguintes dados foram obtidos:

- peso corporal, com utilização de balança mecânica antropométrica, da marca Filizola[®], devidamente calibrada
- estatura, utilizando-se a mesma balança acima
- pressão arterial, utilizando-se esfigmomanômetro aneroide da marca Takaoka[®]
- frequência cardíaca de repouso

No exame físico especial, foram investigados os seguintes sinais de congestão pulmonar e sistêmica:

- crepitações pulmonares
- turgência jugular em decúbito de 45°
- edema de membros inferiores
- hepatomegalia
-

5.5.3. Ecocardiograma

Os ecocardiogramas foram realizados por um mesmo examinador habilitado, utilizando o equipamento VIVID S6 (General Electric Medical Systems - GE), dotado de transdutor multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. As análises das imagens de deformação (*strain*) foram realizadas no mesmo momento da obtenção das imagens por meio do *software* EchoPAC BT 12® da mesma empresa.

As imagens obtidas e as seguintes variáveis analisadas foram baseadas nas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵⁶.

Variáveis morfométricas:

- diâmetro máximo do átrio esquerdo (AE)
- diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (DDVE e DSVE)
- espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (SIV e PP)
- espessura relativa da parede ventricular esquerda (ERVE)= $(2 \times PP) / DDVE$
- massa do ventrículo esquerdo (MVE) determinada pela fórmula de Devereux⁵⁷= $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + DDVE)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$
- índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE)= MVE/SC, onde SC é a superfície corporal, calculada pelo método de Du Bois⁵⁸.

Variáveis tradicionais de função sistólica do ventrículo esquerdo:

- fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), obtida por meio do método de Simpson biplano e de Teichholz.

Variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo:

- volume do átrio esquerdo (VAE), obtido por média aritmética de medidas de dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras
- índice de volume do átrio esquerdo (IVAE) = VAE/SC
- velocidade máxima de enchimento ventricular rápido e tardio (picos das ondas E e A, respectivamente) obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral
- tempo de desaceleração da onda E (TDE), correspondente ao tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha de base

Variáveis de imagem tissular:

- pico de *strain* global longitudinal (SGL) bidimensional, por meio de *software* de *speckle tracking*
- velocidade máxima de deslocamento do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (e') e durante a contração atrial (a'), obtidas por registro espectral do Doppler tissular de sua porção septal e lateral, e o cálculo da média aritmética das duas regiões (e' média)
- relação E/e'

5.5.4 Avaliação ergométrica

Os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao teste ergométrico máximo padrão, executado por um único examinador experiente, utilizando esteira rolante Inbramed® e sistema Micromed Ergo PC 12® com 12 derivações clássicas e CM5. O protocolo utilizado foi o de Bruce, sendo a prova interrompida no limite da capacidade física referido pelo indivíduo ou na presença de sinais e sintomas indicativos de interrupção do exame, como sinais clínicos e eletrocardiográficos de isquemia, arritmia ventricular complexa, arritmias supraventriculares sustentadas e hipotensão. A fase de recuperação pós-esforço foi de 6 minutos. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram aferidas por meio de esfigmomanômetro e manguito apropriado, marca Takaoka®, estando o paciente deitado, antes do início do esforço e durante a recuperação, e em posição ortostática durante o último minuto de cada estágio do esforço. Os traçados foram obtidos e analisados de acordo com as recomendações das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico⁵⁹.

Os seguintes dados foram coletados:

- Frequência cardíaca (repouso e pico de esforço)
- Pressão arterial sistólica e diastólica (repouso e pico de esforço)

Para estimativa da capacidade funcional, calculou-se os seguintes índices derivados dos dados acima:

- Estimativa do VO_2 máximo (VO_2 máx):
 - para homens: $VO_2 \text{ máx} = (2,9 \times \text{tempo de exercício em minutos}) + 8,33$
 - para mulheres: $VO_2 \text{ máx} = (2,74 \times \text{tempo de exercício em minutos}) + 8,03$

- Unidade de equivalência metabólica (MET)= $VO_2 \text{ máx}/3,5$

5.6. Análise Estatística

Análises exploratórias de todas as variáveis foram realizadas considerando-se toda a casuística, que foi estratificada em grupos antraciclina e controle. As variáveis contínuas são apresentadas em médias e desvios padrão ou medianas e percentis 25% e 75%, de acordo com a distribuição normal ou não normal, respectivamente. As comparações foram realizadas pelo teste *t* de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição normal ou não normal, respectivamente.

As comparações entre dados obtidos nos estudos anteriores com os atuais, no mesmo indivíduo dos grupos antraciclina e controle, foram realizadas por análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas (distribuição normal) ou teste de Friedman (distribuição não normal), complementada pelo teste de Tukey.

Para o estudo das correlações entre variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman, de acordo com a distribuição normal ou não normal, respectivamente.

Diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se $p < 0,05$. A análise foi realizada com o *software SigmaStat*.

6. RESULTADOS

6.1. Caracterização clínica dos grupos antraciclina e controle

Na Tabela 4 são apresentadas as variáveis clínicas dos grupos controle e antraciclina. Os grupos não apresentam diferença significativa em relação a idade ($53,5 \pm 12,7$ vs. $53,6 \pm 14,4$; $p=0,987$) e sexo, com maior prevalência do sexo masculino em ambos os grupos (77,8 vs. 59,4%; $p>0,05$).

Tabela 4. Características clínicas dos grupos antraciclina e controle

Variáveis	Grupo		Valor de P
	Controle(n=32)	Antraciclina(n=18)	
Idade (anos)	$53,5 \pm 12,7$	$53,6 \pm 14,4$	0,987
Peso (kg)	$73,9 \pm 13,7$	$76,0 \pm 15,8$	0,621
Altura (cm)	$167,2 \pm 9,05$	$168,0 \pm 10,7$	0,768
SC (m ²)	$1,82 \pm 0,20$	$1,85 \pm 0,23$	0,655
IMC (kg/m ²)	$26,4 \pm 3,96$	$26,8 \pm 4,52$	0,737

Valores expressos em média e desvio padrão. SC: superfície corpórea; IMC: índice de massa corporal. Teste *t* de Student.

6.2. Caracterização do grupo antraciclina

Para definição do perfil clínico destes pacientes durante o tratamento do LNH, foi realizada análise dos dados de prontuário, resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Características clínicas do grupo antraciclina

Variável	Grupo antraciclina (n=18)
Idade no início do tratamento (anos)	$50,5 \pm 15,1$
Término do tratamento quimioterápico (meses)	$118 \pm 33,9$
Dose total de doxorubicina (mg/m ²)	311 ± 108
Duração do tratamento (dias)	432 ± 199

Valores expressos em média e desvio padrão.

Quando os pacientes foram diagnosticados com LNH, nenhum apresentava sintoma de dispneia de esforço ou de repouso, ortopneia ou dispneia paroxística noturna. Na ocasião do diagnóstico até o final do tratamento quimioterápico não foram observados sinais de congestão pulmonar ou sistêmica. Não foram observadas também alterações ecocardiográficas ao repouso.

A dose média total de doxorrubicina foi de 311 ± 108 mg/m², e o tempo médio entre o término da quimioterapia e a avaliação cardiológica atual foi de $118 \pm 33,9$ meses, cerca de 9,8 anos.

Como mostra a Tabela 6, o tempo médio do primeiro estudo cardiológico após tratamento quimioterápico (M1)⁵³ foi de $38,5 \pm 5,19$ meses, o segundo (M2)⁵⁴ de $74,3 \pm 5,04$ meses e o atual estudo (M3) de $122 \pm 5,19$ meses.

Tabela 6. Tempo (meses) de avaliação cardiológica pós doxorrubicina

Tempo (meses)	Grupo antraciclina (n=13)
Momento 1 (M1) ⁵³	$38,5 \pm 5,19$
Momento 2 (M2) ⁵⁴	$74,3 \pm 5,04$
Momento 3 (atual)	$122 \pm 5,19$

Valores expressos em média e desvio padrão.

Em relação à neoplasia, o tipo de achado histopatológico foi, em sua totalidade, o LNH difuso de grandes células B. Em relação ao sítio primário da neoplasia, o local que preponderou foi cervical, conforme ilustrado na Figura 3.

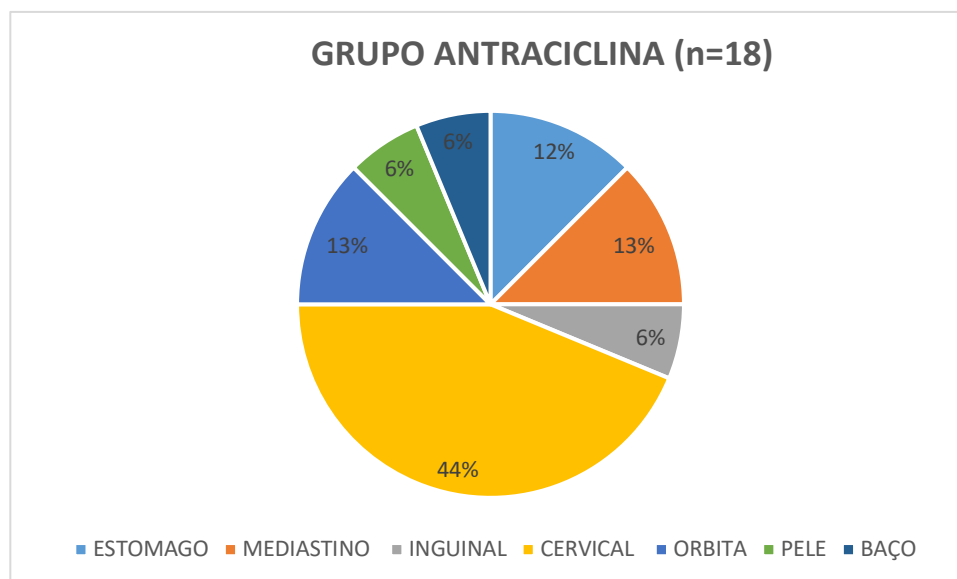


Figura 3. Sítios de apresentação de linfoma não Hodgkin.

6.3. Análise Ecocardiográfica

Os resultados do estudo ecocardiográfico dos grupos antraciclina e controle estão apresentados na Tabela 7. No momento atual de avaliação (momento 3), não houve diferença entre os grupos em relação às variáveis estruturais do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo. Não foi observada diferença também nas variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo.

Em relação à função sistólica do ventrículo esquerdo, a FEVE estimada pelo método de Teichholz (unidimensional) não mostrou diferença entre os grupos. No entanto, a FEVE estimada pelo método de Simpson (bidimensional) mostrou-se menor no grupo antraciclina (figura 4-A). Além disso, o *strain* global longitudinal (Figura 4-B) também foi menor no grupo antraciclina.

Tabela 7. Variáveis ecocardiográficas dos grupos antraciclina e controle

Variáveis	Grupo		Valor P
	Controle (n=32)	Antraciclina (n=18)	
DDVE (mm)	44,5 ± 4,68	46,3 ± 4,03	0,177
DSVE (mm)	27,1 ± 3,87	28,2 ± 4,37	0,360
PP (mm)	9,19 ± 1,01	9,15 ± 1,40	0,913
SIV (mm)	9,55 ± 1,30	9,80 ± 1,79	0,572
ERVE	0,417 ± 0,06	0,396 ± 0,06	0,241
MVE (g)	139,8 ± 36,2	153,0 ± 46,1	0,267
IMVE (g/m ²)	72,9 (67,9-81,5)	81,8 (70,1-91,4)	0,186
VAE (mL)	45,4 ± 13,9	46,9 ± 10,2	0,706
IVAE (mL/m ²)	24,5 ± 7,03	25,5 ± 5,68	0,600
Onda E (cm/s)	62,9 ± 17,0	64,7 ± 13,8	0,701
Onda A (cm/s)	59,8 ± 17,3	68,7 ± 22,5	0,125
E/A	1,00 (0,78-1,40)	0,84 (0,70-1,27)	0,379
TDE (ms)	247 ± 75	269 ± 53	0,340
Onda e' septal (cm/s)	9,50 (7,00-11,0)	8,50 (6,00-10,0)	0,169
Onda e' lateral (cm/s)	10,0 (8,00-14,0)	8,00 (7,00-11,0)	0,196
Onda e' média (cm/s)	10,1 ± 3,47	8,88 ± 2,81	0,200
Relação E/e' média	6,63 ± 2,11	7,71 ± 2,21	0,092
FEVE (Teichholz)	69,5 ± 6,90	68,7 ± 9,98	0,748
FEVE (Simpson)	67,3 ± 5,04	61,5 ± 7,59	0,002
SGL (%)	-20,5 ± 3,55	-16,4 ± 4,12	<0,001

Dados expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; PP e SIV: espessura diastólica da parede posterior e do septo interventricular; ERVE: espessura relativa do VE; MVE: massa do VE; IMVE: índice de MVE; VAE: volume do átrio esquerdo; IVAE: índice de VAE; onda E: pico de velocidade do enchimento inicial do fluxo transmitral; onda A: pico de velocidade fluxo diastólico na fase contração atrial; onda e': pico da velocidade de deslocamento diastólico inicial do anel mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E; FEVE: fração de ejeção do VE; SGL: *strain* global longitudinal. Teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney.

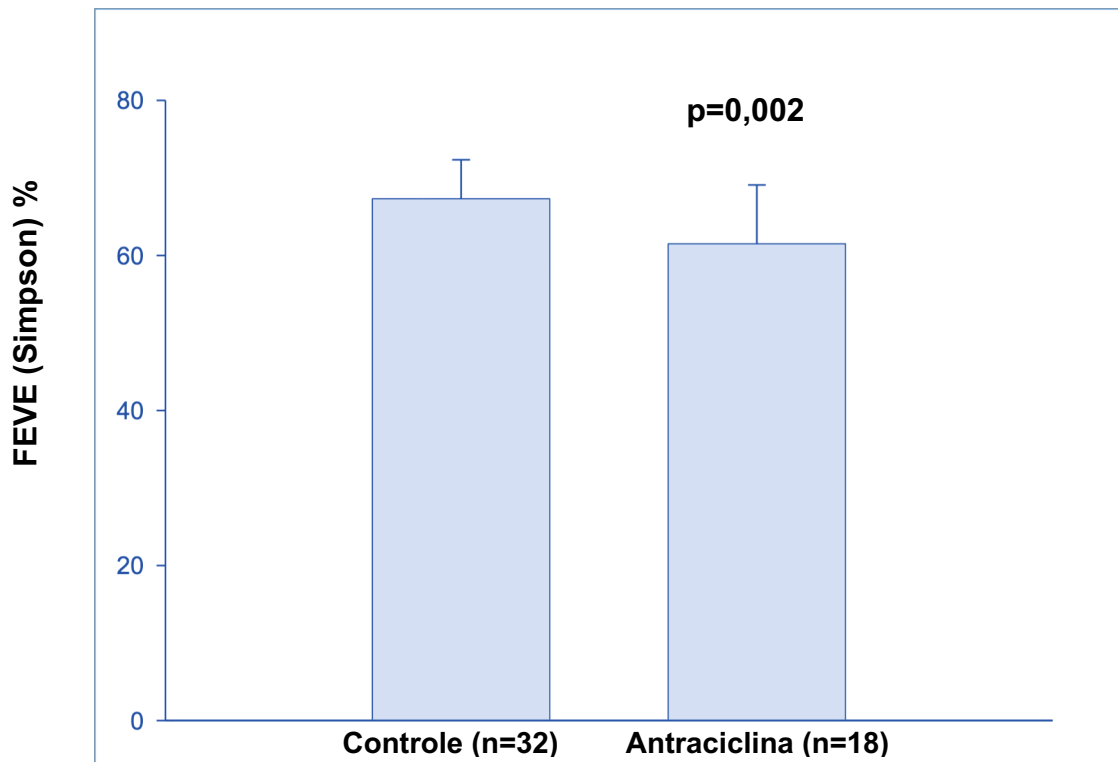
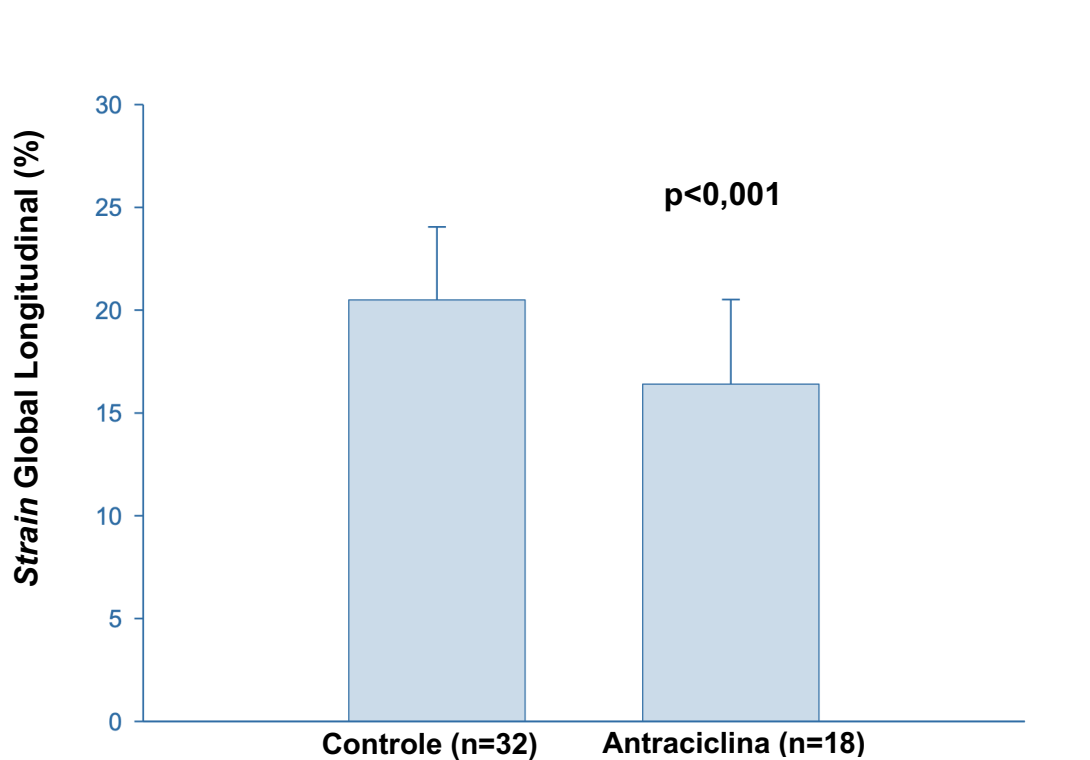
A**B**

Figura 4. Distribuição dos grupos em função da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e *strain* global longitudinal (B).

Houve correlação significativa entre a variação de *strain* global longitudinal com a FEVE estimada pelo método de Simpson no grupo antraciclina ($p=0,0031$). O mesmo não ocorreu no grupo controle ($p=0,142$). A Figura 5 apresenta diagramas de dispersão para estas variáveis em cada grupo, com seus respectivos valores de p e de coeficientes de determinação (R^2).

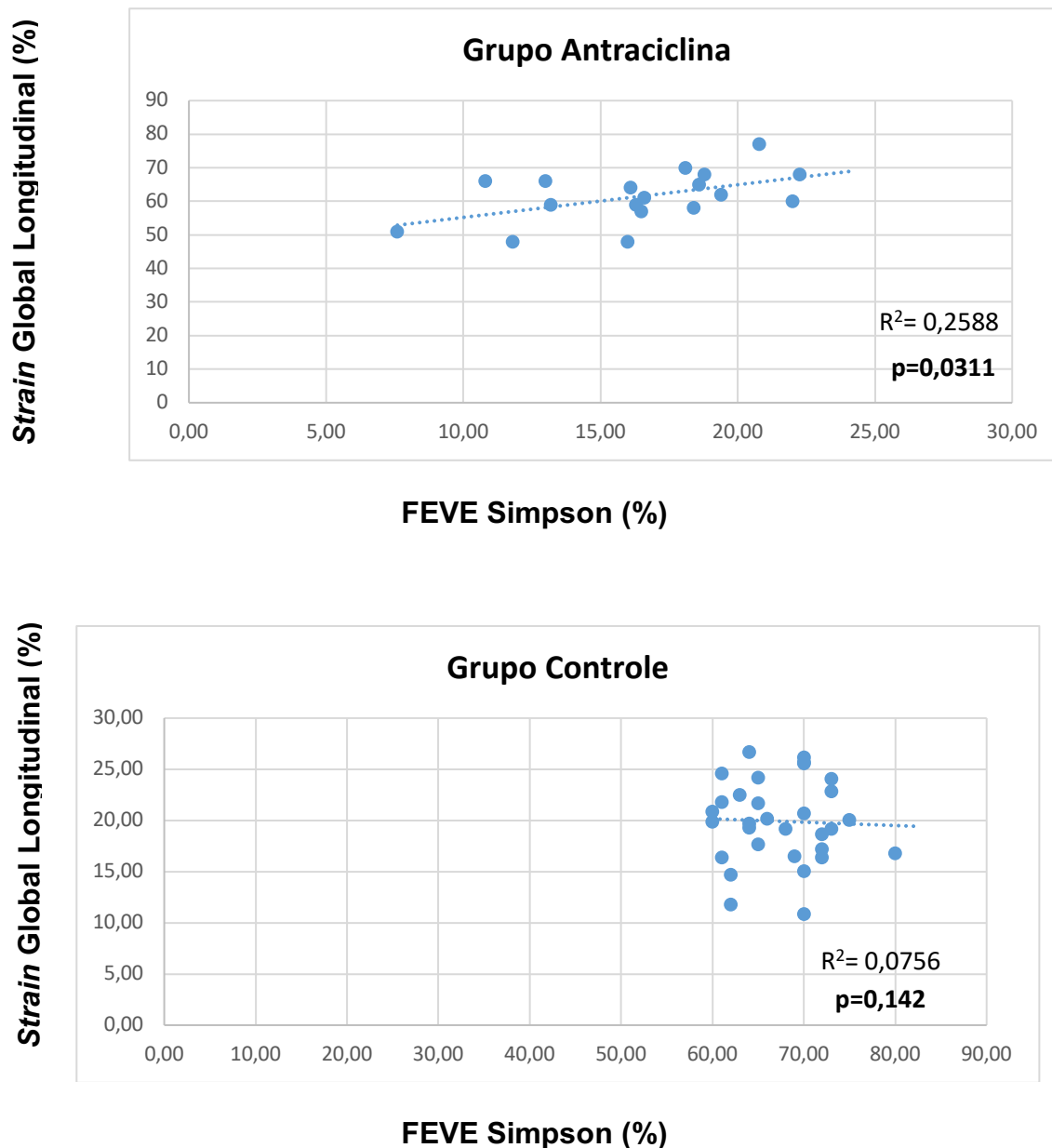


Figura 5. Diagrama de dispersão para *strain* global longitudinal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson nos grupos antraciclina e controle.

Em relação a variação de *strain* global longitudinal em função da variável E/e' (função diastólica do VE), não houve correlação significativa nos dois grupos (Figura 6). O mesmo comportamento foi observado entre o *strain* global longitudinal e o índice de volume do átrio esquerdo (Figura 7).

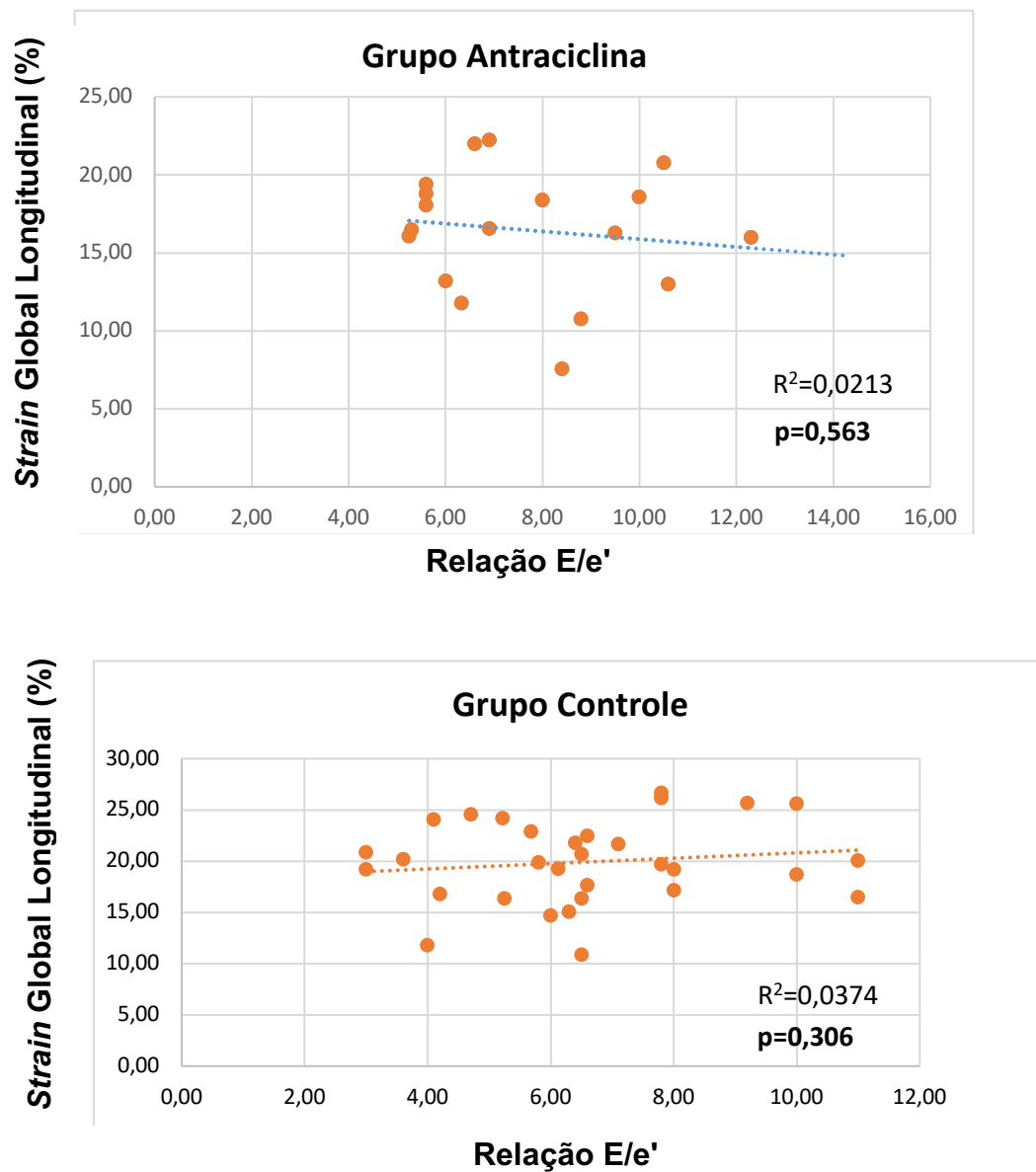


Figura 6. Diagrama de dispersão do *strain* global longitudinal e a relação E/e' nos grupos antraciclina e controle.

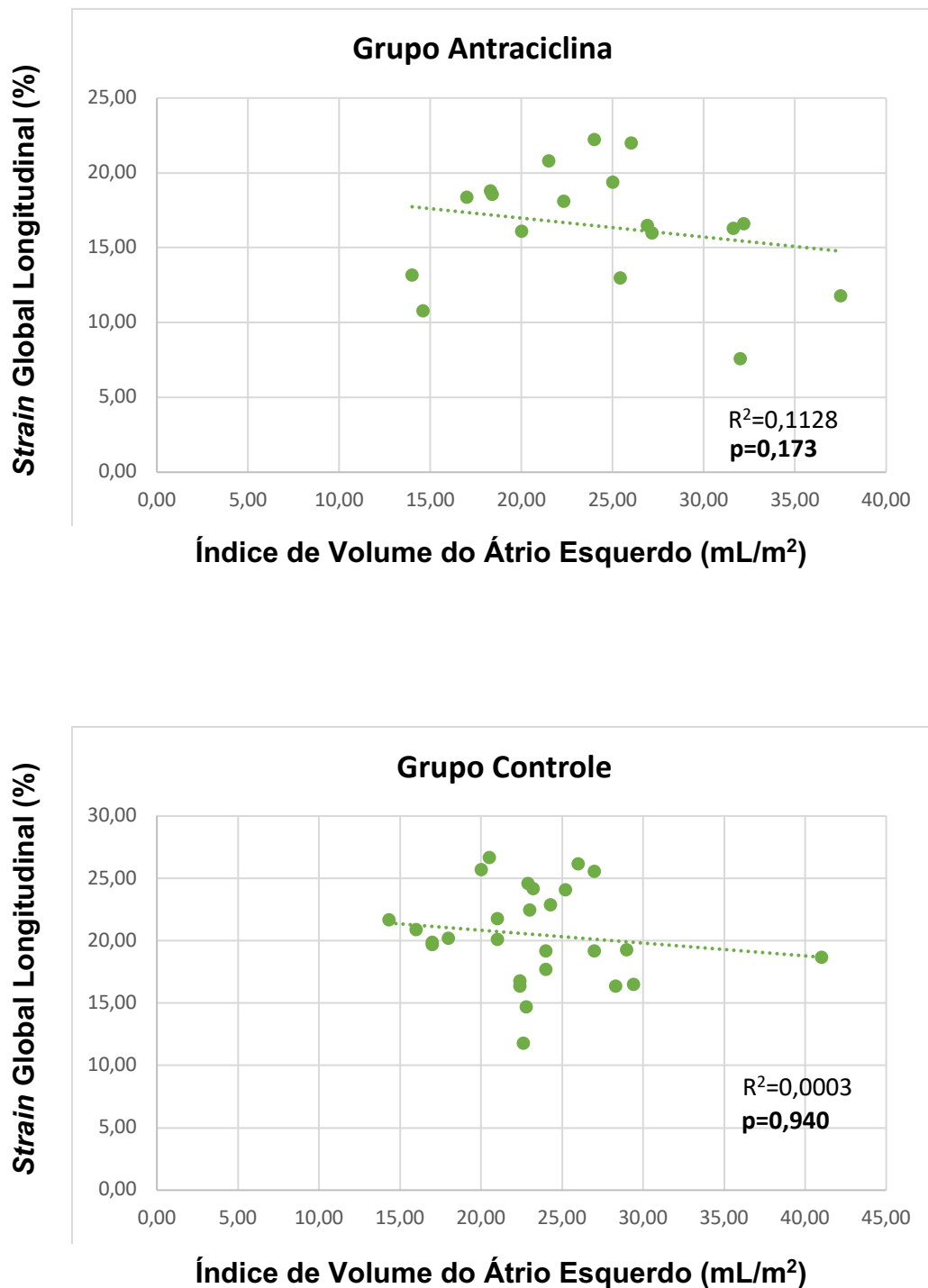


Figura 7. Diagrama de dispersão para *strain* global longitudinal e volume átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea nos grupos antraciclina e controle.

A análise ecocardiográfica comparativa entre o grupo antraciclina no momento inicial (M1)⁵³, momento 2 (M2)⁵⁴ e atual (M3) está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Variáveis ecocardiográficas do grupo antraciclina nos momentos inicial (M1)⁵³, momento 2 (M2)⁵⁴ e final (M3)

Variáveis	Grupo Antraciclina		
	M1 (n=13)	M2 (n=13)	M3 (n=13)
DDVE (mm)	49,0 ± 3,96	46,0 ± 4,92*	47,2 ± 4,95
DSVE (mm)	29,0 (22,8-31,0)	30,0 (26,0-32,3)	30,0 (26,0-32,3)
SIV (mm)	10,3 ± 1,73	11,0 ± 1,52	10,2 ± 1,69
PP (mm)	9,41 ± 1,61	9,51 ± 1,18	9,30 ± 1,55
ERVE	0,385 ± 0,06	0,417 ± 0,06	0,416 ± 0,06
MVE (g)	176 ± 53	167 ± 48	148 ± 43 ^{#**}
IMVE (g/m ²)	92,1 ± 23,2	87,5 ± 20,5	78,4 ± 20,8*
VAE (mL)	46,6 ± 17,7	38,6 ± 13,8	48,5 ± 11,4
IVAE (mL/m ²)	24,5 ± 8,96	20,5 ± 7,70	25,9 ± 6,19
Onda E (cm/s)	70,5 ± 14,9	59,6 ± 11,7*	62,8 ± 10,3
Onda A (cm/s)	59,8 ± 13,8	68,8 ± 22,0	68,3 ± 25,8
E/A	1,16 (0,83-1,52)	0,78 (0,65-1,15)*	0,83 (0,78-1,36)*
Onda e' septal (cm/s)	8,39 ± 2,36	8,54 ± 2,73	8,08 ± 2,47
Onda e' lateral (cm/s)	11,1 ± 3,59	10,2 ± 4,00	9,31 ± 3,04
e' média (cm/s)	9,73 ± 2,89	9,98 ± 3,20	8,67 ± 2,54
Relação E/e' média	7,91 ± 3,26	6,44 ± 1,96*	7,64 ± 2,24
FEVE (Teichholz)	74,9 ± 7,94	61,3 ± 9,26**	59,8 ± 8,20**
FEVE (Simpson)	64,7 ± 7,16	63,0 ± 7,09	60,0 ± 6,67
SGL (%)	- 17,4 ± 3,97	- 17,5 ± 2,75	- 16,7 ± 3,43

Dados expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), respectivamente; SIV e PP: espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE, respectivamente; ERVE: espessura relativa do VE; MVE: massa do VE; IMVE: índice de MVE; VAE: volume do átrio esquerdo; IVAE: índice de VAE; onda E: pico de velocidade do enchimento inicial do fluxo transmitral; onda A: pico de velocidade fluxo diastólico na fase contração atrial; onda e': pico da velocidade de deslocamento diastólico inicial do anel mitral; FEVE: fração de ejeção do VE; SGL: *strain* global longitudinal. *: p<0,05 vs M1; **: p<0,001 vs. M1; #: p<0,05 vs M2. ANOVA de medidas repetidas ou teste de Friedman, complementado pelo teste de Tukey.

Em relação às variáveis estruturais, o DDVE mostrou-se menor no momento M2 vs. M1; a massa do VE foi menor no momento M3 em relação ao M1 e M2, no entanto quando a massa do VE foi indexada pela superfície corporal, o M3 foi menor somente em relação ao M1.

A análise da função diastólica do VE mostrou redução da onda E e relação E/e' no momento M2 vs. M1, e redução da relação E/A nos momentos M2 e M3 em relação ao M1.

A função sistólica do ventrículo esquerdo, avaliada pela FEVE estimada pelo método de Teichholz, mostrou-se reduzida nos momentos M2 e M3 em relação ao M1 (Figura 8). Não houve diferença entre os momentos na FEVE estimada pelo método de Simpson e no *strain* global longitudinal (Figuras 9 e 10).

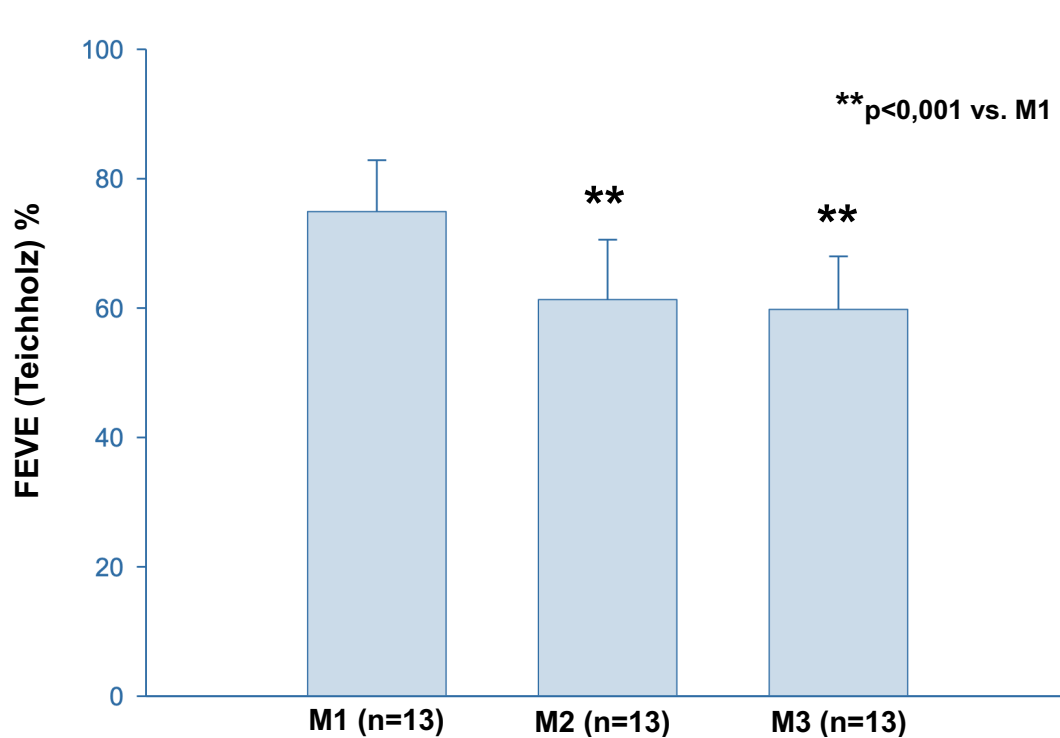


Figura 8. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estimada pelo método de Teichholz no momento dos três estudos.

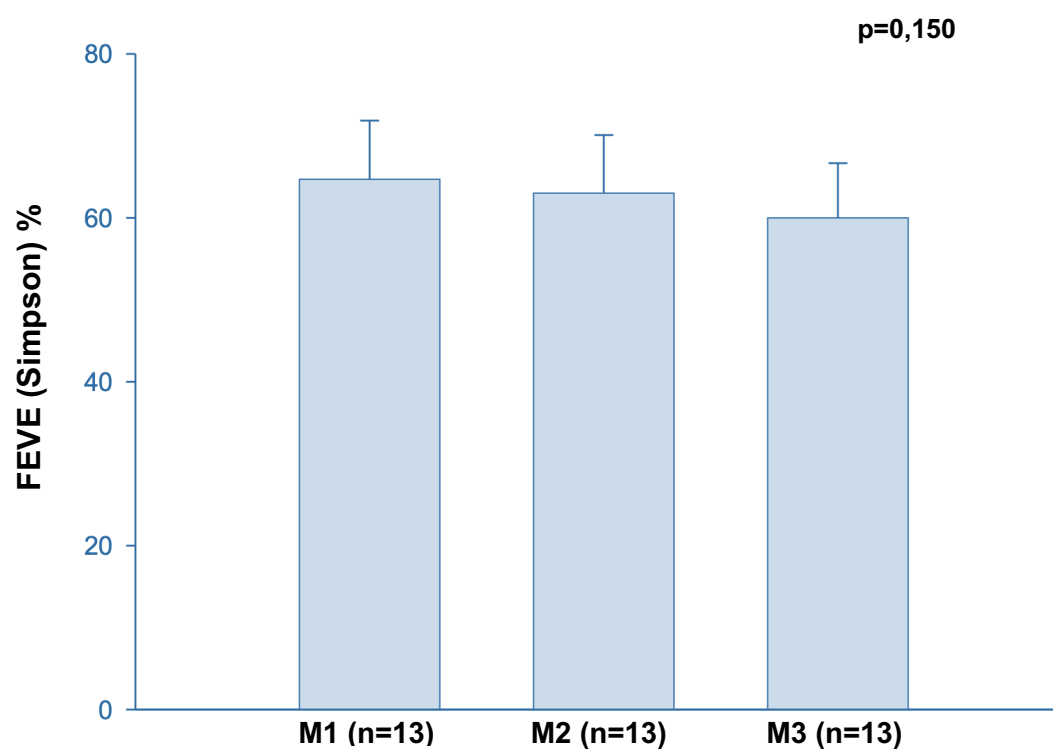


Figura 9. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estimada pelo método de Simpson no momento dos três estudos.

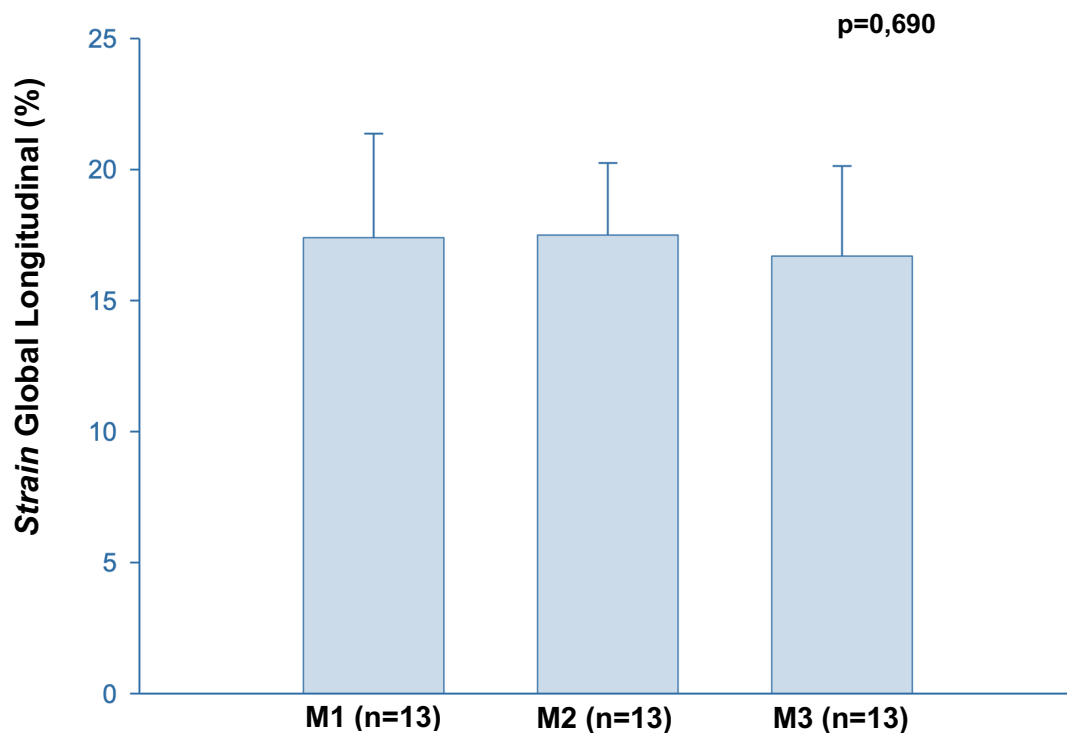


Figura 10. *Strain* global longitudinal no momento dos três estudos.

Em relação à análise da função diastólica do VE, a relação E/e' mostrou-se menor no M2 em relação à M1, no entanto, os valores do M3 não foram diferentes quando comparados à M1 ou M2. Contudo, a relação E/A foi menor nos grupos M2 e M3 em relação à M1, sugerindo comprometimento da função nos momentos M2 e M3 em relação ao M1 (Figura 11).

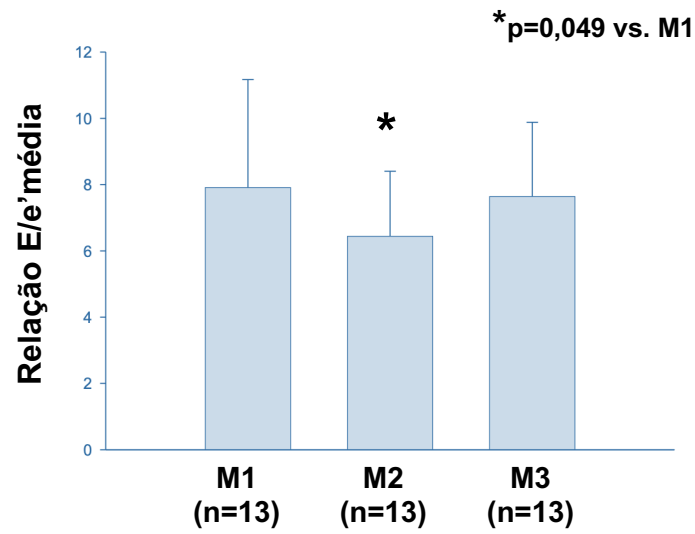
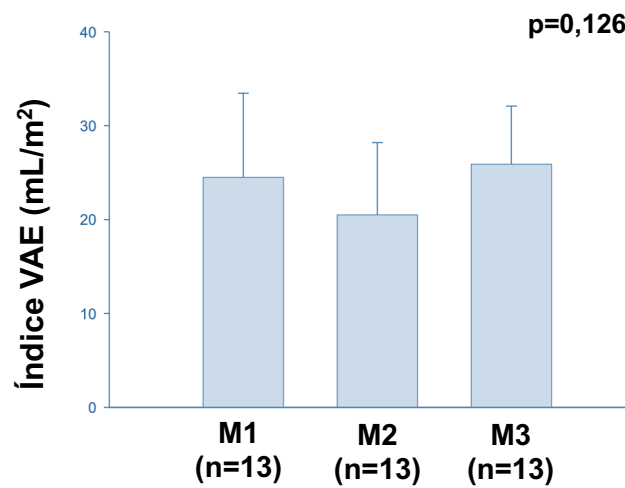
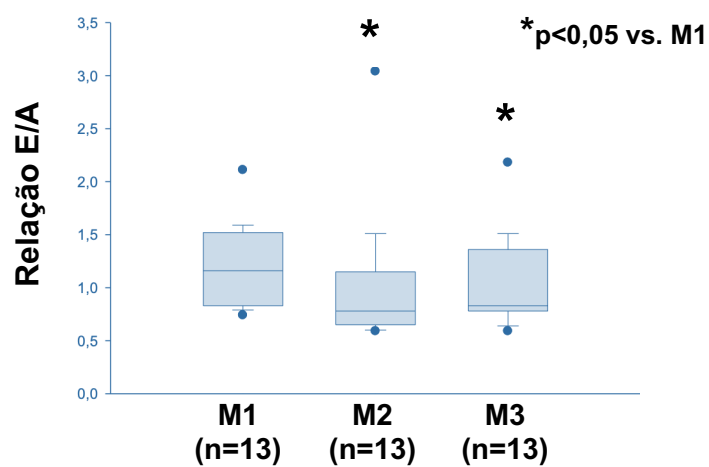
A**B****C**

Figura 11. Função diastólica do ventrículo esquerdo avaliada por (A) relação E/e' média, (B) índice de volume atrial esquerdo (VAE) e (C) relação E/A no momento dos três estudos.

6.4. Teste Ergométrico

A Tabela 9 apresenta os resultados obtidos do estudo ergométrico dos grupos controle e antraciclina. A FC máxima atingida durante o teste e a capacidade funcional foram significativamente menores no grupo antraciclina.

Tabela 9. Comparação entre os grupos em relação às variáveis de ergometria

Variáveis	Grupo		Valor de P
	Controle (n=18)	Antraciclina (n=8)	
Idade (anos)	49,6 ± 10,8	59,0 ± 14,6	0,077
FC repouso (bpm)	68,1 ± 12,9	66,3 ± 10,2	0,723
FC atingida (bpm)	173 ± 18	142 ± 26	0,001
PAS repouso (mmHg)	120 ± 11	127 ± 16	0,202
PAD repouso (mmHg)	77,8 ± 9,43	77,5 ± 4,63	0,938
PAS pico (mmHg)	175 ± 15	161 ± 20	0,058
PAD pico (mmHg)	96,1 ± 6,08	91,3 ± 9,91	0,135
VO ₂ (mL/kg/min)	44,2 ± 11,8	28,0 ± 12,2	0,004
METS	12,6 ± 3,18	7,99 ± 3,41	0,003

Dados expressos em média e desvio padrão. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO₂: consumo máximo de oxigênio; METS: unidade de equivalência metabólica. Test *t* de Student.

Não foi observada correlação significativa entre os valores de *strain* global longitudinal e o VO₂ máx calculado em ambos os grupos (Figura 12).

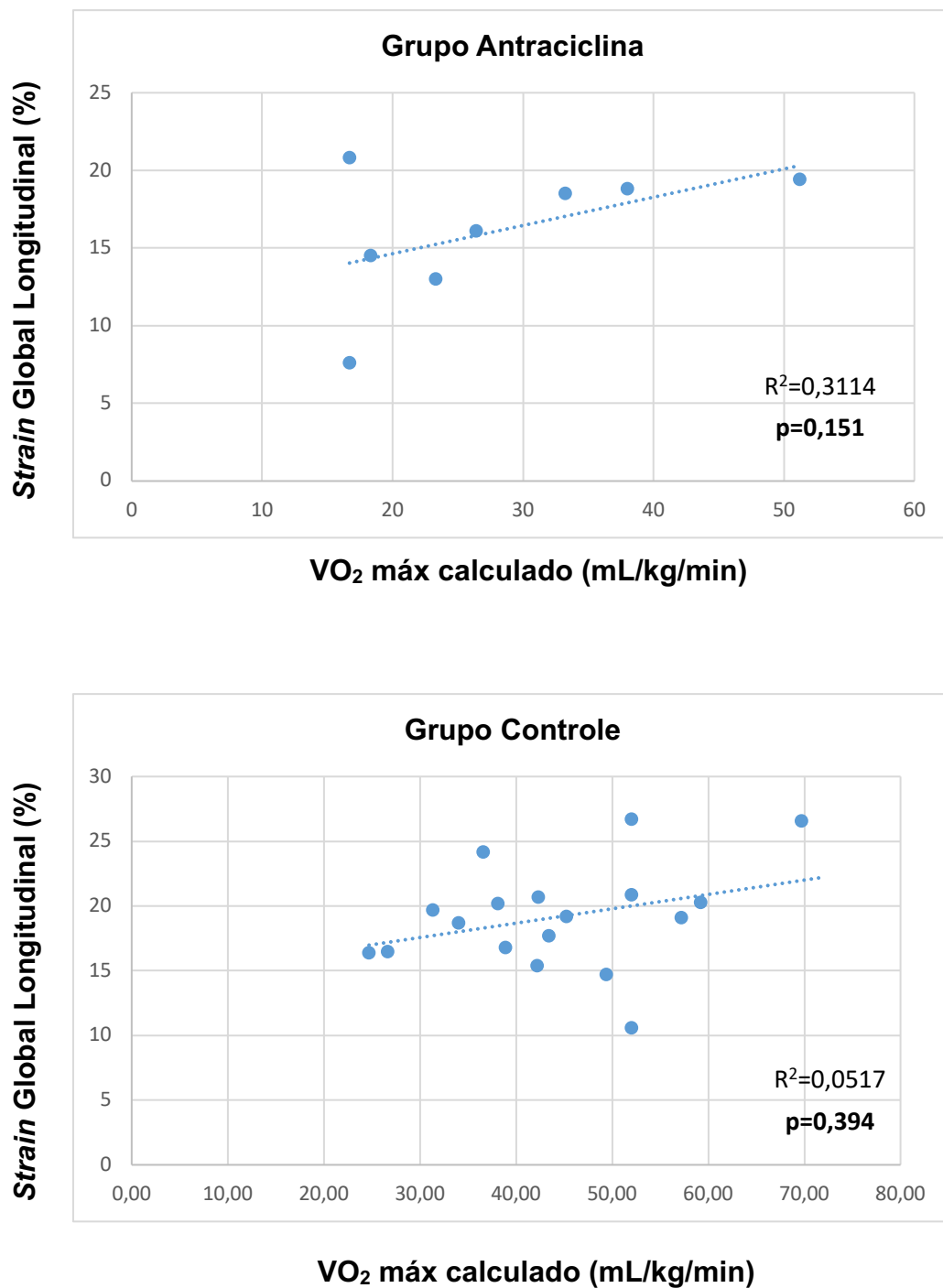


Figura 12. Diagrama de dispersão entre os valores de *strain* global longitudinal e o VO₂ calculado nos grupos antraciclina e controle.

A FEVE estimada pelo método de Simpson e o VO₂ máx calculado também não mostrou correlação em ambos os grupos (Figura 13).

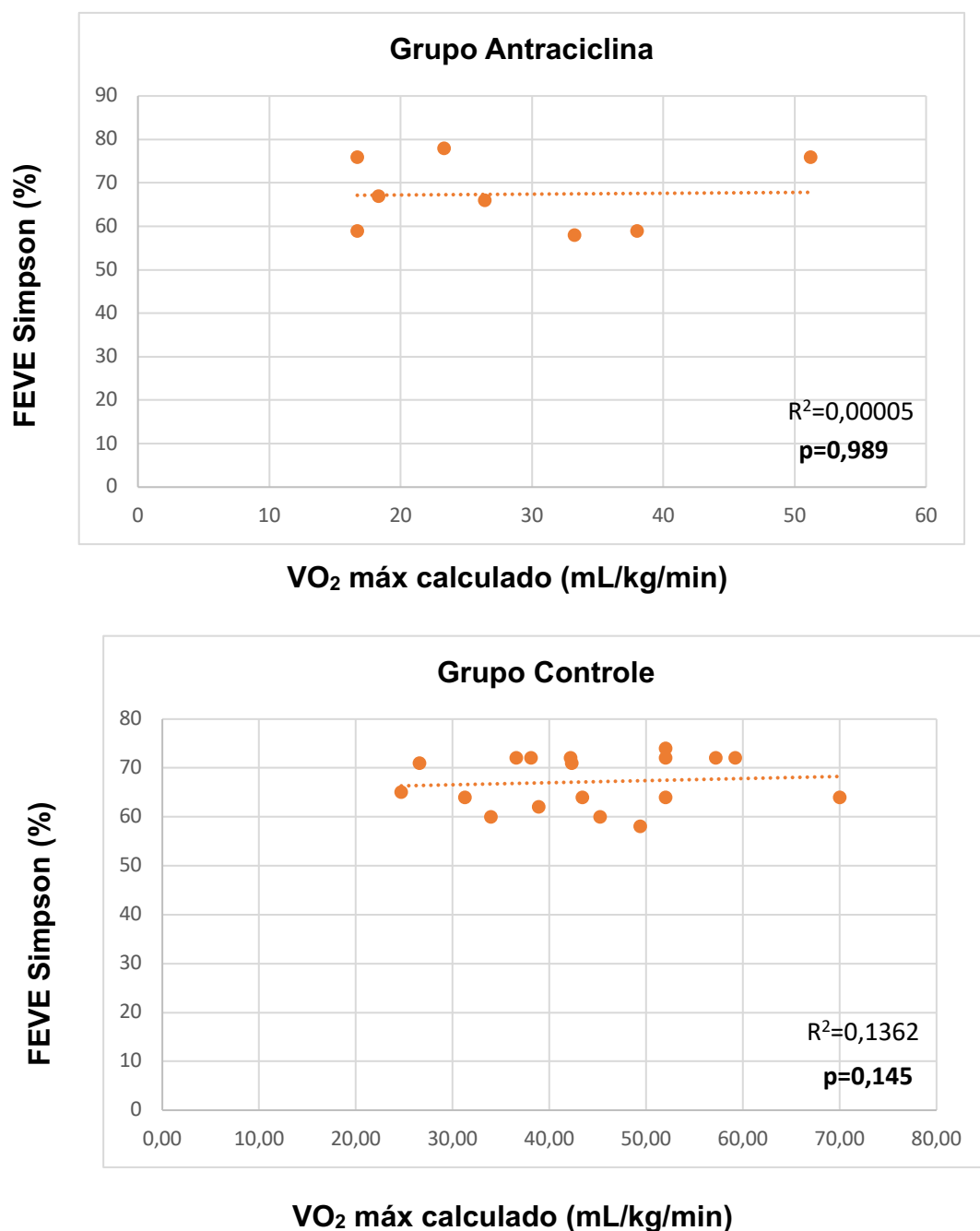


Figura 13. Diagrama de dispersão entre os valores de FEVE (método de Simpson) e VO₂ máx calculado nos grupos antraciclina e controle.

Sobre as variáveis de função diastólica, houve correlação significativa entre a variação da relação E/e' e o VO₂ máx calculado para o grupo antraciclina ($p=0,0496$), o que não ocorreu no grupo controle ($p=0,0704$), conforme ilustrada na Figura 14. Entretanto, não houve correlação significativa entre o índice de volume do átrio esquerdo e o VO₂ máx nos grupos antraciclina ($p=0,425$) e controle ($p=0,174$) (Figura 15).

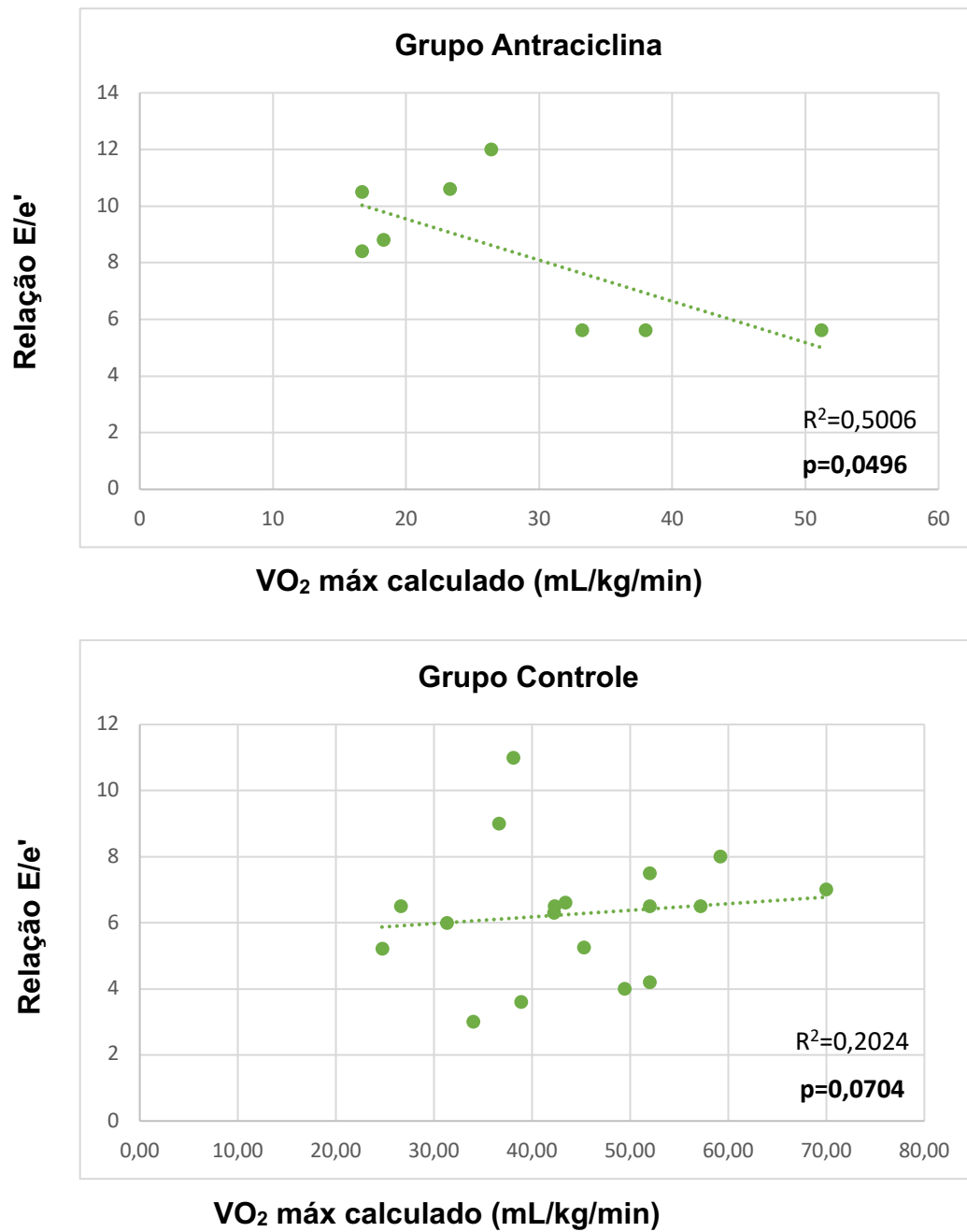


Figura 14. Diagrama de dispersão entre os valores da relação E/e' e VO₂ máx calculado nos grupos antraciclina e controle.

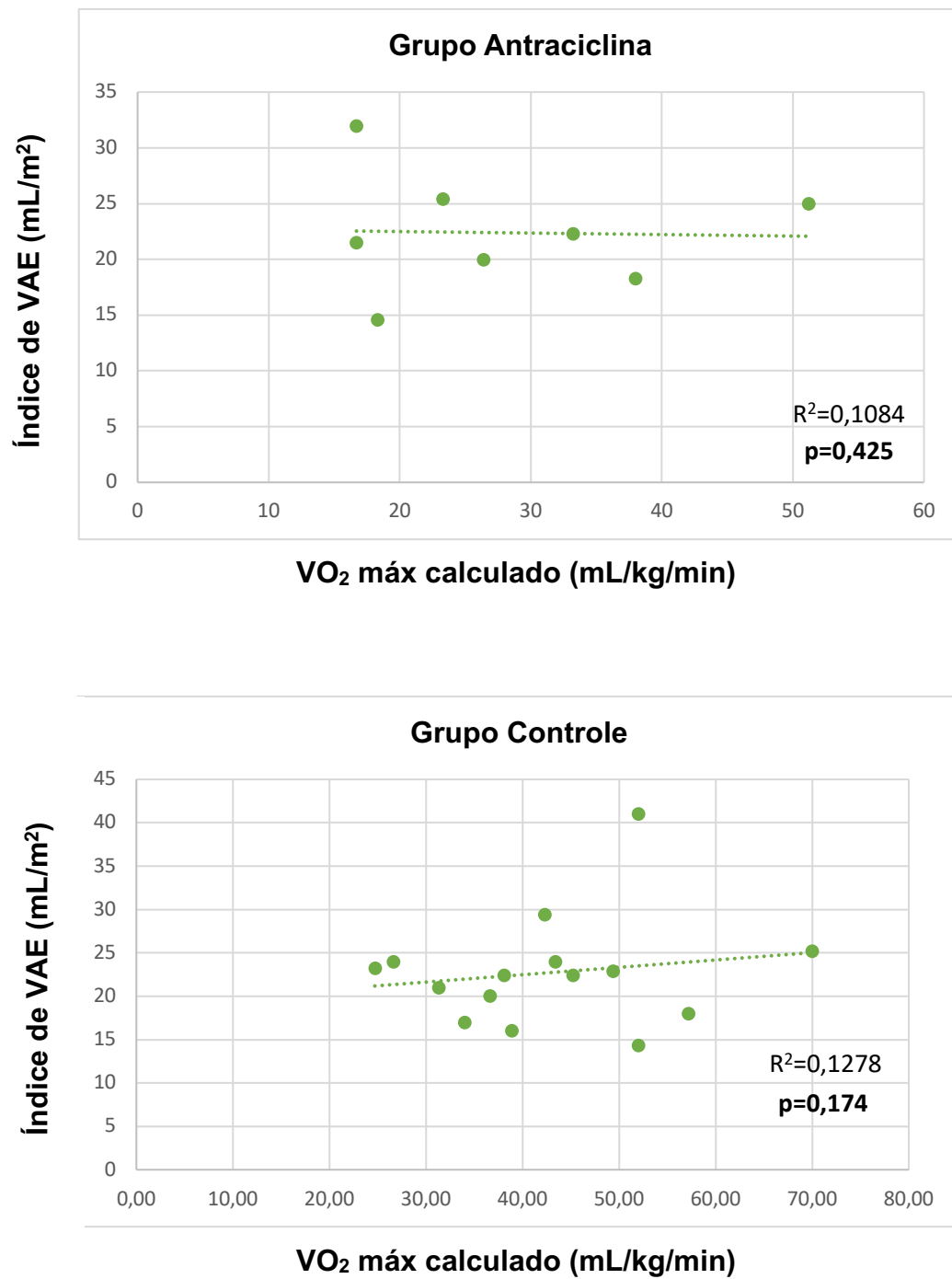


Figura 15. Diagrama de dispersão entre o índice de volume do átrio esquerdo e o VO₂ máx nos grupos antraciclina e controle.

7. DISCUSSÃO

7.1. Avaliação Clínica

No início do tratamento quimioterápico, a revisão de prontuário mostrou que os pacientes do grupo antraciclina eram assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e não apresentavam fatores de risco que poderiam torná-los mais suscetíveis à cardiotoxicidade. Após tempo médio 9,8 anos pós quimioterapia, todos os pacientes se mantiveram assintomáticos e apenas 22% desenvolveram hipertensão arterial. No grupo antraciclina, a amostra inicial⁵³ apresentou perdas, pois houve três óbitos (10,7%), cinco recidivas (17%) e dois indivíduos não quiseram participar da pesquisa, motivo pelo qual a amostra do atual estudo foi composta de 18 indivíduos e não 28 como sugeriu o cálculo amostral.

Apesar do risco cardiovascular do grupo antraciclina ser baixo, a idade média de início de tratamento quimioterápico foi de 50 anos, dose média de doxorubicina de 311 mg/m², 77% dos pacientes do sexo masculino, e todos foram submetidos à radioterapia, sendo que 11% foram tratados com radioterapia mediastinal.

Sabe-se que o uso de antracíclicos, sobretudo a doxorubicina, resulta em aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose do cardiomiócito. Isso pode levar a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e insuficiência cardíaca. A radiação torácica também pode resultar em fibrose miocárdica e doença microvascular, contribuindo para disfunção sistó-diastólica e desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

O perfil clínico do grupo controle tem características semelhantes ao grupo antraciclina, com idade e sexo pareados e baixo risco cardiovascular.

7.2. Variáveis Ecocardiográficas

As variáveis morfométricas de diâmetros diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo não apresentaram diferença entre os grupos antraciclina e controle. O mesmo ocorreu em relação a massa ventricular esquerda e espessura relativa do ventrículo esquerdo.

Embora o uso de doxorrubicina possa causar apoptose de cardiomiócitos, culminando em dilatação ventricular e fibrose, as dimensões ventriculares e massa ventricular isoladamente são inespecíficas para o diagnóstico de cardiotoxicidade, pois sofrem influência de parâmetros hemodinâmicos de pré e pós-carga, e não levam em consideração alteração de contratilidade segmentar. Ademais, dilatação ventricular significativa está associada a disfunção ventricular tardia e irreversível.

A análise da função diastólica em cardiotoxicidade é amplamente discutida na literatura. Apesar da avaliação da função diastólica fazer parte da rotina ecocardiográfica, o acompanhamento da função diastólica e o seu prognóstico na população oncológica submetida à quimioterapia com antraciclina é pouco entendido⁶⁰. Estudos recentes, incluindo metanálise^{38,61}, sugerem que os índices de avaliação de função diastólica, como e' lateral, e' septal e relação E/e' , mudam ao longo do tratamento com antraciclinas e essas mudanças podem prever disfunção sistólica. Entretanto, outros estudos com mesma relevância clínica mostram resultados conflitantes^{62,63}.

Recentemente, Upshaw et al.³⁹ apresentaram grande estudo prospectivo com 362 pacientes portadores de câncer de mama tratados com antraciclina, trastuzumabe ou associação de ambos. Em tempo máximo de seguimento de 6,5 anos, 71% dos pacientes com função diastólica normal pré-tratamento apresentaram disfunção diastólica. A disfunção diastólica foi vista por redução da relação E/A , redução da e' lateral e septal e aumento da relação E/e' . Essas alterações ocorreram precocemente à exposição à antraciclina e persistiram ao longo do seguimento. O estudo mostrou também que a piora dos parâmetros de disfunção diastólica, ao longo do tempo, tem associação modesta com disfunção sistólica, vista pela perda de FEVE, aumento do risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade clínica e piora do *strain* global longitudinal, independente da presença de disfunção diastólica pré-tratamento.

O mesmo comportamento foi relatado por Arnold et al.⁶¹ que associaram a disfunção diastólica como um indicador precoce de desenvolvimento de disfunção sistólica. Nesse estudo, a disfunção diastólica ocorreu logo após o uso de antraciclina e apresentou associação significativa entre e' lateral e e' septal baixos e relação $E/e' > 14$ com disfunção sistólica 789 dias após (cerca de 2 anos), e a maior associação foi observada em indivíduos já suscetíveis à disfunção diastólica, como idosos, obesos e portadores de fibrilação atrial.

No estudo atual, não houve alteração significativa em relação a relação E/A entre os grupos antraciclina e controle. Os valores de e' septal, e' lateral, relação E/e' e índice de volume atrial esquerdo também não diferiram estatisticamente entre os grupos antraciclina e controle.

Entretanto, quando se compara o grupo antraciclina nos diferentes momentos, a relação E/e' foi menor no M2 em relação ao M1, e redução significativa da relação E/A nos momentos M2 e M3 em relação ao momento M1, como pode ser observado na Figura 10. Esses resultados corroboram os observados na literatura de piora da função diastólica ao longo do tempo nos sobreviventes de neoplasia tratados com antraciclina.

A avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, por meio de cálculo da FEVE, é fundamental para avaliação de cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina. O método de Simpson é o mais recomendado, pois apesar dos pacientes com cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos apresentarem, em sua maioria, hipocinesia difusa, alterações da contratilidade segmentar podem estar presentes, uma vez que esses fármacos aumentam o risco de desenvolvimento de cardiopatia isquêmica⁶⁵. Considerando o fato de que a contratilidade do ventrículo esquerdo nem sempre é uniforme, alguns estudos advogam que a determinação da FEVE apenas pelo método de Teichholz é inadequada⁶⁶.

Baseado na Diretriz Europeia de Cardio-Oncologia¹⁵, o diagnóstico de cardiotoxicidade é feito quando há queda da FEVE >10% do valor pré-quimioterapia, ou FEVE <53%. Esses parâmetros são válidos durante o seguimento quimioterápico. Entretanto, sabe-se que os sobreviventes de neoplasias tratados com antraciclina podem apresentar disfunção miocárdica tardia. Noventa e oito por cento dos casos de disfunção miocárdica por antracíclicos ocorrem no primeiro ano pós-quimioterapia, com tempo médio de aparecimento de 3,5 meses. Por isso, o seguimento nos primeiros 6 meses de quimioterapia é fundamental⁶⁷.

Entretanto, não há evidência sobre o tempo exato de encerramento do acompanhamento ecocardiográfico. Nos pacientes que foram tratados com medicações cardioprotetoras e apresentavam FEVE<53%, o acompanhamento da função ventricular deve ser realizado por toda a vida, preferencialmente uma vez por ano, porém pode variar a depender da manifestação de sintomas ou piora dos

parâmetros ecocardiográficos. Nos sobreviventes de neoplasia que apresentaram piora de FEVE durante o tratamento ou após os primeiros 6 meses da quimioterapia, o seguimento ecocardiográfico deve ser anual e o seguimento deve ser finalizado se não houver piora ecocardiográfica em um ano⁶⁸.

Em se tratando de acompanhamento ecocardiográfico tardio, há poucos estudos mostrando disfunção ventricular após 10 anos de seguimento. Caram et al.⁶⁸ avaliaram a prevalência de disfunção ventricular ao ecocardiograma em pacientes com idade média de 56 anos e tempo de seguimento de 6 anos. FEVE <55% estava presente em 11,5% dos sobreviventes de neoplasia tratados com doxorrubicina. Boerman et al.⁶⁹ mostraram que FEVE <54% estava presente em 15,3% dos pacientes, e em sua maioria em decorrência do alto risco cardiovascular, independente da dose cumulativa de doxorrubicina. Recentemente, Jacobse et al.⁵ avaliaram a prevalência de cardiotoxicidade tardia em sobreviventes de neoplasia de mama, após dez anos de tratamento. Trinta e dois pacientes (10%), em uma amostra de 312 pacientes, apresentaram FEVE <54% no grupo tratado com antraciclina, comparado com 11 pacientes (4%), em uma amostra de 255 pacientes, do grupo não antraciclina. Nesse estudo, a associação de piora de FEVE foi visto nos pacientes com dose de doxorrubicina >300 mg/m². Porém, em todos esses estudos, a alteração do *strain* global longitudinal foi um marcador mais sensível de disfunção sistólica tardia.

No estudo atual, a FEVE pelo método de Simpson foi menor no grupo antraciclina em relação ao grupo controle. Entretanto, a média da FEVE no grupo antraciclina de 61,5% está dentro dos limites da normalidade, e apenas 3 pacientes (16,7%) apresentaram FEVE <53%. Quando se compara os diferentes momentos, não houve alteração estatisticamente significativa da FEVE (método de Simpson) ao longo do tempo. Assim, embora menor no grupo antraciclina, o valor da FEVE seria normal para a maioria dos indivíduos deste grupo e não suficiente para alarmar o médico sobre a possibilidade de instalação de dano cardíaco tardio que precisasse de acompanhamento ecocardiográfico a longo prazo.

O *strain* global longitudinal (SGL) é uma ferramenta muito utilizada em pacientes com risco de disfunção sistólica e monitorização de pacientes em uso de antraciclina. O SGL entrou rapidamente na prática da cardio-oncologia por ser uma

medida ecocardiográfica de fácil realização e com capacidade de predizer queda da FEVE no futuro. A redução de SGL >15% em relação ao valor basal já faz o diagnóstico de cardiotoxicidade induzida por antraciclina.

Porém, apesar das evidências de que o SGL é um marcador sensível de cardiotoxicidade subclínica, a superioridade do SGL em relação a FEVE no diagnóstico e acompanhamento de cardiotoxicidade não foi confirmado, e ainda é controverso na literatura. Isso porque o estudo SUCCOUR⁷⁰, que foi o primeiro estudo multicêntrico prospectivo de pacientes recebendo quimioterapia cardiotoxica, analisou um grupo guiado pelo SGL e outro guiado pela FEVE. Os pacientes foram acompanhados por 3 anos a partir do desfecho primário (redução da FEVE pelo método 3D). No grupo guiado pela FEVE, a definição de cardiotoxicidade foi queda >5% com sintomas ou queda >10% sem sintomas para FEVE <55%. No grupo SGL, a definição de cardiotoxicidade foi queda de SGL $\geq 12\%$ do valor basal. O resultado do estudo, que contou com 331 pacientes, não mostrou diferença entre o SGL ou FEVE na detecção de cardiotoxicidade após um ano de seguimento (grupo SGL $57 \pm 6\%$ vs. grupo FEVE $55 \pm 7\%$; $p=0,05$). Os dados do SUCCOUR enfatizam que o comprometimento do SGL nem sempre indica disfunção do VE. Além disso, em outro estudo, observou-se que em pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade, as alterações do SGL podem ser reversíveis e não estar associadas a cardiotoxicidade clinicamente significativa ou diminuição tardia da FEVE⁷¹.

O impacto das evidências acima de que o SGL pode não corroborar a perda considerável futura de FEVE ocasionou discussão na literatura sobre o impacto de sua aplicabilidade clínica, uma vez que, de forma preocupante, a definição de disfunção ventricular guiada pelo SGL resultou em maior porcentagem de pacientes com terapia de câncer suspensa ou descontinuada, em comparação aos pacientes guiados pela FEVE. Embora essas conclusões ainda não sejam definitivas na literatura, elas podem ser críticas na evolução da doença oncológica e é uma consideração importante que equilibraria quaisquer efeitos cardíacos benéficos do monitoramento mais próximo com SGL⁷².

No presente estudo, os resultados de SGL a longo prazo vão de encontro aos dados da literatura. O valor de SGL dos pacientes do grupo antraciclina foi estatisticamente menor que o grupo controle, assim como os valores de FEVE pelo método de Simpson. Houve correlação significativa entre a variação de SGL com a

FEVE pelo método de Simpson no grupo antraciclina ($p=0,0031$). Entretanto, apesar de 55,5% dos pacientes do grupo antraciclina apresentarem SGL menor que -18%, com valor médio de -16,4%, a FEVE média no grupo antraciclina foi normal, com valor médio de 61,5%.

Partindo do pressuposto de que a disfunção diastólica, assim como o SGL, podem prever a disfunção sistólica, quando se correlaciona o SGL com dados de disfunção diastólica, não houve correlação entre SGL e relação E/e' ($p=0,563$) e entre SGL e índice de volume do átrio esquerdo ($p=0,173$) no grupo antraciclina.

Quando se compara os diferentes momentos, não houve piora do SGL ao longo do tempo no grupo antraciclina ($p=0,690$). O mesmo ocorreu com a FEVE pelo método de Simpson ($p=0,150$). Esses dados mostram que a FEVE pelo método Simpson tem o mesmo comportamento que o SGL a longo prazo, tanto no grupo antraciclina, quanto no controle. Além disso, não há piora estatisticamente significativa do SGL e da FEVE ao longo do tempo.

7.3. Teste Ergométrico

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória é uma ferramenta de avaliação prognóstica de doença cardiovascular na população geral e oncológica. Sobreviventes de neoplasia de mama tratados com antraciclina têm capacidade funcional reduzida 12 meses após a quimioterapia e pode persistir por anos. Ademais, independentemente da idade, até 26% dos sobreviventes de câncer de mama tem capacidade funcional abaixo do limiar para independência funcional, definido como pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico) <18 mL/kg/m². Baixa capacidade funcional está associada a menor qualidade de vida e é forte preditor de mortalidade geral em sobreviventes de neoplasias⁷³.

Bonsignore et al.⁷³ mostraram, em coorte de mulheres com câncer de mama com alto risco cardiovascular e em uso de antraciclina, que o VO_2 pico foi 16% menor que o predito para sexo e idade, e 44% dos participantes tiveram capacidade funcional abaixo do limiar para independência funcional dentro do primeiro ano pós-tratamento. Groarke et al.⁷⁴ recentemente descreveram associação entre capacidade funcional, avaliada em período médio de 7 anos após diagnóstico neoplásico, e mortalidade em

1.632 pacientes com neoplasia de vários tipos. O risco cumulativo de mortalidade em 10 anos (mortalidade cardíaca, neoplásica e todas as causas) foi de 13%, 20% e 42% para os grupos de capacidade funcional alta, regular e baixa, respectivamente. Para cada 1 MET a menos, houve associação de aumento de 14% na mortalidade cardiovascular.

O estudo atual mostrou que pacientes sobreviventes de LNH submetidos ao uso de doxorubicina, após cerca de 9,5 anos de tratamento, apresentaram pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico) consideravelmente menor comparado ao grupo controle. Quando se avalia em METs, 87,5% dos pacientes do grupo antraciclina apresentaram valor inferior a 10, comparado a 21,1% do grupo controle, indicando que são indivíduos que, além de baixa capacidade funcional, apresentam maior risco cardiovascular e necessidade de reabilitação cardíaca.

Quando se correlaciona o VO_2 pico e o *strain* global longitudinal (SGL) no grupo antraciclina, nosso estudo foi discordante com a literatura, pois não houve correlação significativa entre eles ($p=0,151$). O mesmo comportamento ocorreu entre o VO_2 pico e a FEVE pelo método de Simpson ($p=0,989$). Yu et al.⁷⁵ estudaram mulheres com câncer de mama HER2b positivas 7 anos após uso de antraciclina e trastuzumabe. Vinte e duas mulheres (57%), em um total de trinta e oito, com histórico de cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia, apresentaram redução persistente de FEVE e SGL e VO_2 pico 25% menor em relação ao controle. Foulkes et al.⁷⁶ avaliaram 20 pacientes pediátricos sobreviventes de neoplasia tratados com antraciclina. Doze dos 20 sobreviventes (60%) apresentaram VO_2 reduzido ($70\pm 16\%$ vs. $97\pm 14\%$ do previsto para a idade e sexo). Nesse trabalho, não houve diferença nas medidas ecocardiográficas nos pacientes que tiveram VO_2 pico normal. Porém, naqueles com VO_2 pico reduzido, houve reserva cardíaca diminuída, com menor aumento do índice cardíaco durante o exercício. No nosso estudo observamos que não houve correlação entre o VO_2 e o SGL ($p=0,151$), muito provavelmente devido ao número reduzido de pacientes que realizaram o teste ergométrico no grupo antraciclina ($n=8$).

No entanto, em se tratando de análise da função diastólica, os resultados do estudo atual mostraram que houve correlação significativa entre a relação E/e' e o VO_2 calculado no grupo antraciclina ($p=0,0496$), o que não ocorreu no grupo controle ($p=0,0704$). Bonsignore et al.⁷³ mostraram que a relação $E/e' \geq 7,8$ ($9,5\pm 1,8$) identificou

melhor os indivíduos com baixa capacidade funcional. A conclusão final desse estudo foi que a idade (>50 anos), SGL ($<-18\%$) e $E/e'(\geq 7,8)$ foram as variáveis mais importantes para detectar indivíduos com baixa capacidade funcional ($AUC=0,80$; 95% , $CI: 0,74-0,86$). A presença de correlação no nosso estudo entre VO_2 calculado e relação E/e' são consistentes com os achados de literatura supracitados, pois o perfil amostral do grupo antraciclina são de pacientes considerados de alto risco para desenvolvimento de cardiotoxicidade, com idade >50 anos, que tem predisposição a diminuição no relaxamento ventricular, associado a pacientes sobreviventes de neoplasia onde a literatura é clara quanto a redução da capacidade funcional como um dos sintomas mais comuns do câncer e de seu tratamento⁷³.

Portanto, a perda de capacidade de exercício nestes indivíduos e as evidências atuais que relacionam esta característica à aumento da relação E/e' sugerem que o grupo antraciclina pode ter apresentado redução da capacidade física como efeito de disfunção miocárdica causada pelo quimioterápico.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Trata-se de um estudo unicêntrico e não randomizado. A amostra do grupo antraciclina foi pequena, sobretudo para análise de variáveis de teste ergométrico. Isso ocorreu pois o estudo foi amplamente prejudicado pela pandemia da COVID-19, uma vez que o perfil amostral dos pacientes era composto por indivíduos de muito alto risco para COVID-19. Outro fator contributivo foi que, como o seguimento se deu após um tempo médio de 9 anos, muitos pacientes do grupo antraciclina apresentaram recidiva neoplásica, óbito e limitações incapacitantes que os tornaram incapaz de andar na esteira ergométrica e os fizeram não poder ir ao hospital para realização dos exames em um contexto pós-pandemia.

Devido a limitação de recursos médico-hospitalares mundial e local durante e após a pandemia de COVID-19, não houve possibilidade de dosar marcadores de lesão miocárdica fundamentais para avaliação de cardiotoxicidade, como troponina I e NT-pro-BNP.

Outro fator limitador foi o examinador não ser cego para os grupos e não houve validação das medidas por outro pesquisador habilitado. Devido ao fato de tratamento da neoplasia ser cerca de 9 anos atrás, não obtivemos acesso a dose de radioterapia dos pacientes do grupo antraciclina.

9. CONCLUSÃO

A análise ecocardiográfica tardia de pacientes com LNH considerados de alto risco para cardiotoxicidade por doxorubicina mostra menores valores de FEVE e SGL em relação ao controle. Entretanto, os valores absolutos dessas variáveis ainda se encontram dentro da normalidade no grupo antraciclina. Observa-se correlação positiva entre SGL e FEVE pelo método de Simpson no grupo antraciclina, sem correlação com índices de função diastólica do VE.

Os valores de FEVE e SGL não diferem ao longo do tempo no grupo antraciclina. Esse comportamento não foi observado nos parâmetros de disfunção diastólica, que mostrou piora da relação E/e', piora da relação E/A, e sem alteração no índice de volume atrial esquerdo ao longo do tempo.

Em relação à ergometria, o grupo antraciclina apresenta menor capacidade funcional que não se correlaciona com a redução da FEVE e do SGL. No entanto, há correlação entre a baixa capacidade funcional e piora relação E/e'.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação e acompanhamento de cardiotoxicidade tardia de pacientes submetidos ao uso de antraciclinas representa um desafio na prática médica. Os estudos mostram maior comprometimento miocárdico no primeiro ano pós quimioterapia, sem mudanças significativas de parâmetros de função ventricular após esse período.

Entretanto, esse comportamento não é observado em pacientes considerados de alto risco para cardiotoxicidade e comorbidades cardiovasculares conhecidas, pois o dano quimioterápico, somado a outras comorbidades cardíacas, podem ter efeito cumulativo e impactar a função ventricular e a sobrevida desses pacientes.

A possibilidade de detecção precoce de cardiotoxicidade, mesmo na ausência de manifestações clínicas ou redução da FEVE, permite a adoção de medidas preventivas que retardem a evolução deste distúrbio.

A rotina de realização de ecocardiogramas seriados para detecção de cardiotoxicidade, por meio de quantificação da FEVE, parece não ser suficiente. De fato, uma estratégia de avaliação mais ampla parece ser recomendada, como objetiva este estudo.

A avaliação clínica e laboratorial, associada a outros métodos como a ecocardiografia com *speckle tracking* e o teste ergométrico, permitem detectar alterações no grupo antraciclina que podem sugerir manifestação de cardiotoxicidade subclínica.

A avaliação seriada e seguimento de número maior de pacientes em longo prazo serão úteis para se estabelecer como ocorre a evolução temporal dos parâmetros avaliados no estudo. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de investigar o efeito da reabilitação cardíaca durante e após a quimioterapia, objetivando a prevenção da cardiotoxicidade, por meio de monitorização por estes diferentes métodos. A utilização de outros métodos como ecocardiograma tridimensional, ecocardiograma de estresse, ergoespirometria e ressonância nuclear magnética devem ser consideradas numa futura investigação.

11. REFERÊNCIAS

- 1- Moslehi J. Cardiovascular toxic effects of target cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457-67.
- 2- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, 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;37:2768-801.
- 3- Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun* 2020;11:2011.
- 4- Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447–53.
- 5- Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *Eur J Heart Fail* 2020;22:338–46.
- 6- Ewer M, Ewer S. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564–75.
- 7- Binaschi M, Bigioni M. Anthracyclines: selected new developments. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2001;1:113-30.
- 8- Negishi T, Miyazaki S, Negishi K. Echocardiography and cardio-oncology. *Heart Lung Circ* 2019;28:1331-8.
- 9- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:474-502.
- 10- Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–9.
- 11- Marmelo FC, Sá CFR. Physiopathology and diagnosis of cardiotoxicity in patients submitted to chemotherapy treatment. *Oncol Rev* 2019;13:383.
- 12- Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart* 2008;94:1503–9.
- 13- Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single center study. *PLoS One* 2017;12:e0175544.
- 14- Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: A scientific statement from The American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e579-e602.
- 15- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, et al. 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;43:4229-361.
- 16- Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya T, Ait-Oudhia S. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies and early monitoring. *Mol Pharmacol* 2019;96:219-32.
- 17- Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian cardio-oncology guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol* 2020;115:1006-43.

- 18-Hengel CL, Russell PA, Gould PA, Kaye DM. Subacute anthracycline cardiotoxicity. *Heart Lung Circ* 2006;15:59–61.
- 19-Anjos Ferreira AL, Russell RM, Rocha N, Placido Ladeira MS, Favero Salvadori DM, Oliveira Nascimento MCM, et al. Effect of lycopene on doxorubicin-induced cardiotoxicity: An echocardiographic, histological and morphometrical assessment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101:16–24.
- 20-Ewer MS, Yeh ETH, eds. *Cancer and the heart*. 2nd ed. PMPH-USA; 2013.
- 21-Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–79.
- 22-Grenier M, Lipshultz S. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
- 23-Roul G, Cohen C, Lieber A. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Presse Med* 2009;38:987–94.
- 24-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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93.
- 25-Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–9.
- 26-Pourier MS, Kapusta L, van Gennip A, Bökkerink JPM, Loonen J, Bellersen L, et al. Values of high sensitive troponin T in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Clin Chim Acta* 2015;441:29–32.
- 27-Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042–9.
- 28-Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–53.
- 29-Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, Wang J, Li XQ, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016; 7:32519–31.
- 30-Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101:1874–80.
- 31-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: 1720–9.
- 32-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: 809–16.
- 33-Gioffré S, Chiesa M, Cardinale DM, Ricci V, Vavassori C, Cipolla CM, et al. Circulating microRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020;9:1418.

- 34-Beer LA, Kossenkov AV, Liu Q, Luning Prak E, Domchek S, Speicher DW, et al. Baseline immunoglobulin E levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;119:1135–44.
- 35-Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–68.
- 36-Kinova E, Goudev A. Early detection and prediction of cardiotoxicity – Biomarker and echocardiographic evaluation. In: *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*; Fiuza M, ed.; Croatia; 2012:153-84.
- 37-Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.
- 38-Nagiub M, Nixon JV, Kontos MC. Ability of nonstrain diastolic parameters to predict doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis. *Cardiol Rev* 2018;26:29–34.
- 39-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;13:198–210.
- 40-Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D’hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity - what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008;16:437-45.
- 41-D’hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:154–70.
- 42-Prestor VV, Rakovec P, Kozelj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;17:527–40.
- 43-Yoldas T, Yesil S, Karademir S, Sahin G. Evaluation of long-term cardiac side effects of anthracycline chemotherapy by conventional and non-conventional echocardiographic methods in childhood cancer survivors. *Cardiol Young* 2019;29:904-9.
- 44-Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study. *Circ J* 2012;76:2623–32.
- 45-Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447-53.
- 46-Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808–15.
- 47-Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013–32.

- 48-Prestor VV, Rakovec P, Kozelj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;17:527–40.
- 49-Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:305-15.
- 50-Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:315–22.
- 51-Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation* 2018;137:1176-91.
- 52-Antunes P, Esteves D, Nunes C, Sampaio F, Ascensão A, Vilela E, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20:433.
- 53-Fusco DR. Avaliação de cardiotoxicidade subclínica tardia em pacientes com diagnóstico prévio de linfoma não Hodgkin tratados com antraciclinas [Tese de Doutorado]. Botucatu – SP: Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp; 2015.
- 54-Barbosa MF, Fusco DR, Gaiolla RD, Werys K, Tanni SE, Fernandes RA, et al. Characterization of subclinical diastolic dysfunction by cardiac magnetic resonance feature-tracking in adult survivors of non-Hodgkin lymphoma treated with anthracyclines. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:170.
- 55-Aleman BMP, Van Den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Van 't Veer MB, Baaijens MHA, De Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878–86.
- 56-Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, Keller AM, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for quality echocardiography laboratory operations. *J Am Soc Echocardiogr* 2011 Jan;24(1):1-10.
- 57-Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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 Jan;28:1-39.
- 58-Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989;5:303-11.
- 59- Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl. 1):1-26.
- 60-Thavendiranathan P, Calvillo-Argüelles O. Breast cancer treatment and diastolic dysfunction: should we worry about relaxing in cardio-oncology? *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:211-4.
- 61-Arnold JH, Rozenbaum Z, Hochstadt A, Rosen R, Sherez C, Sivan A, et al. Diastolic function as an early marker for systolic dysfunction and all-cause mortality among cancer patients. *Echocardiography* 2021;38:540-8.
- 62-Reuvekamp EJ, Bulten BF, Nieuwenhuis AA, Meekes MR, de Haan AF, Tol J, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? Assessment with multigated radionuclide angiography (MUGA). *J Nucl Cardiol* 2016;23:824-32.

- 63-Honda K, Takeshita K, Murotani K, Mitsuma A, Hayashi H, Tsunoda N, et al. Assessment of left ventricular diastolic function during trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer* 2017;24:312-8.
- 64-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;13:198-210.
- 65-Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JS, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983;51:1167-74.
- 66-Onishi T, Fukuda Y, Miyazaki S, Yamada H, Tanaka H, Sakamoto J, et al. Guideline Committee of the Japanese Society of Echocardiography. Practical guidance for echocardiography for cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *J Echocardiogr* 2021;19:1-20.
- 67-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;131:1981-8.
- 68-Caram ME, Guo C, Leja M, Smerage J, Henry NL, Giacherio D, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:163-72.
- 69-Boerman LM, Maass SWMC, van der Meer P, Gietema JA, Maduro JH, Hummel YM, et al. Long-term outcome of cardiac function in a population-based cohort of breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Eur J Cancer* 2017;81:56-65.
- 70-Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH, SUCCOUR Investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1098-105.
- 71-Avila M, Alves M, Ayub-Ferreira S, Junior MRDBW, Cruz FDD, Brandão SMG, et al. Global longitudinal strain as a predictor of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Authorea* 2021;35:eabc340.
- 72-Moslehi JJ, Witteles RM. Global longitudinal strain in cardio-oncology. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:402-4.
- 73-Bonsignore A, Marwick TH, Adams SC, Thampinathan B, Somerset E, Amir E, et al. Clinical, echocardiographic, and biomarker associations with impaired cardiorespiratory fitness early after HER2-targeted breast cancer therapy. *JACC CardioOncol* 2021;3:678-91.
- 74-Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:315-22.
- 75-Yu AF, Flynn JR, Moskowitz CS, Scott JM, Oeffinger KC, Dang CT, et al. Long-term cardiopulmonary consequences of treatment-induced cardiotoxicity in survivors of ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Cardiol* 2020;5:309-17.
- 76-Foulkes S, Costello BT, Howden EJ, Janssens K, Dillon H, Toro C, et al. Exercise cardiovascular magnetic resonance reveals reduced cardiac reserve in pediatric cancer survivors with impaired cardiopulmonary fitness. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:64.

ANEXO 1

PROTOCOLO DE TRATAMENTO - LNH

- O estadiamento é realizado pelo Sistema de Ann Arbor
- Devemos considerar o ESTADIAMENTO do linfoma, independentemente da idade do paciente;
- O tratamento de 1ª linha atual preconiza o uso de AcMc (Rituximab).
- Os fatores prognósticos serão considerados através do Índice Prognóstico Internacional (IPI).

TRATAMENTO AO DIAGNÓSTICO (1ª linha)

1. Tratamento para Estádios Iniciais (I e II) sem fatores de risco

QT curta + RT de consolidação

- 4 ciclos de R-CHOP, repetidos a cada 21 dias, seguidos de RT de campo envolvido (3600 Gy)

2. Tratamento para Estádios Iniciais (I e II) com fatores de risco

QT “intermediária”

- 6 a 8 ciclos de R-CHOP, a cada 21 dias, seguidos de RT de campo envolvido (3600 Gy)

3. Tratamento para Estádios Avançados (III e IV)

- 8 ciclos de R-CHOP – 21
- RT de consolidação apenas para casos com doença volumosa (RT do campo *bulky*)

4. Tratamento Para Pacientes com Índice de Desempenho Ruim (Atenção Especial para a função cardíaca)

- 6 a 8 ciclos de Mini-R-CHOP

Índice Prognóstico Internacional - IPI

Fatores de prognóstico adverso	Pontuação
Idade > 60 anos	1
Índice de desempenho pela escala de ECOG ≥ 2	1
Número de locais extranodais acometidos > 1	1
DHL sérico elevado	1
Estádio III ou IV	1

Risco baixo – nenhum/apenas 1 fator de risco: resposta completa (RC) = 87% e sobrevida em 5 anos 73%

Risco intermediário-baixo – 2 fatores de risco: RC = 67% e sobrevida em 5 anos 51%

Risco intermediário-alto – 3 fatores de risco: RC = 55% e sobrevida em 5 anos 43%

Risco alto – 4 ou 5 fatores de risco: RC = 44% e sobrevida em 5 anos 26%

Índice Prognóstico Internacional ajustado pela idade – aaIPI (pacientes <60 anos)

Fatores de prognóstico adverso	Pontuação
Índice de desempenho pela escala de ECOG >1	1
DHL sérico elevado	1
Estádio III ou IV	1

Risco baixo – nenhum fator de risco: resposta completa (RC) = 87% e sobrevida em 5 anos 73%

Risco intermediário-baixo – 1 fator de risco: RC = 67% e sobrevida em 5 anos 51%

Risco intermediário-alto – 2 fatores de risco: RC = 55% e sobrevida em 5 anos 43%

Risco alto – 3 fatores de risco: RC = 44% e sobrevida em 5 anos 26%

ANEXO 2

DOSES DOS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS**R-CHOP**

- RITUXIMAB 375 mg/m² no D1 (ver especificações abaixo)
- CICLOFOSFAMIDA – 750 mg/m² – IV – em *bolus* lento – D2
- VINCRISTINA – 1,4 mg/m² (máximo = 2 mg) – IV – em *bolus* lento – D2
- DOXORRUBICINA – 50 mg/m² – diluir em 250 mL de SG 5% - IV – infundir em 2 horas – D2
- PREDNISONA – 100 mg/dia – VO – D1 a D5

Mini-R-CHOP

- RITUXIMAB 375 mg/m² no D1 (ver especificações abaixo)
- CICLOFOSFAMIDA – 500 mg/m² – IV – em *bolus* lento – D2
- VINCRISTINA – 1,4 mg/m² (máximo = 2 mg) – IV – em *bolus* lento – D2
- DOXORRUBICINA – 25 mg/m² – diluir em 250 mL de SG 5% - IV – infundir em 2 horas – D2
- PREDNISONA – 100 mg/dia – VO – D1 a D5

Especificações para administração de RITUXIMAB:

- compatível para diluição em SF 0,9% ou SG 5%, para uso endovenoso (IV);
- concentração preconizada na diluição: 1 – 4 mg/mL;
- a administração deve ser precedida do uso de acetaminofen – 750 mg (VO) + anti-histamínico IV + glicocorticoides [hidrocortisona – 250 mg (IV), ou dexametasona – 20 mg (IV)]; suprimir essa classe de droga do esquema quimioterápico no respectivo dia.

- 1ª infusão: 50 mg/h; aumentar 50 mg/h a cada 30 minutos, até a velocidade máxima de 400 mg/h;
- 2ª e demais infusões: diluir a droga em 250 mL de SF 0,9% ou SG 5%. Infundir os primeiros 50 mL em 30 minutos e o restante em 60 minutos, em BIC, se houver boa tolerância.

(7+3)

- IDARRUBICINA 12mg/m² - diluir em SF0,9% 250 mL - IV – infundir em 1 hora - D1 ao D3
- CITARABINA 100 mg/m² – diluir em SF0,9% 500 mL IV em BIC – infundir em 24 horas - D1 ao D7

CITARABINA EM ALTAS DOSES

- CITARABINA 2500 mg/m² – diluir em SF0,9% 500 mL – IV – infundir em 2 horas, 12/12 horas – D1 a D3
- Total de 6 doses

PROTOCOLO LPA 99 – LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Indução

- Idarrubicina 12 mg/m² – diluir em SF0,9% 250 mL – IV – infundir em 1 hora – D2, D4, D6 e D8
- Vesanoide 45 mg/m²/dia – VO – dividido em 2 tomadas – D1 ao D90

Consolidação I

- Idarrubicina 5 mg/m² – diluir em SF0,9% 250 mL – IV – infundir em 1 hora – D1 a D4

Consolidação II

- Mitoxantrona 10 mg/m² – diluir em SF0,9% 250 mL – IV – infundir em 1 hora – D1 ao D5

Consolidação III

- Idarrubicina 12 mg/m² – diluir em SF0,9% 250 mL – IV – infundir em 1 hora – D1

Manutenção

- Metotrexato 15 mg/m²/semana – IM – por 2 anos

- 6-mercaptopurina 50 mg/m²/dia – VO – por 2 anos

- Vesanoide 45 mg/m²/dia – VO – dividido em 2 tomadas – por 15 dias, a cada 3 meses

ANEXO 3

PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS

Nº: _____ Data: ____/____/____ Registro: _____

Nome: _____ DN: ____/____/____

Sexo: ____ Raça: caucasóide não caucasóide (____) Peso: ____ Alt.: ____ SC: ____

Tecido biopsiado: _____ Data: ____/____/____

AP- Nº: _____ Data: ____/____/____

IH: _____ Data: ____/____/____

Subtipo do LNH: _____

QC ao dx (dados positivos da história e do EF; incluir sintomas B): _____

Co-morbidades: _____

Medicamentos regulares (doses): _____

Exames cardíaco-vasculares prévios ao dx de LNH (se houver): _____

Índice de desempenho: ≤ 1 (ambulatorial) ou > 1 (não ambulatorial)

TC de tórax: _____ Data: ____/____/____

TC de abdome: _____ Data: ____/____/____

AMO/BMO: _____ Data: ____/____/____

Outros exames relevantes (com data): _____

Estadiamento: _____ A ou B (_____)

Maciço (_____) não-macioso

Nº de sítios "E" (extra-nodais): _____

Esquema proposto: R-dose: _____ C-dose: _____ H-dose: _____

O-dose: _____ P-dose: _____ (a cada _____ dias)

Nº de ciclos propostos: _____

Data início da quimioterapia: ____/____/____ Idade no início da quimioterapia: _____

Data do término da quimioterapia: ____/____/____ Idade no término da quimiotereapia: _____

Dose total de DOXORRUBICINA utilizada: _____

RADIOTERAPIA? (____/____/____) a (____/____/____) _____ Gy

OBS:

Avaliação Clínica Data ____/____/____

Queixas e exame físico: _____

Outros achados: _____

Estresse oxidativo: _____

_____ Data: ____/____/____

ECG: _____ Data: ____/____/____

ECO: _____

_____ Data: __/__/____

Teste ergométrico _____

_____ Data: __/__/____

Dose plena da DOXO? S ou N _____

Rituximab? S ou N _____ GCS-F? S ou N _____

Intercorrências na QT: _____

OBS: _____