



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

DANIÉLISO RENATO FUSCO

**AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA
TARDIA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO
DE LINFOMA NÃO HODGKIN TRATADOS COM
ANTRACICLINAS**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Meliza Goi Roscani
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Beatriz Bojikian Matsubara

**Botucatu
2015**

DANIÉLISO RENATO FUSCO

**AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA
TARDIA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE
LINFOMA NÃO HODGKIN TRATADOS COM
ANTRACICLINAS**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Meliza Goi Roscani
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Beatriz Bojikian Matsubara

Botucatu

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Fusco, Danieliso Renato.

Avaliação de cardiotoxicidade subclínica tardia em
pacientes com diagnóstico prévio de linfoma não hodgkin
tratados com antraciclinas / Danieliso Renato Fusco. -
Botucatu, 2015

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

Orientador: Meliza Goi Roscani

Coorientador: Beatriz Bojikian Matsubara

Capes: 40101002

1. Agentes antineoplásicos. 2. Quimioterapia. 3. Hodgkin,
Linfoma não. 4. Câncer - Tratamento. 5. Sistema
cardiovascular.

Palavras-chave: antraciclina; capacidade funcional;
cardiotoxicidade; linfoma não Hodgkin; strain longitudinal.

Dedico esta tese a:

Minha esposa Suzi, companheira e cúmplice em todos os momentos.

Meu filho Matheus e ao que está por vir, tradução e sentido de tudo.

Meus pais, Dorival e Neusa, pela lição de vida.

Minha tia Helena, por seu apoio.

Para toda a minha família.

À Prof.^a Dr.^a Beatriz Bojikian Matsubara, pela orientação e pelo exemplo de dedicação à pesquisa e à docência.

À Prof.^a Dr.^a Meliza Goi Roscani, pela orientação e pelos ensinamentos desde a residência médica.

Ao Dr. Rafael Dezen Gaiolla, pela disponibilidade e auxílio na avaliação dos pacientes.

Ao acadêmico Rodrigo Koji Honda, pelo auxílio na avaliação dos pacientes.

Aos colaboradores do projeto: Prof.^a Dr.^a Lucilene Silva Ruiz e Resende, Dr.^a Guareide Carelli, Prof.^a Dr.^a Lígia Niéro-Melo, Dr.^a Pollyanna Domeny Duarte, Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia dos Anjos Ferreira, pela participação na pesquisa.

Ao Prof. Dr. João Carlos Hueb e ao Prof. Dr. Katashi Okoshi, pelas contribuições no exame de qualificação.

Aos funcionários do Ambulatório de Onco-Hematologia, Laboratório de Análises Clínicas e 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.

Às bibliotecárias Meire e Rosângela, da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação da UNESP, Campus de Botucatu, pelo auxílio técnico especializado.

*“Come away, O human child!
To the waters and the wild
With a faery, hand in hand,
For the world's more full of weeping than you can understand.”*

The Stolen Child, W. B. Yeats, 1865-1939

Fundamento: a cardiotoxicidade tardia em sobreviventes de linfoma não Hodgkin (LNH) tratados com antraciclina manifesta-se por insuficiência cardíaca (IC), definida pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Estes pacientes podem apresentar tardiamente sinais sugestivos de cardiotoxicidade, ainda que não manifestem clínica de IC ou redução da FEVE. O estudo da função cardiovascular por meio da utilização de métodos diagnósticos mais sensíveis para a detecção de disfunção miocárdica precoce poderia contribuir com a prevenção e tratamento da cardiotoxicidade. **Objetivos:** avaliar sinais de cardiotoxicidade subclínica tardia em pacientes com diagnóstico prévio de LNH tratados com antraciclina por meio de exame clínico e laboratorial com biomarcadores cardíacos, ecocardiografia transtorácica bidimensional com *speckle tracking*, ultrassonografia de carótidas e teste ergométrico; relacionar os índices de função miocárdica derivados da ecocardiografia com *speckle tracking* com a capacidade de exercício estimada pelo teste ergométrico. **Metodologia:** ensaio clínico controlado não randomizado, 1:2, que incluiu sobreviventes de LNH tratados com antraciclina há mais de 1 ano, sem diagnóstico prévio de IC (grupo antraciclina) e indivíduos saudáveis (grupo controle), pareados por sexo e idade. Para todos os participantes do estudo foram avaliados: sinais e sintomas clínicos de IC, fatores de risco e escore de risco cardiovascular, uso de medicações, exames bioquímicos sanguíneos, teste com esteira ergométrica, ultrassonografia de carótidas para obtenção da espessura íntima média das carótidas comuns e ecocardiograma transtorácico com medidas tradicionais, entre elas a FEVE pelo método de Simpson, além da determinação de *strain* global longitudinal bidimensional (SGL) por *speckle tracking*. **Resultados:** o grupo antraciclina foi constituído por 28 indivíduos com idade média de 52 (44; 65) anos, 64% masculinos, com dose total acumulada de 386 (200; 400) mg/m² de doxorubicina, e 63 indivíduos no grupo controle. Os grupos não apresentaram diferenças em relação ao exame clínico, fatores de risco, escore de risco cardiovascular, uso de medicações e ou medidas de espessura das carótidas. No grupo antraciclina a desidrogenase láctica - DHL (U/L) foi maior do que no controle [484 (463; 429) vs. 429 (386; 487); p<0,001]. O ecocardiograma evidenciou menor valor da FEVE [0,65 (0,60; 0,71) vs. 0,68 (0,65; 0,71); p=0,023] e de SGL (%) [18,9 (14,5; 21,3) vs. 20,3 (17,9; 22,6); p=0,036] no grupo antraciclina do que no controle. Entretanto, considerando os valores de referência para cada método, somente a redução do SGL <19,7% permitiu discriminar o grupo antraciclina do controle (64%

vs. 40%; $p=0,04$), o que não ocorreu para FEVE $<0,55$ (7% vs. 0%; $p=0,09$). O teste ergométrico revelou menor capacidade de exercício em MET no grupo antraciclina do que no controle [6,4 (4,7; 9,1) vs. 9,0 (7,2; 10,6); $p=0,001$]. Foi observada relação significativa positiva entre SGL e MET no grupo antraciclina, $\beta=0,27$ (0,01-0,53); $p=0,044$, o que não ocorreu com a FEVE ($p=0,965$). **Conclusões:** Alterações do *strain* global longitudinal, de biomarcador cardíaco e redução da capacidade de exercício podem ser sugestivas de cardiotoxicidade subclínica tardia em pacientes com diagnóstico prévio de linfoma não Hodgkin tratados com antraciclinas, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca ou redução da FEVE $<0,55$. Observou-se relação entre *strain* global longitudinal e a capacidade de exercício estimada pelo teste ergométrico, o que não ocorreu para a FEVE.

Palavras-chave: antraciclina, quimioterapia, cardiotoxicidade, linfoma não Hodgkin, biomarcador, ecocardiograma, deformação, *strain* longitudinal, capacidade de exercício.

Background: late cardiotoxicity in non-Hodgkin lymphoma survivors (NHL) treated with anthracycline is manifested by heart failure (HF), defined by reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). These patients may show signs suggestive of late cardiotoxicity, although not express clinic HF or reduced LVEF. The study of the cardiovascular function through the use of more sensitive diagnostic methods for the early detection of myocardial dysfunction may contribute to the prevention and treatment of cardiotoxicity. **Objectives:** to evaluate late subclinical cardiotoxicity signals in patients previously diagnosed with NHL treated with anthracycline through clinical and laboratory examination with cardiac biomarkers, two-dimensional transthoracic speckle tracking echocardiography, carotid ultrasound and treadmill test; to relate the derived myocardial function indexes of speckle tracking echocardiography with exercise capacity estimated by treadmill test. **Methodology:** non-randomized controlled trial, 1: 2, which included NHL survivors treated with anthracycline for more than one year, no previous diagnosis of HF (anthracycline group) and healthy subjects (control group), matched for sex and age. For all study participants were evaluated: clinical signs and symptoms of HF, risk factors and cardiovascular risk score, use of medications, blood biochemical tests, test with treadmill, carotid ultrasound to obtain intima-media thickness of the common carotid and transthoracic echocardiography with traditional measures including LVEF using the Simpson method, and the determination of two-dimensional global longitudinal strain (GLS) by speckle tracking. **Results:** the anthracycline group consisted of 28 subjects with a mean age of 52 (44; 65) years, 64% male, with a cumulative total dose of 386 (200; 400) mg/m² of doxorubicin, and 63 subjects in the control group. The groups did not differ with respect to clinical examination, risk factors, cardiovascular risk score, use of medication and or carotid thickness measurements. In anthracycline group lactate dehydrogenase - LDH (U/L) was higher than the control [484 (463; 429) vs. 429 (386; 487); $p < 0.001$]. The echocardiogram showed lower LVEF [0.65 (0.60, 0.71) vs. 0.68 (0.65; 0.71); $p = 0.023$] and GLS (%) [18.9 (14.5; 21.3) vs. 20.3 (17.9; 22.6); $p = 0.036$] in the anthracycline group than in the control. However, considering the reference values for each method, only the reduction of GLS $< 19.7\%$ allowed discrimination anthracycline to the control group (64% vs. 40%; $p = 0.04$), which did not occur for LVEF < 0.55 (7% vs. 0%; $p = 0.09$). The treadmill test revealed lower exercise capacity (MET) in anthracycline group than in control [6.4 (4.7, 9.1) vs. 9.0 (7.2, 10.6); $p = 0.001$]. There was a positive significant

relationship between GLS and MET in the anthracycline group, $\beta=0.27$ (0.01-0.53); $p=0.044$, which did not occur with LVEF ($p=0.965$). **Conclusions:** changes in global longitudinal strain of cardiac biomarker and reduced exercise capacity may suggest late subclinical cardiotoxicity in patients with a previous diagnosis of non-Hodgkin lymphoma treated with anthracyclines, even in the absence of heart failure or reduced LVEF <0.55 . A relationship was observed between global longitudinal strain and exercise capacity estimated by the treadmill test, which did not occur for LVEF.

Keywords: anthracycline chemotherapy cardiotoxicity, non-Hodgkin lymphoma, biomarker, echocardiography, deformation, longitudinal strain, exercise capacity.

LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE GRÁFICOS.....	15
LISTA DE QUADROS	16
LISTA DE TABELAS	17
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Linfoma não Hodgkin (LNH)	19
1.2. Efeitos colaterais das antraciclina	20
1.3. Mecanismos de toxicidade cardíaca.....	22
1.4. Formas de apresentação de cardiotoxicidade.....	24
1.5. Diagnóstico de cardiotoxicidade.....	26
1.6. Cardiotoxicidade subclínica.....	27
1.7. Monitorização de cardiotoxicidade.....	28
1.8. Justificativa	31
2. HIPÓTESE	32
3. OBJETIVOS.....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1. Procedimentos éticos	34
4.2. Desenho do estudo	34
4.3. Grupos de pesquisa e critérios de admissão.....	34
4.4. Amostragem.....	35
4.5. Coleta de dados	36
4.5.1. Análise de prontuários do grupo antraciclina	36
4.5.2. Medição das Variáveis.....	36
Exame clínico	37
Exames laboratoriais	38
Ecocardiograma transtorácico de repouso.....	39
Ultrassom de carótidas	41
Avaliação ergométrica	41
4.6. Análise crítica de riscos e benefícios	42
4.7. Análise estatística	43
5. RESULTADOS	44
5.1. Caracterização do grupo antraciclina no período do tratamento	44
5.2. Avaliação das variáveis dos grupos antraciclina e controle	46
6. DISCUSSÃO	66
6.1. Caracterização do grupo antraciclina no período do tratamento	66

6.2. Avaliação das variáveis dos grupos antraciclina e controle	67
6.3. Limitações do estudo	77
7. CONCLUSÕES.....	78
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
9. REFERÊNCIAS	80
ANEXOS.....	88

AE	Átrio Esquerdo
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BPM	Batimentos por minuto
CD20	Antígeno linfocitário CD20
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CPK	Creatinofosfoquinase
CT	Colesterol total
DHL	Desidrogenase Láctica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
e'	Medida tissular para excursão do anel mitral na fase de enchimento ventricular rápido
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EIMC	Espessura íntima média de carótida
ERP	Espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo
ET-1	Endotelina do tipo 1
FC máx	Frequência cardíaca máxima
Fe³⁺	Íon Ferro
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GE	General Eletric
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HC	Hospital das Clínicas
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HVE	Hipertrofia miocárdica
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
IPi	Índice de Prognóstico Internacional
IT	Imagem tissular
IVAE	Índice de volume do átrio esquerdo
LNH	Linfoma não Hodgkin
MET	Unidade de equivalência metabólica
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
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, doxorubicina, vincristina e prednisona
RNA	Ácido ribonucleico
S'	Medida tissular para excursão do anel mitral durante a sístole
SC	Superfície corporal
SGL	Strain global longitudinal
SIV	Septo interventricular
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
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
VED	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
VES	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
VO₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
%ΔD	Variação do diâmetro ventricular

Figura 1:	Estrutura molecular da doxorubicina	18
Figura 2:	Imagens ecocardiográficas obtidas no paciente 3 do grupo antraciclina revelando manutenção de valores normais (0,66) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e redução (13,9%) de <i>strain</i> longitudinal bidimensional (B)	58
Figura 3:	Imagens ecocardiográficas obtidas no indivíduo 3A do grupo controle revelando manutenção de valores normais (0,66) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e de <i>strain</i> longitudinal bidimensional (26,3%) (B).	59

Gráfico 1:	Sítios de apresentação de LNH no grupo antraciclina	45
Gráfico 2:	Distribuição dos grupos em função do resultado de TSH (μU/mL)	49
Gráfico 3:	Distribuição dos grupos em função do resultado da desidrogenase láctica - DHL (U/L)	50
Gráfico 4:	Distribuição dos grupos em função da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e <i>strain</i> global longitudinal (%) (B)	55
Gráfico 5:	Distribuição dos grupos antraciclina e controle segundo <i>strain</i> longitudinal <19,7% (A) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <0,55 (B)	57
Gráfico 6:	Distribuição dos grupos em função da distância percorrida (km) (A), duplo produto (B), frequência cardíaca máxima (batimentos por minuto) (C), VO2 máximo (mL/kg/min.) (D) e equivalente metabólico (MET) (E)	61
Gráfico 7:	Diagrama de dispersão para unidade de equivalência metabólica estimada (MET) e <i>strain</i> global longitudinal (%) nos grupos antraciclina e controle	63
Gráfico 8:	Diagrama de dispersão para unidade de equivalência metabólica estimada (MET) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos grupos antraciclina e controle	64
Gráfico 9:	Diagrama de dispersão para fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e <i>strain</i> global longitudinal (%) nos grupos antraciclina e controle	65

Quadro 1:	Classificação da cardiotoxicidade cardíaca relacionada à quimioterapia	21
Quadro 2:	Fatores de risco para cardiotoxicidade associada às antraciclinas.	25

Tabela 1:	Características clínicas do grupo antraciclina	44
Tabela 2:	Dose total acumulada das medicações no tratamento quimioterápico dos pacientes do grupo antraciclina	46
Tabela 3:	Características clínicas dos pacientes dos grupos antraciclina e controle	47
Tabela 4:	Comparação entre os grupos em relação às variáveis bioquímicas	48
Tabela 5:	Comparação entre os grupos em relação aos biomarcadores cardíacos	50
Tabela 6:	Comparação entre os grupos em relação às medicações	51
Tabela 7:	Comparação entre os grupos em relação aos fatores de risco cardiovascular	52
Tabela 8:	Comparação entre os grupos em relação às variáveis derivadas de ecocardiograma e ultrassom de carótidas	54
Tabela 9:	Comparação entre os grupos em relação às variáveis de ergometria	60

1. INTRODUÇÃO

O tratamento oncológico nas últimas décadas tem resultado em melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes¹. De outro modo, eles têm sido acometidos de forma cada vez mais frequente por doenças cardiovasculares resultantes da exposição a fatores de risco cardiovascular ou a cardiotoxicidade dos quimioterápicos².

As antraciclina constituem um dos grupos de antineoplásicos de maior uso no tratamento oncológico³. Os seus primeiros derivados foram isolados a partir da actinobactéria *Streptomyces peucetius* na década de 1960, e desde então têm sido altamente eficazes no tratamento de neoplasias malignas³. Eles fazem parte de vários esquemas quimioterápicos rotineiramente utilizados na prática clínica onco-hematológica³. Recentemente, ao invés de serem substituídas por agentes alvo-específicos, a prática clínica tende a combiná-los com estes novos quimioterápicos para aumentar o efeito terapêutico⁴.

Os antracíclicos têm uma estrutura molecular formada por uma cadeia poliaromática ligada por uma ponte glicosídica a uma aminodeoxipentose, a daunosamina⁵. Pequenas alterações da estrutura química afetam suas propriedades de diferentes formas⁵. Dentre essas drogas, destacam-se no emprego terapêutico a doxorrubicina e seu principal derivado, a epirrubicina⁵.

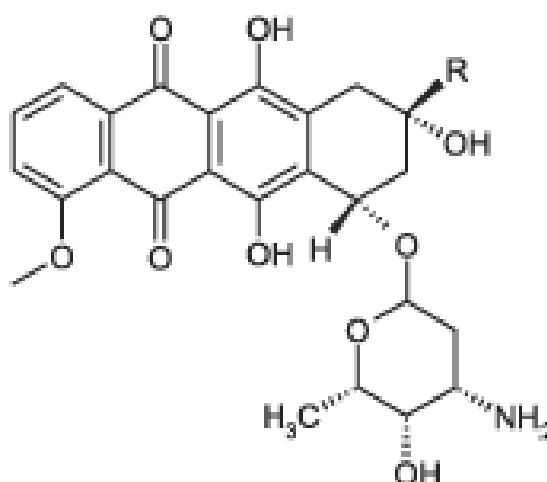


Figura 1- Estrutura molecular da doxorrubicina.

O efeito antineoplásico das antraciclinas não é totalmente elucidado, mas parece ser resultado da combinação de diferentes mecanismos⁶. Uma das ações mais conhecida é a intercalação do ácido desoxirribonucleico (DNA), com a inibição do DNA e da síntese do ácido ribonucleico (RNA)⁶. O processo consiste na estabilização de uma reação intermediária na qual as cadeias de DNA são cortadas e ligadas de forma covalente aos resíduos de tirosina da topoisomerase 2, bloqueando desta forma a liberação subsequente de DNA⁶. Outra propriedade é a reação direta com a membrana celular, alterando sua permeabilidade⁵.

1.1. Linfoma não Hodgkin (LNH)

O LNH consiste em um grupo heterogêneo de tumores do tecido linfóide com comportamentos clínicos e biológicos distintos⁷. Nas últimas décadas, tem-se observado incidência crescente desta doença, atribuída a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aumento da exposição a carcinógenos ambientais⁷. A maioria destes tumores ocorre predominantemente em homens de origem caucasiana. O maior fator de risco para o LNH é a ocorrência de anormalidades da função imune, como as decorrentes de imunossupressão iatrogênica, doenças autoimunes e até a implicação de vírus oncogênicos⁷. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) utiliza elementos de imunofenotipagem, moleculares, genéticos e clínicos para diferenciação de subtipos⁷. O mais comum destes é o linfoma difuso de grandes células B, que compreende cerca de 30% de todos LNH em adultos e são caracterizados pela expressão do marcador CD20, alvo terapêutico explorado no tratamento com anticorpos monoclonais como o rituximab⁷. O prognóstico do LNH está relacionado às características da doença, que incluem: tamanho, estadiamento, número de sítios extra nodais, tipo histológico e biologia do tumor. Em 1993, foi proposto o índice prognóstico internacional - IPI⁸ (anexo 1), dividindo os LNH em quatro grupos de risco: baixo (0), intermediário baixo (1), intermediário alto (2) e alto risco (4). Outra classificação, definida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG⁹, está relacionada ao estado de performance do paciente, variando de 0 até 5 conforme aumento da limitação para atividades. O tratamento do LNH quando se trata de doença sintomática disseminada é a utilização de ciclos de R-CHOP a cada 21 dias, que consistem nas seguintes medicações: rituximab (endovenoso, 375 mg/m² por

ciclo), ciclofosfamida (via oral, 750 mg/m² por ciclo), doxorrubicina (endovenoso, 50 mg/m² por ciclo), vincristina (endovenoso, 1,4 mg/m² por ciclo) e prednisona (500 mg/m² por ciclo)⁷.

1.2. Efeitos colaterais das antraciclinas

A administração de antraciclinas é acompanhada de uma série de possíveis efeitos adversos que estão relacionados à sua baixa seletividade de ação¹⁰. Dentre estas reações negativas está incluída a supressão medular, causando leucopenia, mucosite e distúrbios gastrointestinais¹¹. O maior fator limitante para seu uso em humanos, entretanto, consiste em distúrbios cardíacos atribuídos a sua ação, relatados a partir do final da década de 1970 como cardiotoxicidade¹⁰. Os danos cardíacos podem ser transitórios ou permanentes, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes, com risco de óbito e aumento do custo global na assistência à saúde dos mesmos^{10,12}.

Os estudos indicam uma clara relação entre dose máxima acumulada e incidência de cardiotoxicidade¹³. Enquanto os primeiros estudos apontavam a incidência de 7% de cardiotoxicidade depois de uma dose máxima acumulada de 550 mg/m², relatos mais recentes sugerem a incidência de cerca de 26% com a mesma dose¹⁴.

A cardiotoxicidade associada à antraciclina pode ser classificada como do tipo I (quadro 1) e caracteriza-se por fenômenos ultraestruturais específicos e irreversíveis com a formação de vacúolos, destruição de sarcômeros e necrose celular com a formação de fibrose e perda da função cardíaca⁵. Este efeito adverso pode se iniciar já nas primeiras doses e está relacionado à dose cumulativa, especialmente acima de 400 mg/m²⁽⁵⁾. Entre outros fatores predisponentes, destacam-se o uso de quimioterapia concomitante, radioterapia, extremos de idade, doença cardíaca pregressa e hipertensão⁵.

A cardiotoxicidade do tipo II, de outra maneira, tem melhor prognóstico por se associar à lesão geralmente reversível e transitória dos miócitos, sem desarranjo significativo da ultraestrutura celular¹⁵. É representada pelo trastuzumab, um anticorpo monoclonal específico para a proteína HER2, e pode acometer até 28% dos pacientes tratados¹⁵.

Quadro 1- Classificação da cardiotoxicidade cardíaca relacionada à quimioterapia.

TIPO I (Doxorrubicina)	TIPO II (Trastuzumab)
Morte celular Lesão no início da administração	Disfunção celular
Alterações na biópsia típicas	Sem as alterações típicas associadas às antraciclinas
Relacionado à dose cumulativa	Não relacionado à dose cumulativa
Dano permanente Mau prognóstico	Predominantemente reversível Bom prognóstico
Fatores de risco Quimioterapia concomitante Radioterapia Idade Doença cardíaca prévia Hipertensão	Fatores de risco Uso de antraciclina Idade Doença cardíaca prévia Obesidade (IMC >25 kg/m ²)

Fonte: Adaptado de Ewer and Yeh⁵, 2013

Outras drogas quimioterápicas também resultam no risco de alterações cardíacas por diversos mecanismos: 1- mitoxantrona, derivada da antraquinona, pode induzir miocardite e arritmia cardíaca; 2- agentes antimetabólitos, como a capecitabina ou a citarabina, podem induzir isquemia, pericardite, insuficiência cardíaca (IC) e choque cardiogênico; 3- fluoropiridinas, como o 5-fluoracil, podem se manifestar causando isquemia miocárdica; 4- moléculas antimicrotúbulos, como o paclitaxel ou alcaloides de vinca, podem causar bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular, hipotensão, IC e isquemia; 5- ciclofosfamida, ifosfamida e a mitomicina podem induzir IC devido a ativação neuro-humoral sem necrose de cardiomiócitos; 6- agentes biológicos, como anticorpos monoclonais, interleucinas e interferons, podem causar hipotensão, hipertensão, arritmias, IC, angioedema e disfunção ventricular¹⁶.

Além da quimioterapia, a radioterapia é utilizada com frequência no tratamento dos pacientes oncológicos. De modo semelhante, este tipo de tratamento está associado a doença cardiovascular manifesta como fibrose miocárdica e doença valvar, mais frequentemente envolvendo as valvas cardíacas

esquerdas, e dano celular endotelial, manifestando-se como aterosclerose¹⁷. Estes pacientes, sobretudo se irradiados até os 40 anos, têm risco aumentado de morte de causa cardiovascular¹⁷. A radioterapia mediastinal, especificamente, está implicada no aumento de até 3 vezes no risco de morte por infarto do miocárdio¹⁷.

1.3. Mecanismos de toxicidade cardíaca

A ação cardiotóxica das antraciclinas pode ser distinta dos seus efeitos terapêuticos. Uma das hipóteses é que a cardiotoxicidade da doxorubicina ocorre devido ao estresse oxidativo provocado pela liberação de espécies reativas do oxigênio¹⁵. O mecanismo tem início com a redução de um elétron do grupo quinona da estrutura do antraceno, resultando no radical semiquinona, que reage com a molécula de oxigênio formando radicais superóxido¹⁵. A semiquinona, então, transforma-se novamente em quinina e participa em outra reação cíclica. Deste modo, ocorre a formação de grande quantidade de radicais superóxido que dão origem a espécies reativas de oxigênio e nitrogênio¹⁵. A semiquinona também contribui com a liberação de ferro livre da ferritina e da aconitase. O aumento dos estoques intracelulares de ferro, por sua vez, leva a produção de radicais hidroxil, contribuindo para o estresse oxidativo⁵. Este fenômeno desencadeia alterações do metabolismo do ferro, desregulação no metabolismo do cálcio e disfunção mitocondrial¹⁵. Isto se dá porque os complexos Ferro(Fe^{3+})-doxorubicina têm acentuada afinidade pela membrana mitocondrial rica em cardiolipina e, desta forma, causa peroxidação lipídica mediada pelo radical oxigênio e aumento da permeabilidade da membrana, permitindo o acúmulo de cálcio livre intracelular que leva a disfunção diastólica e acometimento do metabolismo de ácidos graxos essenciais⁵. Como resultado do efeito tóxico, pode ser observada lesão do retículo sarcoplasmático, modificação estrutural e funcional das miofibrilas, perda da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício, apoptose e perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e de células endoteliais coronarianas¹⁵.

Alguns mecanismos de lesão, decorrentes da ação indireta de radicais livres, incluem a ativação de receptores *toll like* (TLR-2) com consequente liberação de citocinas inflamatórias indutoras de apoptose e disfunção cardíaca, bem como liberação de peptídeos vasoativos que resultam em edema miocárdico¹⁸. Outras formas de lesão estão relacionadas à toxicidade miocárdica direta por metabólitos

das antraciclinas, desregulação do óxido nítrico e elevação dos níveis de endotelina (ET-1) antraciclina-induzido¹⁸. Apesar disto, resultados obtidos em modelos experimentais sugerem que o mecanismo de lesão mediada por estresse oxidativo ocorre apenas precocemente durante o uso de antraciclinas¹⁹.

Mais recentemente, a cardiotoxicidade tem sido relacionada a um alvo celular da doxorubicina, a molécula de topoisomerase 2⁽⁵⁾. Este efeito ocorre quando a doxorubicina se liga ao DNA e a topoisomerase 2 para formar um complexo que bloqueia a replicação do DNA, resultando na quebra da dupla hélice e morte celular⁵. A forma α da topoisomerase se expressa mais nas células proliferativas, que seriam os alvos preferenciais da doxorubicina⁵. Contudo, a forma β se expressa nos tecidos quiescentes como o miocárdio, suscetível desta forma ao efeito do quimioterápico⁵.

Alguns estudos em modelos animais promoveram a deleção da expressão da forma β nos cardiomiócitos para demonstrar resistência à morte celular induzida por doxorubicina, associando esta forma com toxicidade cardíaca⁵. Também nestes modelos, foi averiguado que a produção de espécies reativas de oxigênio e a morte celular foi menor⁵. Nestes casos, a avaliação ecocardiográfica após tratamento quimioterápico não revelou comprometimento da função sistólica, ao contrário dos espécimes nativos⁵.

Para investigar se a formação de espécies reativas de oxigênio era dependente da forma β , demonstrou-se que nos cardiomiócitos submetidos a deleção da forma β havia o comprometimento da transcrição de genes relacionados à biogênese mitocondrial e fosforilação oxidativa quando submetidos ao tratamento com doxorubicina⁵. Para tanto, observou-se que nestas células havia uma regulação negativa de coativadores do receptor gamma ativado por proliferadores de peroxissoma (PPARs), que são críticos para a transcrição destes genes⁵. Uma explicação é que danos no DNA promoveram a deficiência de telômeros relacionados à ativação da proteína p53 que suprimiram a transcrição destes PPARs⁵.

1.4. Formas de apresentação de cardiotoxicidade

Os efeitos cardíacos das antraciclina podem ser categorizados em duas formas de apresentação: precoce e tardia²⁰.

Manifestações cardíacas precoces são observadas até o primeiro ano da infusão da droga e constituem um insulto que aumenta o risco do desenvolvimento de cardiomiopatia⁵. O principal mecanismo envolve distúrbios eletrofisiológicos^{18,21} e caracteriza-se por alterações súbitas da repolarização ventricular, intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, além de síndromes coronarianas agudas^{18,21}. A frequência destes eventos pode ser reduzida com modificações no regime da infusão, incluindo a diluição e o prolongamento do tempo de administração. Não determina, na maioria das vezes, a interrupção do tratamento^{18,21}.

A cardiotoxicidade tardia ocorre após o primeiro ano da utilização da antraciclina. Consiste em fenômeno dose dependente e cumulativo, associado à progressiva disfunção miocárdica^{18,21}. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a IC congestiva ou até a morte de causa cardiovascular^{21,20}.

Um aspecto atual relevante na população de pacientes tratados com antraciclina é o aumento do tempo de sobrevida após o tratamento da neoplasia. Consequentemente, a toxicidade tardia relacionada à terapia tem sido motivo de grande preocupação, principalmente pela elevada morbimortalidade associada.

Nesse contexto, o uso frequente de antraciclina na prática onco-hematológica e os efeitos deletérios sobre o coração podem ocorrer em prazo e gravidade variáveis após o término do regime quimioterápico, o que têm motivado o emprego de medidas profiláticas como limitações nas doses dessa classe de drogas, modificações nos esquemas de infusão para redução do nível do pico sérico da droga durante sua administração, desenvolvimento de análogos antracíclicos lipossomais menos cardiotóxicos e uso concomitante de cardioprotetores, como o dexrazoxana¹².

Outros fatores que determinam o tipo e grau de cardiotoxicidade, bem como o momento de sua instalação, estão relacionados à coexistência de outras condições de risco que também predis põem a lesões cardíacas²⁰ (quadro 2). Sabe-se que extremos de idade, sexo feminino, doença coronariana, hipertensão,

síndrome de Down, crescimento somático esperado após o tratamento, irradiação mediastinal concomitante, uso de antraciclina, cardiotoxicidade manifesta no primeiro ano após o tratamento e tempo de seguimento após o término da quimioterapia são fatores que aumentam o risco de cardiotoxicidade crônica ou tardia^{20,22,23}.

Quadro 2- Fatores de risco para cardiotoxicidade associada às antraciclinas.

Fatores de risco	Risco aumentado
Idade	Extremos de idade
Sexo	Feminino
Modo de administração	Injeção rápida
Dose cumulativa	Doxorrubicina > 400 mg/m ²
Irradiação mediastinal	Irradiação precoce ou concomitante
Doenças cardiovasculares prévias	Hipertensão arterial, doença coronariana

Fonte: Adaptado de Kallil Filho R, Hajjar LA, Bacal F et al.¹⁵, 2011

1.5. Diagnóstico de cardiotoxicidade

O conceito de cardiotoxicidade pode ser entendido de forma ampla como o efeito de toxinas que afetam o coração²⁴. Entretanto, a manifestação mais valorizada e temida é o desenvolvimento de IC congestiva, na maioria das vezes irreversível²⁴. Esta entidade se manifesta com sinais clínicos que incluem edema pulmonar, dispneia ao esforço, redução da tolerância ao esforço, ritmo de galope e taquicardia²⁴. A radiografia de tórax pode revelar cardiomegalia, edema pulmonar e ou derrame pleural²⁴.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) medida pelo ecocardiograma transtorácico tem sido utilizada ao longo dos últimos anos como critério diagnóstico de cardiotoxicidade²⁴. Assim, de modo geral, a presença de redução da FEVE <0,45 acompanhada de sintomas clínicos, na ausência de outra causa de cardiomiopatia, permite caracterizar a disfunção cardíaca relacionada a antraciclina²⁴.

De outra forma, a realização de ecocardiograma seriado possibilita acompanhar reduções da FEVE em um mesmo paciente¹⁵. Assim, o Instituto Nacional de Saúde norte-americano utiliza a FEVE para classificar a cardiotoxicidade em três graus¹⁵:

- grau I- redução assintomática da FEVE entre 0,1 e 0,2;
- grau II- redução da FEVE maior que 0,2 ou abaixo de 0,5;
- grau III- IC sintomática.

Um ou outro modelo é proposto pelo comitê de revisão que supervisiona os estudos clínicos com trastuzumab, que define cardiotoxicidade em termos de redução da FEVE global, mais significativa no septo interventricular, e presença de sintomas ou sinais associados à IC, da seguinte forma¹⁶:

- redução da FEVE basal de até 0,05 para menor que 0,55 com sinais ou sintomas de IC;
- redução da FEVE basal igual ou maior que 0,1 para menor que 0,55 sem o acompanhamento de sinais ou sintomas de IC

1.6. Cardiotoxicidade subclínica

Os efeitos adversos das antraciclinas limitaram seu uso para as doses máximas empíricas aceitáveis, acima das quais o risco de cardiotoxicidade torna seu uso proibitivo¹⁰. É descrito, entretanto, que pode ocorrer cardiotoxicidade subclínica mesmo na utilização de doses abaixo daquelas consideradas máximas, levando ao comprometimento progressivo da função cardíaca, de padrão evolutivo imprevisível^{10,25}.

A cardiotoxicidade subclínica ocorre na ausência de sintomas clínicos relacionados à IC mas na presença de anormalidades de função cardíaca para índices de cardiomiopatia em pacientes tratados com antraciclinas²⁶.

Embora não se tenha consenso, vários critérios de disfunção ventricular esquerda tem sido descritos. Um dos critérios propõe o diagnóstico considerando a variação do diâmetro ventricular do ventrículo esquerdo menor que 25% (sem outra cardiomiopatia como valvopatia ou infarto do miocárdio). Um critério alternativo é descrito pela presença de pelo menos duas das seguintes alterações: redução da variação do diâmetro ventricular para valores <28%; redução da FEVE para valores <0,5; presença de discinesia, acinesia ou outra alteração contrátil segmentar^{26,24}. Nesta situação, também devem ser descartadas outras causas de cardiomiopatia^{26,24}.

Estes critérios de avaliação de disfunção ventricular, todavia, são limitados por utilizarem somente métodos tradicionais de avaliação ecocardiográfica, que eventualmente podem ser menos sensíveis para detectar anormalidades cardíacas do que outros métodos disponíveis, como novas técnicas de ecocardiografia²⁶.

1.7. Monitorização de cardiotoxicidade

A biópsia endomiocárdica constitui teste definitivo para detecção de cardiotoxicidade, mas por se tratar de um método invasivo não é utilizado de rotina⁵. Assim, diversos protocolos têm sido propostos para a monitorização da cardiopatia em pacientes tratados com antraciclinas. Além do exame clínico e ecocardiograma transtorácico, têm sido utilizados outros métodos para avaliação cardiovascular destes pacientes^{21,27}.

Exame clínico

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca são importantes no exame clínico de rotina dos pacientes submetidos a quimioterapia¹⁵. Todavia, é possível que estas manifestações não sejam tão específicas, podendo ser confundidas com alterações relacionadas a fatores agravantes relacionados à própria neoplasia¹⁵.

Ecocardiograma transtorácico de repouso e com estresse

A ecocardiografia consiste no método padrão para avaliação e monitoramento da cardiotoxicidade por ser um método relativamente barato e disponível na grande maioria dos laboratórios³¹. Permite avaliar tanto a morfologia quanto a função cardíaca. O seguimento habitual dos pacientes consiste na realização de um exame prévio ao primeiro ciclo de quimioterapia, após a metade da dose total cumulativa e depois de cada ciclo subsequente, com avaliação anual após o término do tratamento¹⁵. Assim, o principal parâmetro avaliado por meio deste exame é a FEVE³¹. A forma mais recomendada para a mensuração da FEVE consiste no método biplano modificado dos discos (método de Simpson)³¹. Entretanto, esta técnica tem importantes limitações. Uma das principais é que as medidas estão sujeitas a variabilidade, que pode ser maior do que os próprios limites usados para diagnóstico de cardiotoxicidade³². Além disto, a redução da FEVE é geralmente um fenômeno tardio³².

A realização de ecocardiograma com estresse físico ou dobutamina tem sido proposta como um método mais sensível para detectar alterações subclínicas.

Entretanto, o significado clínico dos achados relacionados a detecção de alterações ainda é incerto^{33,34}.

Biomarcadores cardíacos

Nos últimos anos, nota-se um crescente interesse em pesquisar biomarcadores cardíacos séricos, substâncias que teriam valor diagnóstico e prognóstico para cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos. Entre estas substâncias, destacam-se as troponinas, o peptídeo natriurético tipo B e a proteína C reativa. As troponinas séricas estão associadas à morte celular devido à administração da droga e ao risco de toxicidade tardia^{5,28}. A elevação do BNP pode ocorrer em consequência da exposição a antraciclinas, denunciando alterações hemodinâmicas relacionadas a retenção hídrica e dilatação de câmaras cardíacas^{5,29}. A elevação da PCR tem sido relatada em pacientes tratados com antraciclina, embora não tenha predito redução da FEVE³⁰.

Novos parâmetros ecocardiográficos

Além da FEVE, outros parâmetros ecocardiográficos têm sido propostos como marcadores de cardiotoxicidade. A presença de alterações da função diastólica, como a redução da velocidade máxima do enchimento ventricular rápido (pico da onda E) e a diminuição da relação entre o pico de velocidade do enchimento rápido e tardio (E/A) foram relacionados à cardiotoxicidade^{31,35}.

Recentemente, uma nova técnica ecocardiográfica derivada do Doppler utiliza a velocidade de imagem do miocárdio para obtenção de medidas como a deformação (*strain*). Este parâmetro tem se relacionado diretamente com a função miocárdica e possui excelente resolução temporal e espacial. As imagens de deformação também têm se mostrado mais sensíveis que as avaliações tradicionais da função do miocárdio como a FEVE, representando uma promissora ferramenta para avaliação dos pacientes submetidos a quimioterapia³¹.

A avaliação de *strain* miocárdico permite quantificar de forma mais objetiva a função miocárdica regional do que a aferição da FEVE^{36,37,38}. O termo *strain* é uma forma simplificada para descrever o alongamento, encurtamento e espessamento das fibras miocárdicas^{36,37,38}. Para *strain* linear, o grau de deformação

pode ser expresso como a razão entre a mudança do comprimento dividida pelo comprimento original, expresso por convenção com valores negativos e variação %^{36,37,38}. Na realidade, a parede do miocárdio é tridimensional e a deformação pode ocorrer em três planos distintos, sendo mais comuns as seguintes análises: longitudinal, radial, circunferencial e rotacional^{36,37,38}.

O método mais atual para obtenção de *strain* bidimensional consiste em uma técnica de pós-processamento de imagem conhecida como *speckle tracking*. Trata-se de um algoritmo computadorizado que utiliza a rotina de imagens da escala de cinza. Assim, determinadas regiões da parede do miocárdio são alocadas em blocos de pixels que assumem características específicas nesta escala, permitindo que nos quadros subsequentes elas possam ser rastreadas e analisadas. Esta mudança de localização quadro a quadro representa o movimento do tecido e determina os dados espaciais e temporais que são utilizados para a construção dos vetores de velocidade³⁸.

Teste ergométrico

A utilização do teste ergométrico para avaliação objetiva da capacidade de exercício e avaliação de sintomas como dispneia e fadiga consolidou-se como uma alternativa de grande eficácia para acompanhamento de cardiomiopatias³⁹. Assim, é de grande interesse a possibilidade do emprego da ergometria como ferramenta de avaliação de cardiotoxicidade em pacientes tratados com quimioterápicos. Tem sido observado que sobreviventes de doença hematológica na adolescência apresentam, a longo prazo, redução da tolerância ao exercício sem que ocorra diferença em relação a outros parâmetros de função sistólica, como FEVE, avaliada pelo ecocardiograma⁴⁰.

Ultrassonografia de carótidas

Além da avaliação da função cardíaca e da capacidade de exercício, sabe-se que os pacientes submetidos à quimioterapia têm risco aumentado de doença aterosclerótica assintomática⁴¹. Os grupos de maior risco são aqueles que receberam radioterapia concomitante, especialmente de cabeça e pescoço⁴². A ultrassonografia com a mensuração da espessura íntima média da carótida (EIMC) tem-se tornado um método eficaz para detectar doença aterosclerótica assintomática e, eventualmente, orientar o tratamento⁴³.

1.8. Justificativa

As antraciclinas exercem um papel fundamental no tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin. Apesar disto, um dos efeitos adversos mais graves destes medicamentos é a ocorrência de cardiotoxicidade tardia, com o desenvolvimento de IC caracterizada por disfunção miocárdica progressiva irreversível e, eventualmente, fatal. O método de avaliação mais adotado para determinação de cardiotoxicidade, baseada na FEVE, apresenta várias limitações, sendo o diagnóstico tardio a principal delas. A monitorização mais adequada destes pacientes deveria incluir, além do exame clínico, formas mais sensíveis para detecção de alterações subclínicas da função cardiovascular¹⁵. A identificação de indivíduos com alterações cardíacas mais sutis que a redução da FEVE poderia, desta forma, permitir a adoção de medidas profiláticas que reduziriam o risco de IC no futuro.

2. HIPÓTESE

Pacientes em remissão da doença hematológica e sem uso de antraciclinas há mais de um ano podem apresentar sinais sugestivos de cardiotoxicidade, ainda que na ausência de manifestação clínica ou sinais tradicionais de disfunção ventricular, como a redução da FEVE.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Avaliar sinais de cardiotoxicidade subclínica tardia em pacientes com diagnóstico prévio de LNH tratados com antraciclina por meio de exame clínico e laboratorial com biomarcadores cardíacos, ecocardiografia transtorácica bidimensional com *speckle tracking*, ultrassonografia de carótidas e teste ergométrico.

Objetivo secundário:

- Relacionar os índices de função miocárdica derivados da ecocardiografia com *speckle tracking* com a capacidade de exercício estimada pelo teste ergométrico.

4. METODOLOGIA

4.1. Procedimentos éticos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (protocolo CEP: 3726-2010) em 08 de novembro de 2010 (anexo 3). Os pacientes e voluntários foram incluídos no estudo após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), mostrado no anexo 4A e 4B

4.2. Desenho do estudo

Ensaio clínico controlado não randomizado, 1:2, pareado por sexo e idade, realizado em um único centro.

4.3. Grupos de pesquisa e critérios de admissão

Grupo antraciclina:

Constituído a partir de uma população de 40 pacientes sobreviventes diagnosticados com LNH no período entre 2004 e 2009 atendidos na Enfermaria de Hematologia ou no Setor de Quimioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC – FMB – UNESP), que mantinham acompanhamento ambulatorial de rotina, submetidos a tratamento prévio com regime quimioterápico contendo antraciclinas com dose igual ou maior a 100 mg/m², de acordo com protocolos de rotina utilizados no serviço (anexos 1 e 2: protocolo de tratamento e doses) e com remissão da doença hematológica após o término do tratamento quimioterápico há pelo menos 1 ano. Os pacientes foram recrutados pela equipe da pesquisa entre os anos de 2011 e 2013 durante consulta ambulatorial de rotina, de forma consecutiva.

Os critérios de exclusão para o grupo antraciclina foram:

- IC congestiva;
- FEVE definida pelo método de Simpson⁴⁴ <0,5;
- outra cardiomiopatia específica;
- infarto agudo do miocárdio prévio;
- qualquer valvopatia moderada a importante;
- janela ultrassonográfica inadequada;
- incapacidade de andar na esteira ergométrica;

Grupo controle:

Solicitou-se que cada paciente indicasse ao menos 2 indivíduos conhecidos que aparentavam ter boa saúde, do mesmo sexo, moradores da mesma cidade, que não apresentavam vínculo familiar com eles ou entre si, com idades próximas a do paciente (± 2 anos). Em seguida, estes indivíduos foram convidados por telefone para participar do estudo pela equipe da pesquisa.

Os critérios de exclusão para o grupo controle foram:

- diagnóstico prévio ou atual de neoplasias;
- quimioterapia e ou radioterapia atual ou pregressa;
- FEVE definida pelo método de Simpson⁴⁴ <0,5%;
- outra cardiomiopatia específica;
- infarto agudo do miocárdio prévio;
- qualquer valvopatia moderada/importante;
- IC congestiva;
- janela ultrassonográfica inadequada;
- incapacidade de andar sobre esteira ergométrica;

4.4. Amostragem

Supondo amostragem aleatória simples, distribuição do desfecho normal, erros tipo I e II de 0,05 e 0,10, respectivamente, e desvio padrão de 2,2 no grupo antraciclina, conforme resultados de uma pesquisa⁴⁵ que avaliou *strain* miocárdico envolvendo cardiotoxicidade, seriam necessários no mínimo 28 sujeitos em cada grupo para detecção de uma diferença mínima de 2% entre eles, considerando uma adição de 10% para exclusões e necessidade de correção por confundidores.

4.5. Coleta de dados

4.5.1. Análise de prontuários do grupo antraciclina

Os prontuários dos pacientes foram analisados para preenchimento de ficha de dados padronizada (anexo 5) que continha informações clínicas e laboratoriais do diagnóstico e do tratamento oncológico a que os pacientes foram submetidos. Os dados coletados foram: sexo (masculino/feminino), tempo de término da quimioterapia (anos), raça (caucasoide/não caucasoide), peso (kg), altura (cm), superfície corpórea (m^2), tecido biopsiado, diagnóstico imuno-histoquímico, subtipo, queixas, presença de sintomas B, tipo de sintoma B, medicamentos, comorbidades, FEVE ao ecocardiograma transtorácico no início do tratamento, eletrocardiograma (ritmo sinusal/outro ritmo), índice de prognóstico internacional (IPI)⁴⁶, estado de performance (*Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG⁹), DHL plasmático (U/L), infiltração de medula óssea, estadiamento, macicez, número de sítios acometidos, número de ciclos de quimioterapia, uso de rituximab, dose total de rituximab (mg/m^2), dose total de ciclofosfamida (mg/m^2), dose total de doxorubicina (mg/m^2), dose total de vincristina (mg/m^2), dose total de prednisona (mg/m^2) data de início da quimioterapia, idade no início da quimioterapia (anos), data de término da quimioterapia, idade no término da quimioterapia (anos), transplante de medula óssea, observações da quimioterapia, local e dose (cGy) da radioterapia, radioterapia de mediastino, data de início da radioterapia, data de término da radioterapia, observações da radioterapia.

4.5.2. Medição das Variáveis

Todos os indivíduos de ambos os grupos foram submetidos a um protocolo de avaliação para coleta de dados nas dependências do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), que consistia no exame clínico cardiológico, coleta de sangue para exames laboratoriais, ecocardiograma transtorácico, ultrassom de carótidas e realização teste ergométrico (anexo 3).

Os indivíduos foram entrevistados pela equipe da pesquisa, momento em que era explicado o propósito do convite, intenção da pesquisa, riscos relacionados

e aplicado o TCLE. A avaliação dos pacientes e dos respectivos voluntários relacionados foi agendada para uma mesma data, na medida de suas disponibilidades.

Os sujeitos que concordaram em participar do estudo foram submetidos, então, ao exame clínico, seguida de coleta de sangue para exames laboratoriais. Depois, foram submetidos aos exames de ecocardiograma, ultrassom de carótidas e, finalmente, teste ergométrico.

Exame clínico

O exame clínico cardiológico foi realizado por um único médico cardiologista habilitado, por meio de entrevista clínica e exame físico, para coleta dos seguintes dados:

- idade (anos)
- sexo (masculino/feminino)
- sintomas: presença de queixa de dispneia ao esforço, ortopneia, dispneia paroxística noturna;
- antecedentes pessoais: presença de história de hipertensão, tabagismo, dislipidemia e diabetes;
- uso de medicações: história de uso atual de antidiabéticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), bloqueadores do cálcio, betabloqueadores, diuréticos, ácido acetil salicílico (AAS) e ou estatinas.

No exame físico geral, os seguintes dados foram obtidos:

- peso em quilogramas (kg), com utilização de balança mecânica antropométrica da marca Welmy[®], devidamente calibrada;
- altura de pé em metros (m), utilizando-se a mesma balança;
- índice de massa corporal (IMC), em kg/m^2 , calculado por: $\text{peso (kg)}/\text{altura} \times \text{altura (m)}$

- pressão arterial sistólica (PAS) em milímetros de mercúrio (mmHg) e diastólica (PAD) em mmHg, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide da marca Takaoka®;
- frequência cardíaca de repouso (batimentos por minuto – bpm).

No exame físico especial, para avaliação do aparelho cardiorrespiratório, investigou-se congestão através dos seguintes dados:

- presença de creptações pulmonares;
- presença de turgência jugular em decúbito de 45°;
- presença de edema de membros inferiores;

A estimativa do risco cardiovascular global foi feita pelo escore de risco de Framingham, conforme estabelecido pela V Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia^{47,48}.

Exames laboratoriais

Os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para realização de exames laboratoriais hematológicos por meio de técnicas e métodos certificados no laboratório do HC - FMB- UNESP.

Exames laboratoriais para fatores de risco cardiovascular:

- creatinina (mg/dL);
- hormônio estimulante da tireoide (TSH) (μ U/mL);
- colesterol total (CT) (mg/dL);
- lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (mg/dL);
- hemoglobina glicada (HbA1c) (mg/dL);
- hemoglobina (Hb) (g/dL);
- ácido úrico (mg/dL);

Exames laboratoriais para biomarcadores cardíacos:

- troponina I (ng/dL);
- proteína C reativa (PCR) (mg/dL);
- creatinofosfoquinase (CPK) (U/L);
- desidrogenase láctica (DHL) (U/L);

Ecocardiograma transtorácico de repouso

Os exames de ecocardiograma foram realizados por um mesmo examinador habilitado, utilizando o equipamento VIVID S6, fabricado pela General Electric (GE®), dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens bidimensionais. As análises de deformação foram realizadas no mesmo momento por meio do software EchoPAC BT 12®. Para o exame de ecocardiograma, os sujeitos foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi realizada para monitorização do ritmo cardíaco.

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Consenso Canadense Para Análise De Fluxos^{24,25,49}.

Variáveis morfométricas:

- diâmetro máximo do átrio esquerdo (mm): AE;
- diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (mm): VED e VES, respectivamente;
- espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PP, respectivamente;
- espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ERP), dada por: $(SIV+PP)/VED$;
- massa do ventrículo esquerdo, (MVE, g), determinada pela fórmula de Deveroux⁵⁰, calculada por: $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + VED)^3 - (VED)^3]\}$
- índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE, g/m²)= MVE/SC, onde SC é superfície corporal, calculada através do método de Dubois, resultado da equação: $0,007184 \times \text{peso}^{0,425} \text{ (kg)} \times \text{altura}^{0,725} \text{ (cm)}$

Variáveis de função sistólica:

- fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), obtida por meio do método de Simpson⁴⁴ biplano;
- variação do diâmetro ventricular ($\%\Delta D$), dada por: $(VED - VES) / VED$

Variáveis de função diastólica:

- volume do átrio esquerdo (VAE, mL), obtido pela média de dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- índice de volume do átrio esquerdo (IVAE, mL/m²), da equação: VAE/SC;
- velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha de base.

Variáveis de imagem tissular (IT):

- pico de *strain* (deformação) sistólica global longitudinal (SGL) bidimensional (*strain*, %), por meio de software de *speckle tracking*;
- velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (*e'*, cm/s) e durante a contração atrial (*a'*, cm/s), obtida pela média do registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média septal e lateral;
- relação *E/e'*;
- velocidade máxima de excursão do anel mitral durante a sístole (*S'*, cm/s), obtida pela média do registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média septal e lateral;

Para referência ao valor de *strain* foi desconsiderado o valor negativo (-) na anotação, análise e interpretação dos dados. Desta forma, todas as referências às variações de *strain*, especificamente aumento ou redução, são feitas em valores absolutos, para evitar confusão, conforme recomendações recentes da Sociedade Americana de Cardiologia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular⁴⁹. Para os índices definidores de função miocárdica, foram considerados a FEVE e o

SGL. Para definição de parâmetros, foram considerados normais os valores de $\geq 0,55$ para a FEVE e $\geq 19,7\%$ para o SGL, conforme recomendações das entidades já citada⁴⁹.

Ultrassom de carótidas

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um mesmo examinador habilitado, utilizando-se o equipamento VIVID S6 (GE[®]) dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os indivíduos estudados foram posicionados em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida estudada. O espessamento íntima média foi obtido pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média, utilizando-se software desenvolvido pela GE[®]. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns esquerda e direita, em um segmento de 10 mm, no terço distal do vaso, precedendo o bulbo carotídeo em 5 mm e realizadas durante o pico da onda R do eletrocardiograma. Foi considerada a média entre duas medidas. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁶ e do “Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus”²⁷.

As medidas obtidas foram:

- espessura íntima média da carótida (EIMC) comum direita (mm)
- espessura íntima média da carótida (EIMC) comum esquerda (mm)
- média da espessura íntima média (EIMC) das carótidas comuns (mm)

Avaliação ergométrica

Os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao teste ergométrico máximo padrão, executado por um único examinador habilitado, utilizando esteira rolante Inbramed[®] e sistema Micromed Ergo PC 13[®] com 12 derivações clássicas e CM5. Foi utilizado o protocolo de Bruce⁵¹, sendo a prova interrompida no limite da capacidade física referido pelo indivíduo ou na presença de sintomas indicativos de interrupção do exame. 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 Ergométrico³⁹.

Os dados coletados foram os seguintes:

- distância percorrida, em quilômetros (km);
- tempo de exercício, em minutos (min.);
- frequência cardíaca máxima (FC máx.), em bpm;
- duplo produto = pressão arterial sistólica máxima (PAS), em mmHg x frequência cardíaca máxima (bpm)

Para estimativa da capacidade de exercício, foram definidas medidas derivadas^{39,52} como:

- estimativa do consumo máximo de oxigênio, VO_2 máximo (VO_2 máx.) em mL/kg/min:
 - para homens, dado por: $(2,9 \times \text{tempo de exercício em minutos}) + 8,33$
 - para mulheres, dado por: $(2,74 \times \text{tempo de exercício em minutos}) + 8,03$
- unidade de equivalência metabólica (MET) dada pela equação: $VO_2 \text{ máx.} / 3,5$

4.6. Análise crítica de riscos e benefícios

Os indivíduos foram submetidos a avaliações consideradas não invasivas do sistema cardiovascular, resultando em baixo risco para intercorrências durante a realização dos testes para medição das variáveis. Os indivíduos que apresentaram alterações nos parâmetros avaliados, com necessidade de intervenção ou seguimento, foram encaminhados para acompanhamento médico.

4.7. Análise estatística

Os dados obtidos da análise de prontuário do grupo antraciclina foram utilizados para caracterização deste grupo. Os dados obtidos da medição das variáveis foram submetidos a análises exploratórias considerando-se toda a casuística, que foi estratificada quanto ao grupo (antraciclina ou controle). Também foi aplicado um modelo de regressão para analisar a associação entre as variáveis de função miocárdica e capacidade de exercício, medida em MET.

As variáveis obtidas pelo exame clínico, antecedentes pessoais, medicamentos utilizados e exames laboratoriais relacionados ao risco cardiovascular foram consideradas como potenciais confundidoras. Os resultados dos exames de biomarcadores, ultrassonográficos e ergométrico foram considerados como variáveis de desfecho. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções e as variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e respectivos intervalos interquartílicos.

O poder de teste foi estimado acima de 0,75 para todos os desfechos supondo erro tipo I de 0,05, distribuição normal, fração amostral 0,4 e ausência de confundidores. Foi realizada comparação entre os grupos em relação aos potenciais confundidores e em relação aos desfechos pelos testes de Mann-Whitney, Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. A análise foi realizada com o software SPSS® versão 15.0.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização do grupo antraciclina no período do tratamento

O grupo antraciclina foi constituído por 28 pacientes, sem perdas. Para definição do perfil clínico destes pacientes durante o tratamento do LNH, foi realizada análise dos dados de prontuário, resumidos na tabela 1.

A análise destes dados mostrou que a idade dos pacientes foi de 48,0 (39,7; 58,5) anos no início do tratamento. A maioria dos indivíduos foi da raça caucasóide (92%). O período entre o término do tratamento quimioterápico até o protocolo de avaliação aplicado na pesquisa foi de 4,0 (1,6; 5,9) anos.

Tabela 1- Características clínicas do grupo antraciclina.

Variável	Grupo antraciclina (n=28)
Raça caucasóide	26 (92%)
Sexo masculino	18 (64%)
Idade no início do tratamento (anos)	48,0 (39,7; 58,5)
Fim do tratamento quimioterápico (anos)	4,0 (1,6; 5,9)
ECOG ⁽¹⁾ ≤1	22 (78,5%)
IPI ⁽²⁾	
0	13 (46%)
1	15 (54%)
DHL (mg/dL)	449 (382; 540)
FEVE ⁽³⁾ ϕ	0,77 (0,72; 0,80)

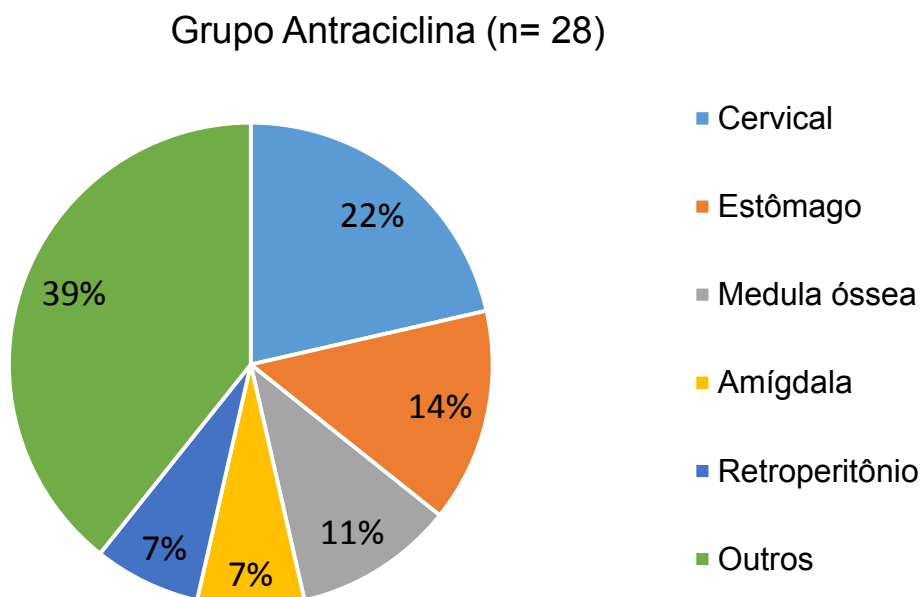
Variáveis categóricas apresentadas com proporções. Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) Estado de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group*; (2) índice de prognóstico internacional; (3) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ϕ média de 71% dos pacientes.

Na época do diagnóstico, nenhum dos pacientes apresentou queixa de dispneia ao esforço, ortopneia ou dispneia paroxística noturna. O emagrecimento foi o sintoma mais prevalente e ocorreu em 10 pacientes (35%). Apenas 1 paciente apresentou edema de membros inferiores, atribuído à compressão venosa por acometimento de retroperitônio. A descrição dos demais parâmetros clínicos do

diagnóstico até o final do tratamento quimioterápico não mostrou sinais de congestão pulmonar como creptações pulmonares, edema de membros inferiores ou turgência jugular em decúbito de 45°.

Em relação à neoplasia, o tipo de achado histopatológico mais comum foi o de LNH difuso de grandes células B (85%). Entre outros diagnósticos, foram identificados: doença linfoproliferativa de baixo grau, linfoma de zona marginal e linfoma inclassificável. Os sítios mais comuns de apresentação da neoplasia, demonstrados na figura 2, foram: cervical (6), estômago (4), medula óssea (3), amígdala (2), retroperitônio (2), entre outros. O estado de performance ECOG ≤ 1 ocorreu em 22 pacientes (78%). Os pacientes apresentavam IPI 0 [13 pacientes (46%)] ou 1 [15 pacientes (54%)]. De todo o grupo, 7 pacientes (25%) apresentaram infiltração medular no momento do diagnóstico.

Gráfico 1- Sítios de apresentação de LNH no grupo antraciclina.



Em relação à avaliação laboratorial, o valor da DHL (U/L) à época do diagnóstico da neoplasia foi de 449 (382; 540). A avaliação da FEVE por diferentes

métodos foi realizada em 71% dos pacientes, com mediana de 0,77 (0,72; 080). O eletrocardiograma não mostrava ritmo sinusal em apenas 1 paciente (3%).

A tabela 2 mostra a dose total acumulada das medicações no tratamento dos pacientes. A dose total de ciclofosfamida foi de 5504 (3000; 6000) mg/m², doxorubicina de 386 (200; 400) mg/m², vincristina de 7 (5; 10) mg/m² e prednisona de 2152 (1569; 2400) mg/m².

Tabela 2- Dose total acumulada das medicações no tratamento quimioterápico dos pacientes do grupo antraciclina.

Dose total acumulada	Grupo antraciclina (n= 28)
Ciclofosfamida (mg/m ²)	5504 (3000; 6000)
Doxorrubicina (mg/m ²)	386 (200; 400)
Vincristina (mg/m ²)	7 (5; 10)
Prednisona (mg/m ²)	2152 (1569; 2400)

Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos.

A radioterapia foi realizada em 12 pacientes (42,8%), sendo 6 deles (21%) no mediastino com dose de 4000 (3600; 4000) cGy e outros 4 (14%) na região cervical, com dose de 3800 (3600; 4480) cGy. De todo o grupo, 5 pacientes (17%) não responderam ou apresentaram recidiva da doença, sendo submetidos a esquemas quimioterápicos alternativos que não continham antraciclina, entre os quais: ifosfamida, mesna, etoposide e ou citarabina.

5.2. Avaliação das variáveis dos grupos antraciclina e controle

Além do grupo antraciclina, já definido, foi definido um grupo controle. Dos voluntários convidados, 2 foram excluídos: um por incapacidade do indivíduo de andar sobre a esteira ergométrica e outro devido à janela ecocardiográfica inadequada. Desta maneira, foram incluídos 63 indivíduos neste grupo para comparações.

Características clínicas

Na tabela 3 são apresentadas as variáveis clínicas dos grupos antraciclina e controle. Devido ao pareamento, os dois grupos apresentaram distribuição semelhante em relação a idade (anos) [52 (44; 65) vs. 53 (46; 66); $p=0,870$] e sexo, com maior prevalência do sexo masculino em ambos (64,3% vs. 62%; $p=0,828$).

Não houve diferença entre os grupos em relação aos achados da avaliação cardiológica como: dispneia ao esforço (5 indivíduos no grupo antraciclina vs. 3 no grupo controle; $p=0,106$), crepitações pulmonares (3 indivíduos no grupo antraciclina vs. 2 no grupo controle; $p=0,167$), turgência jugular (1 indivíduo no grupo antraciclina vs. 2 no grupo controle; $p=1,000$), edema de membros inferiores (4 indivíduos no grupo antraciclina vs. 6 no grupo controle; $p=0,494$). Também não foram encontradas diferenças quanto às variáveis: frequência cardíaca de repouso (bpm) [(72 (67; 79) vs. 74 (67; 84); $p=0,547$], PAS (mmHg) [130 (120; 140) vs. 120 (120; 140); $p=0,495$], PAD e IMC (kg/m^2) [25,3 (22,0; 31,5 vs. 27,2 (25,3; 29,0); $p=0,251$].

Tabela 3- Características clínicas dos pacientes do grupo antraciclina e controle.

Característica	Grupo		p
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	
Idade (anos)	52 (44; 65)	53 (46; 66)	0,870 ⁽²⁾
Sexo masculino	18 (64,3%)	39 (62,0%)	0,828 ⁽¹⁾
Dispneia	5 (17,8%)	3 (4,7%)	0,106 ⁽³⁾
Creptações pulmonares	3 (10,7%)	2 (3,1%)	0,167 ⁽³⁾
Turgência jugular	1 (3,5%)	2 (3,1%)	1,000 ⁽³⁾
Edema	4 (14,2%)	6 (9,5%)	0,494 ⁽³⁾
FC ⁽⁴⁾ (bpm)	72 (67; 79)	74 (67; 84)	0,547 ⁽²⁾
PAS ⁽⁵⁾ (mmHg)	130 (120; 140)	120 (120; 140)	0,495 ⁽²⁾
PAD ⁽⁶⁾ (mmHg)	80 (70; 80)	80 (80; 80)	0,321 ⁽²⁾
IMC ⁽⁷⁾ (kg/m^2)	25,3 (22,0; 31,5)	27,2 (25,3; 29,0)	0,251 ⁽²⁾

Variáveis categóricas apresentadas como proporções. Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) Qui-quadrado; (2) Mann-Whitney; (3) teste exato de Fisher; (4) frequência cardíaca de repouso (batimentos por minuto); (5) pressão arterial sistólica; (6) pressão arterial diastólica; (7) índice de massa corporal.

Exames laboratoriais séricos

A distribuição dos indivíduos quanto aos resultados dos exames laboratoriais séricos é apresentada na tabela 4. Em relação a estes exames, não houve diferença significativa nos níveis plasmáticos de creatinina (mg/dL) [0,9 (0,8; 1,0) vs. 0,9 (0,8; 1,0); $p=0,818$], CT (mg/dL) [207 (176; 247) vs. 208 (186; 230) mg/dL; $p=0,870$], HDL-c (mg/dL) [53 (43; 61) vs. 47 (42; 59); $p=0,228$], HbA1c (g/dL) [5,8 (5,8; 6,0) vs. 5,6 (5,4; 6); $p=0,564$] e ácido úrico (mg/dL) [4,9 ((3,52; 5,97) vs. 5,30 (4,2; 6,70); $p=0,101$]. Houve uma tendência à redução da Hb (g/dL) no grupo antraciclina [14,4 (13,1; 15,0) vs. 14,9 (14,1; 15,8); $p=0,057$]. Finalmente, o valor de TSH (μ U/mL) foi maior no grupo antraciclina do que no grupo controle [2,27 (1,67; 3,64) vs. 1,90 (1,42; 2,43) mg/dL; $p=0,038$].

Tabela 4 – Comparação entre os grupos em relação às variáveis bioquímicas.

Característica	Grupo		
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	p ⁽¹⁾
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	0,818
TSH ⁽²⁾ (μ U/mL)	2,27 (1,67; 3,64)	1,90 (1,42; 2,43)	0,038
Colesterol total (mg/dL)	207 (176; 247)	208 (186; 230)	0,870
HDL-Colesterol ⁽³⁾ (mg/dL)	53 (43; 61)	47 (42; 59)	0,228
HbA1c ⁽⁴⁾ (mg/dL)	5,8 (5,3; 6,0)	5,6 (5,4; 6,0)	0,564
Hemoglobina (g/dL)	14,4 (13,1; 15,0)	14,9 (14,1; 15,8)	0,057
Ácido úrico (mg/dl)	4,90 (3,52; 5,97)	5,30 (4,20; 6,70)	0,101

Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) Mann-Whitney; (2) hormônio estimulante da tireóide; (3) porção de lipoproteína de alta densidade do colesterol; (4) hemoglobina glicada.

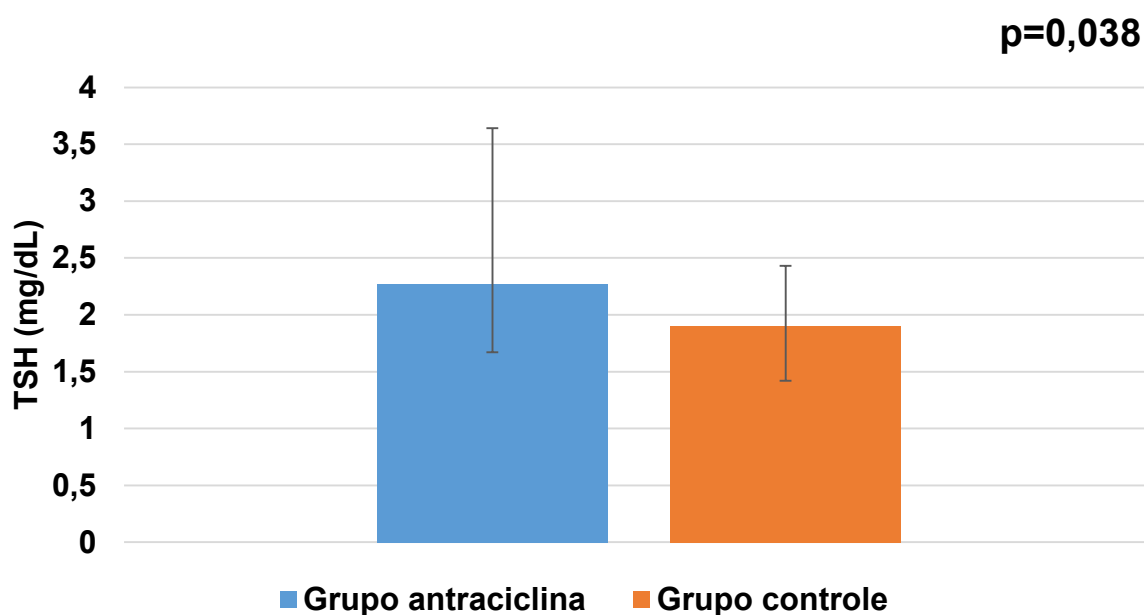


Gráfico 2- Distribuição dos grupos em função do resultado de TSH (μ U/mL).

Exames de biomarcadores cardíacos

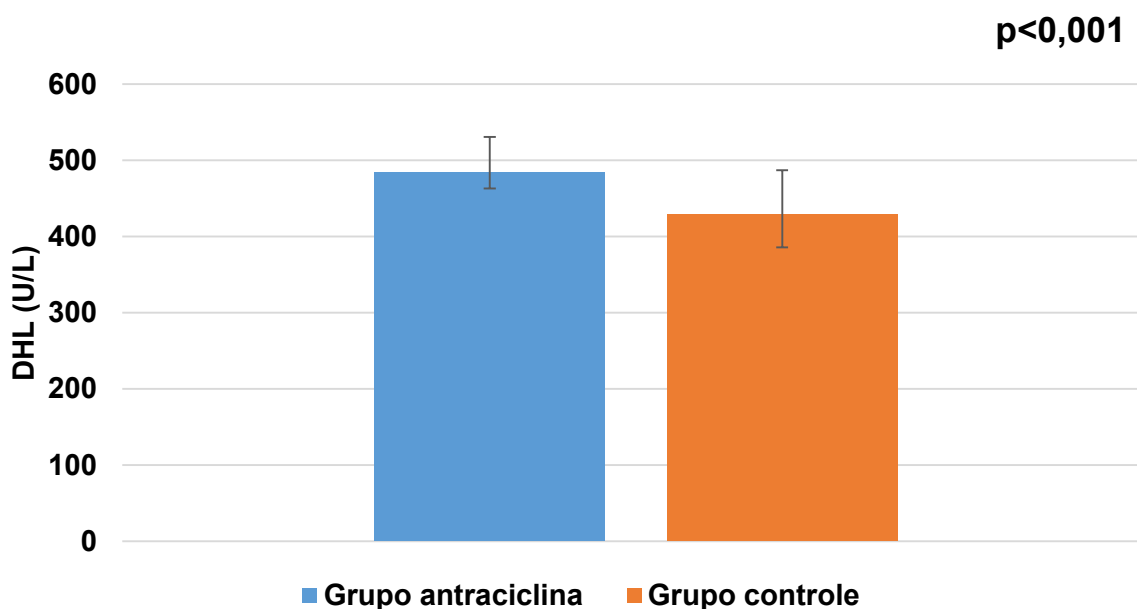
Na tabela 5 foi disposto o resumo descritivo dos biomarcadores cardíacos. Os valores de PCR (mg/dL) [0,7 (0,5; 0,80) vs. 0,5 (0,5; 0,9); $p=0,365$] e CPK (U/L) [119 (91; 140) vs. 94 (67; 140); $p=0,147$] não exibiram diferenças significativas entre os grupos. Houve uma tendência ao aumento da troponina acima de 0,01 ng/dL no grupo antraciclina (7,1% vs. 0%; $p=0,092$). O grupo antraciclina apresentou maior valor de DHL (U/L) do que o grupo controle [484 (463; 531) vs. 429 (386; 487); $p<0,001$].

Tabela 5 – Comparação entre os grupos em relação aos biomarcadores cardíacos.

Característica	Grupo		p
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	
Troponina > 0,01 (ng/dL)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	0,092 ⁽¹⁾
PCR ⁽²⁾ (mg/dL)	0,7 (0,5; 0,8)	0,5 (0,5; 0,9)	0,365 ⁽³⁾
CPK ⁽⁴⁾ (U/L)	119 (91; 140)	94 (67; 140)	0,147 ⁽³⁾
DHL ⁽⁴⁾ (U/L)	484 (463; 531)	429 (386; 487)	<0,001 ⁽⁵⁾

Variáveis categóricas apresentadas como proporções. Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) teste exato de Fisher; (2) proteína C reativa; (3) Mann-Whitney; (4) creatinofosfoquinase; (5) desidrogenase láctica

Gráfico 3- Distribuição dos grupos em função do resultado da desidrogenase



lática - DHL (U/L).

Medicações utilizadas

A distribuição do uso de medicações foi disposta na tabela 6. O uso de drogas como antidiabéticos (3,6% vs. 8%; $p=0,662$), IECA e ou BRA (10,7% vs. 19%; $p=0,323$), bloqueadores do cálcio (3,6% vs. 3,2%; $p=1,000$), betabloqueadores (10,7% vs. 4,8%; $p=0,346$), diuréticos (10,7% vs. 14,3%; $p=0,749$), AAS (10,7% vs. 4,8%; $p=0,367$) e estatinas (10,7% vs. 9,5%) não foi diferente entre os grupos.

Tabela 6 – Comparação entre os grupos em relação às medicações.

Característica	Grupo		p
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	
Antidiabéticos	1 (3,6%)	5 (8,0%)	0,662 ⁽¹⁾
IECA/BRA ⁽²⁾	3 (10,7%)	12 (19,0%)	0,323 ⁽¹⁾
Bloqueadores do cálcio	1 (3,6%)	2 (3,2%)	1,000 ⁽¹⁾
Betabloqueadores	3 (10,7%)	3 (4,8%)	0,367 ⁽¹⁾
Diuréticos	3 (10,7%)	9 (14,3%)	0,749 ⁽¹⁾
AAS ⁽³⁾	3 (10,7%)	3 (4,8%)	0,367 ⁽¹⁾
Estatinas	3 (10,7%)	6 (9,5%)	1,000 ⁽¹⁾

Variáveis categóricas apresentadas como proporções. (1) teste exato de Fisher; (2) inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina II; (3) ácido acetil salicílico.

Fatores de risco cardiovascular e escore de Framingham

A avaliação da presença de fatores de risco cardiovascular mostrou resultados semelhantes nos dois grupos, conforme mostra a tabela 7. A ocorrência de diabetes (3,6% vs. 6,3%; $p=1,000$), tabagismo (17,9% vs. 4,8%; $p=0,101$), hipertensão (17,9% vs. 33,3%; $p=0,131$) e dislipidemia (17,9% vs. 12,7%; $p=0,516$) não mostrou desequilíbrio entre os grupos controle e antraciclina.

O escore de risco de Framingham (%), para evento cardiovascular em 10 anos, foi obtido para todos os indivíduos. Do mesmo modo, não houve discrepâncias entre os grupos [10,9 (3,8; 17,7) vs. 7 (2,5; 19,0); $p=0,465$].

Tabela 7- Comparação entre os grupos em relação aos fatores de risco cardiovascular.

Característica	Grupo		p
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	
Diabetes	1 (3,6%)	4 (6,3%)	1,000 ⁽¹⁾
Tabagismo	5 (17,9%)	3 (4,8%)	0,101 ⁽¹⁾
Hipertensão	5 (17,9%)	21 (33,3%)	0,131 ⁽²⁾
Dislipidemia	5 (17,9%)	8 (12,7%)	0,516 ⁽²⁾
Escore de Framingham (%)	10,9 (3,8; 17,7)	6,9 (2,5; 19,0)	0,465 ⁽³⁾

Variáveis categóricas apresentadas como proporções. Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) teste exato de Fisher; (2) Qui-quadrado; (3) Mann-Whitney.

Ecocardiograma e ultrassom de carótidas

Os desfechos ultrassonográficos dos dois grupos são resumidos na tabela 8. Para os parâmetros morfométricos relacionados à avaliação do ventrículo esquerdo, entre os quais o VED (mm) [49 (44; 53) vs. 47 (44; 51); $p=0,131$], a ERP [0,39 (0,35; 0,41) vs. 0,40 (0,36; 0,46); $p=0,131$ e o IMVE (g/m^2) [89,2 (75,7; 119,4) vs. 91,5 (73,7; 100,1); $p=0,460$], não ocorreram diferenças entre os grupos. A medida do VES (mm) apresentou tendência a ser maior no grupo antraciclina [30 (25; 33) vs. 28 (25; 30); $p=0,053$].

Os valores relacionados à função diastólica como TDE (ms) [206 (174; 260) vs. 212 (168; 278); $p=0,624$], pico da onda e' (cm/s) [8,8 (7,1; 11,8) vs. 9,0 (7,0; 11,0); $p=0,896$], relação E/e' [7,1 (6,1; 9,0) vs. 7,0 (5,8; 8,5); $p=0,465$] e IVAE (mL/m^2) [23,6 (19,4; 29,5) vs. 21,1 (19,7; 26,2); $p=0,174$], não expressaram diferenças entre os dois grupos.

As variáveis que medem a função sistólica do ventrículo esquerdo, como o pico da onda S' (cm/s) [7,8 (7,0; 9,0) vs. 8,0 (7,0; 9,5); $p=0,399$] e a variação do diâmetro ventricular do ventrículo esquerdo [0,39 (0,35; 0,45) vs. 0,42 (0,36; 0,46), $p=0,161$], não foram diferentes entre os grupos. Outras medidas, entretanto, mostraram desigualdades. A FEVE, calculada pelo método de Simpson, foi menor no grupo antraciclina do que no controle [0,65(0,60; 0,71) vs. 0,68 (0,65; 0,71); $p=0,023$]. O valor de *strain* (%) para o ventrículo esquerdo também foi menor no grupo antraciclina do que no controle [18,9 (14,5; 21,3) vs. 20,3 (17,9; 22,6); $p=0,036$].

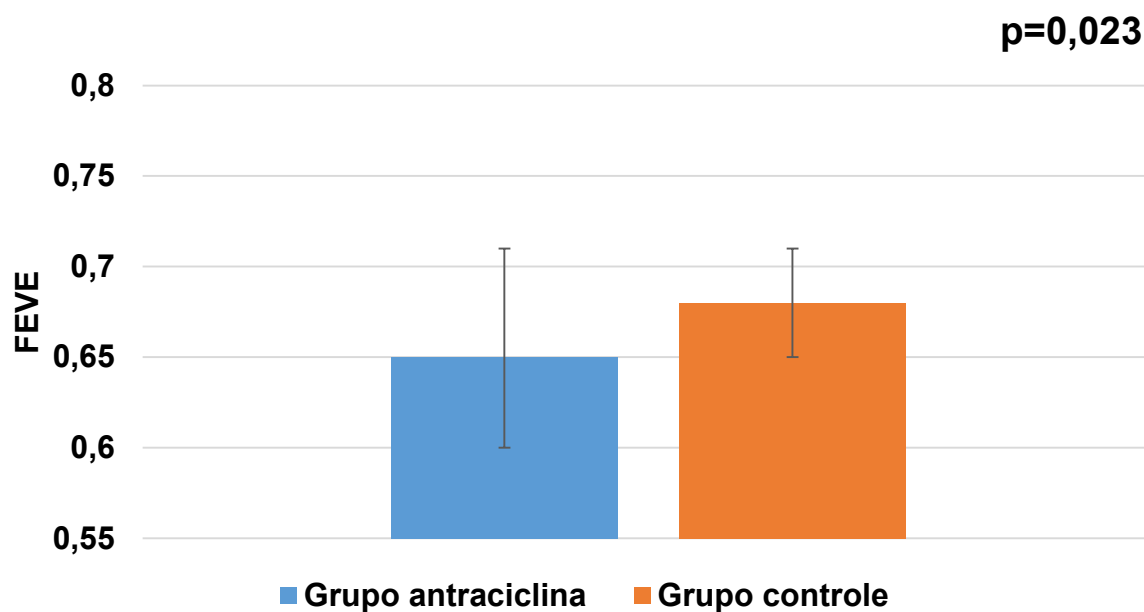
Na avaliação por meio de ultrassom de carótidas, também representada na tabela 8, não houve disparidade entre os grupos na medida da EIMC das artérias carótidas comuns (mm) [(0,7 (0,6; 0,9) vs. 0,7(0,6; 0,9); $p=0,649$].

Tabela 8 – Comparação entre os grupos em relação às variáveis derivadas de ecocardiograma e ultrassom de carótidas.

Característica	Grupo		p ⁽¹⁾
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	
Dimensão do VE ⁽²⁾			
Final da diástole (mm)	49 (44; 53)	47 (44; 51)	0,131
Final da sístole (mm)	30 (25; 33)	28 (25; 30)	0,053
Espessura relativa do VE ⁽²⁾	0,39 (0,35; 0,41)	0,40 (0,38; 0,43)	0,131
Índice de massa do VE ⁽²⁾ (g/m ²)	89,2 (75,7; 119,4)	91,5 (73,7; 100,1)	0,460
Índice de VAE ⁽³⁾ (mL/m ²)	23,6 (19,4; 29,5)	21,1 (19,7; 26,2)	0,174
TDE (ms) ⁽⁴⁾	206 (174; 260)	212 (168 ; 278)	0,624
Doppler tissular			
S' (cm/s) ⁽⁵⁾	7,8 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,5)	0,399
e' (cm/s) ⁽⁶⁾	8,8 (7,1; 11,8)	9,0 (7,0; 11,0)	0,896
Relação E/e' ⁽⁷⁾	7,1 (6,1; 9,0)	7,0 (5,8; 8,5)	0,465
%ΔD do VE ⁽⁸⁾	0,39 (0,35; 0,45)	0,42 (0,36; 0,46)	0,161
FEVE (Simpson) ⁽⁹⁾ (%)	0,65 (0,60; 0,71)	0,68 (0,65; 0,71)	0,023
Strain global longitudinal (%)	18,9 (14,5; 21,3)	20,3 (17,9; 22,6)	0,036
EIMC ⁽¹⁰⁾ (mm)	0,7 (0,6; 0,9)	0,7 (0,6; 0,9)	0,649

Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) Mann-Whitney; (2) ventrículo esquerdo; (3) volume do átrio esquerdo (4) tempo de desaceleração da onda E; (5) pico da onda S' média; (6) pico da onda e' média; (7) relação entre pico onda E/e' média; (8) variação do diâmetro ventricular do ventrículo esquerdo; (9) fração de ejeção do ventrículo esquerdo determinada pelo método de Simpson; (10) média espessura íntima média das carótidas comuns.

A



B

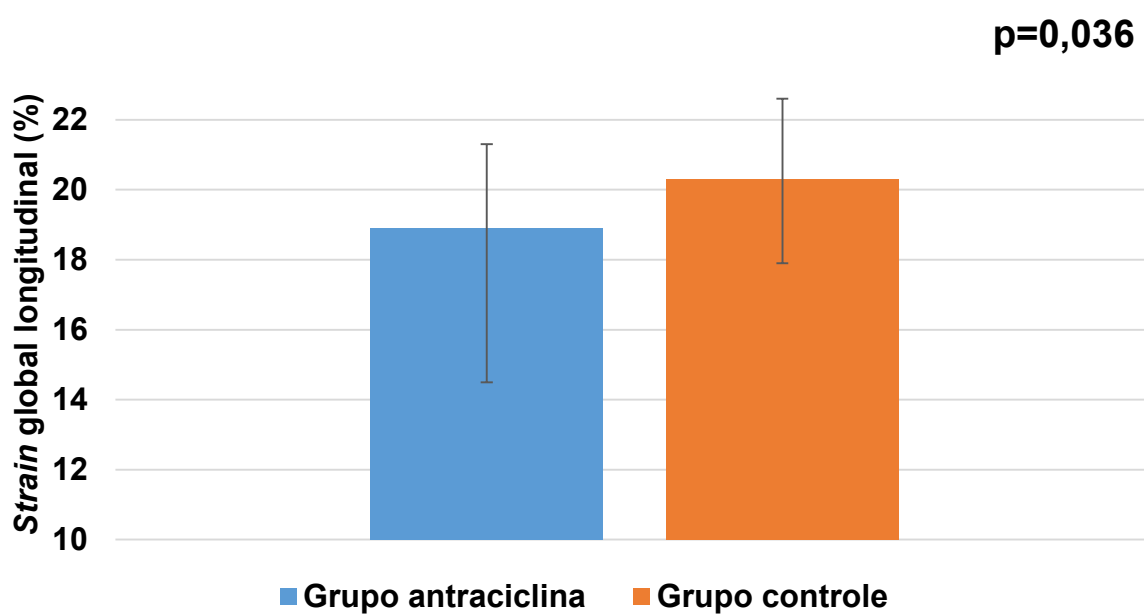
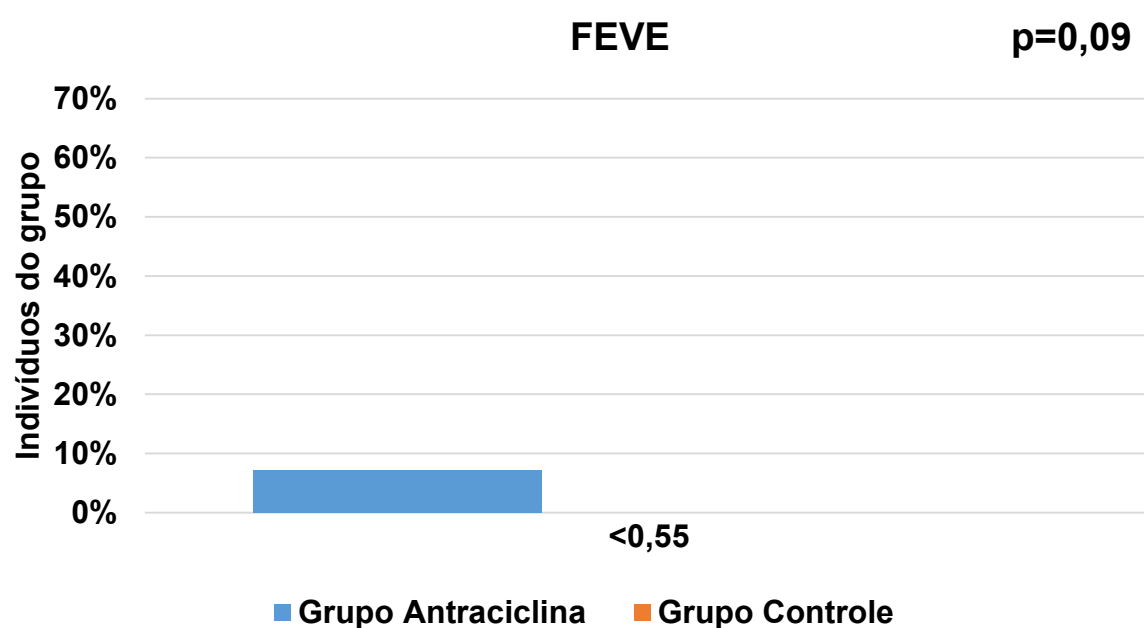
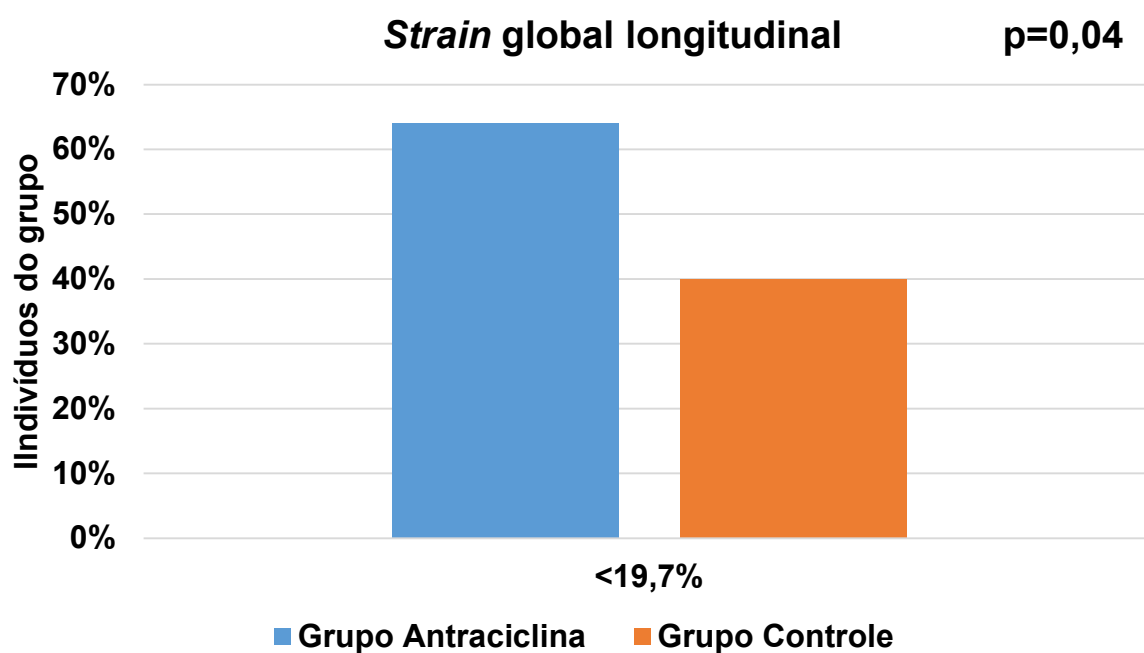


Gráfico 4- Distribuição dos grupos em função da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e *strain* global longitudinal (%) (B).

Fração de ejeção (FEVE) e strain global longitudinal (SGL)

As medidas da FEVE e de SGL, consideradas índices definidores de função miocárdica, foram analisadas segundo a redução do valor de referência para SGL <19,7% e FEVE <0,55, como representado no gráfico 6. Assim, o grupo antraciclina apresentou maior prevalência de indivíduos com alteração de *strain* do que o grupo controle (64% vs. 40%, $p=0,04$). De outra forma, constatou-se que a redução da FEVE não conseguiu discriminar os dois grupos (7% vs. 0%; $p=0,09$). Nas figuras 2 e 3 estão ilustradas imagens ecocardiográficas de indivíduos do grupo antraciclina e controle, ambos com FEVE $\geq 0,55$ (normal) e, apesar disto, redução de *strain* <19,7% somente no paciente do grupo antraciclina.

A



B

Gráfico 5- Distribuição dos grupos antraciclina e controle segundo *strain* longitudinal <19,7% (A) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <0,55 (B).

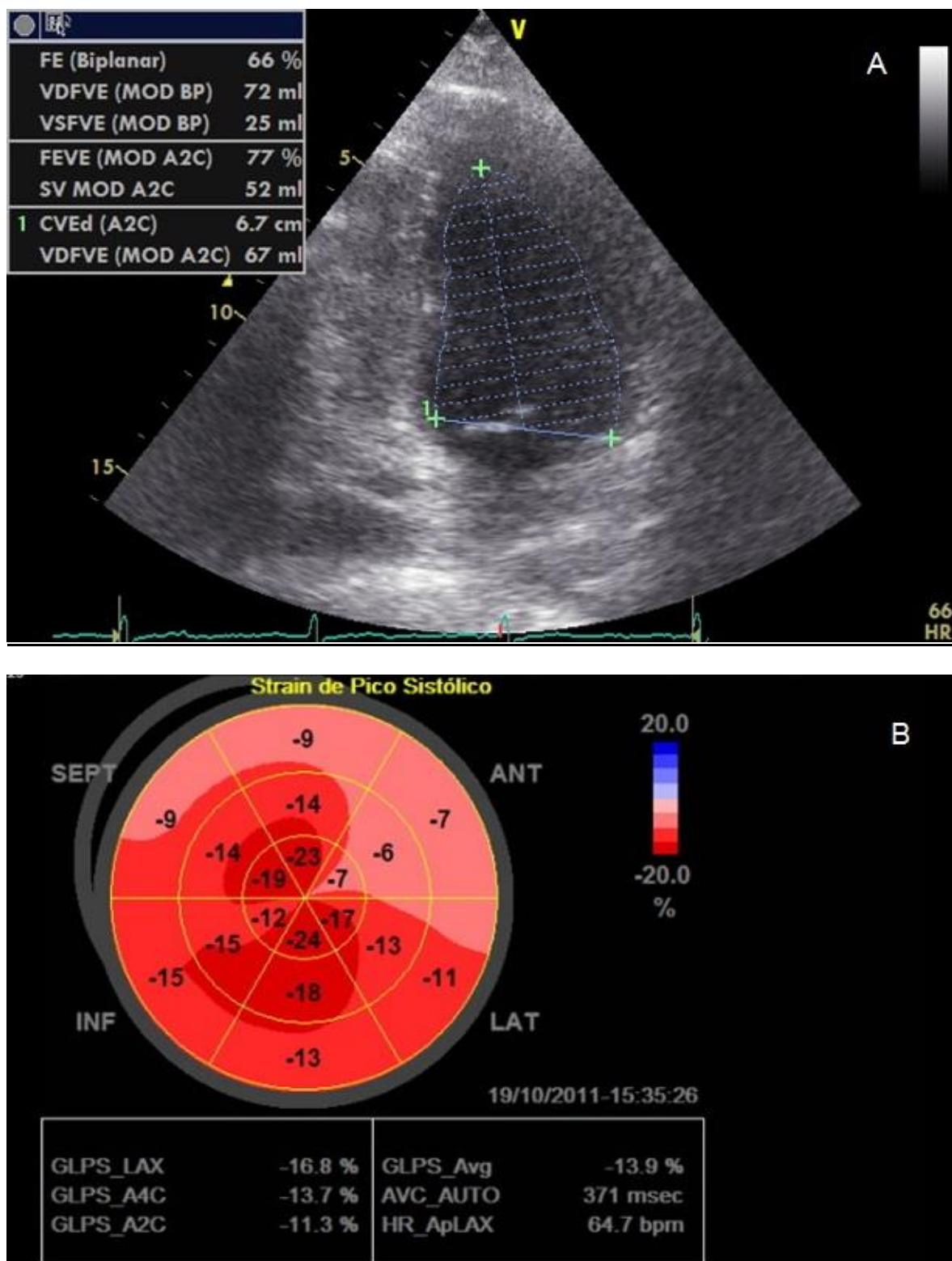


Figura 2- Imagens ecocardiográficas obtidas no paciente 03 do grupo antraciclina revelando manutenção de valores normais (66%) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e redução (13,9%) de *strain* longitudinal bidimensional (B).

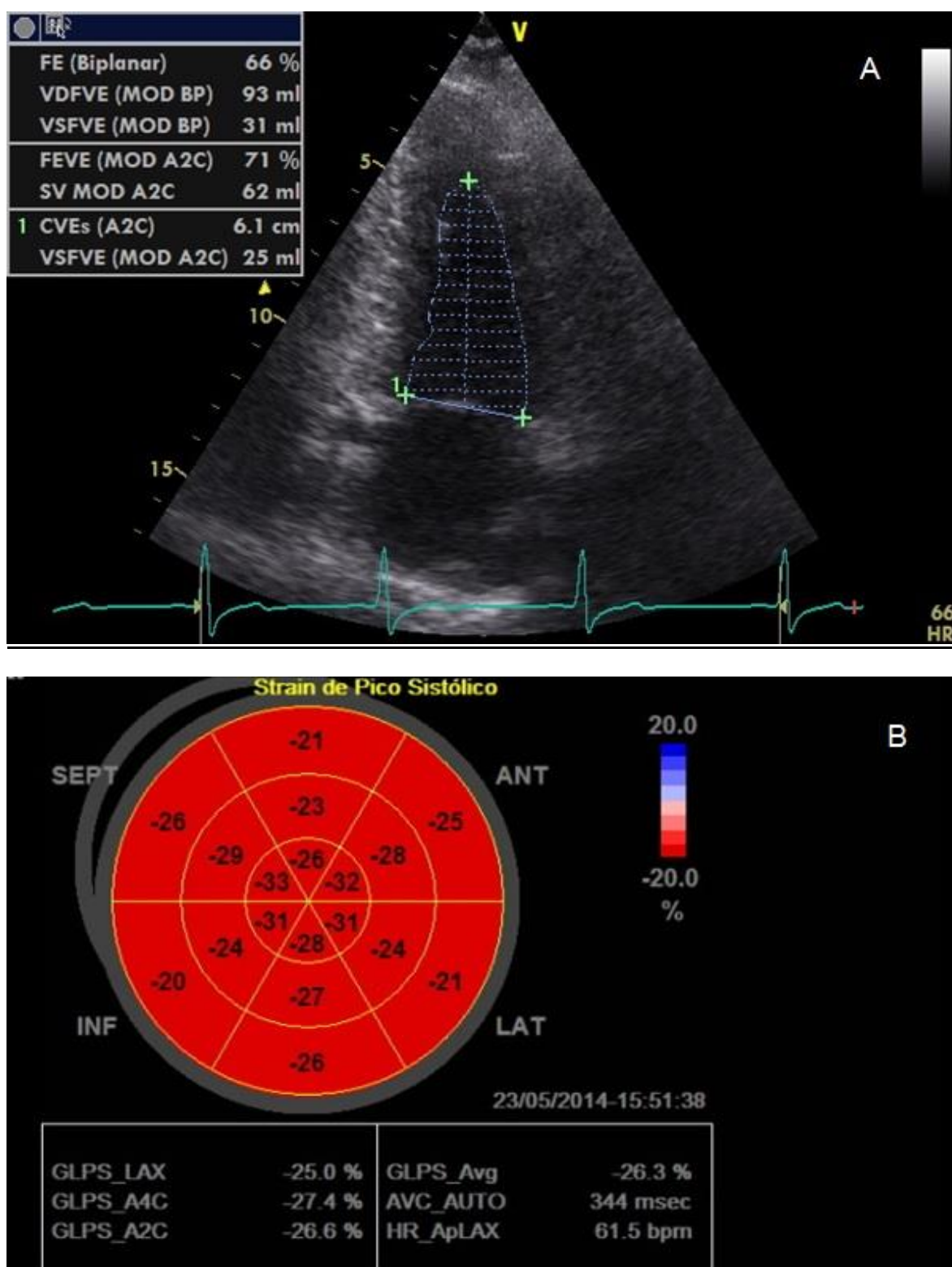


Figura 3- Imagens ecocardiográficas obtidas no indivíduo 03A do grupo controle revelando manutenção de valores normais (66%) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (A) e de *strain* longitudinal bidimensional (26,3%) (B).

Teste ergométrico

A tabela 9 e o gráfico 6 apresentam os resultados da comparação entre os grupos em relação as variáveis de ergometria. Nesta avaliação, todos os parâmetros estudados apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Os indivíduos do grupo antraciclina apresentaram menor distância (km) percorrida no esforço [0,3 (0,2; 0,5) vs. 0,6 (0,4; 0,7); $p=0,001$], duplo produto [24640 (20940; 30780) vs. 26350 (24900; 30780); $p=0,004$] e frequência cardíaca máxima (bpm) [151 (137; 163) vs. 160 (145; 173); $p=0,001$]. Da mesma forma, os índices derivados utilizados para estimativa da capacidade de exercício, como VO_2 máximo (mL/kg/min.) [22,8 (17,2; 32,0) vs. 31,7 (25,3; 37,1); $p=0,001$] e MET [6,4 (4,7; 9,1) vs. 9,0 (7,2; 10,6); $p=0,001$], foram menores no grupo antraciclina em relação ao controle.

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

Característica	Grupo		$p^{(1)}$
	Antraciclina (n=28)	Controle (n=63)	
Distância (km)	0,3 (0,2; 0,5)	0,6 (0,4; 0,7)	0,001
Duplo produto	24640 (20940; 30780)	26350 (24900; 30780)	0,004
FC máxima ⁽²⁾ (bpm)	151 (137; 163)	160 (145; 173)	0,034
VO_2 máximo ⁽³⁾ (mL/kg/min.)	22,8 (17,2; 32,0)	31,7 (25,3; 37,1)	0,001
MET ⁽⁴⁾	6,4 (4,7; 9,1)	9,0 (7,2; 10,6)	0,001

Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalos interquartílicos. (1) Mann-Whitney; (2) frequência cardíaca máxima no pico do esforço (batimentos por minuto); (3) consumo máximo de oxigênio; (4) unidade de equivalência metabólica.

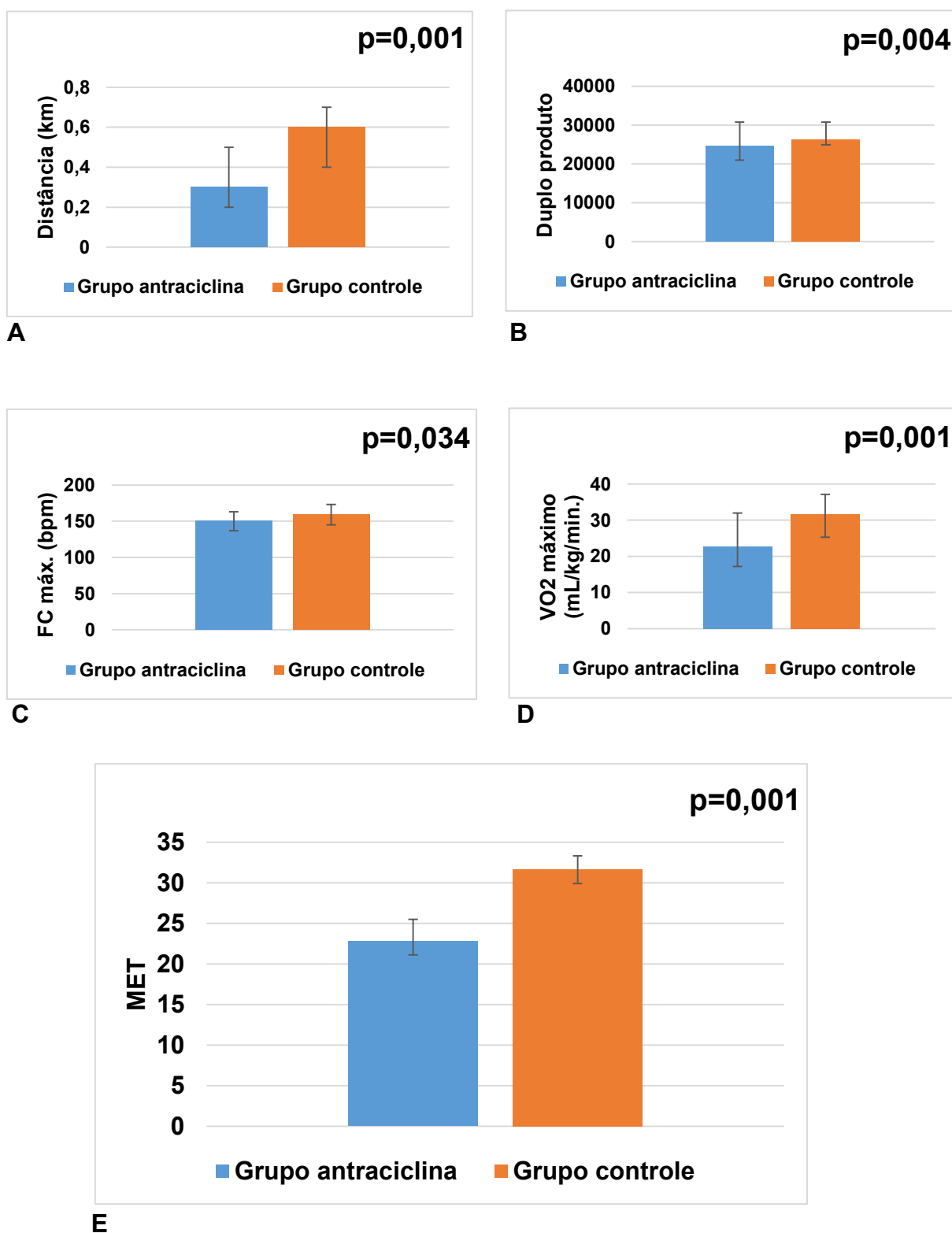


Gráfico 6- Distribuição dos grupos em função da distância percorrida (km) (A), duplo produto (B), frequência cardíaca máxima (batimentos por minuto) (C), VO2 máximo (mL/kg/min.) (D) e equivalente metabólico (MET) (E).

Índices de função miocárdica e capacidade de exercício

A construção de um modelo de regressão linear permitiu demonstrar que no grupo antraciclina existem indícios de uma relação significativa entre o *strain* longitudinal e a capacidade de exercício em MET, sendo observado um aumento de 0,27 MET para cada aumento de 1% de *strain* [$\beta = 0,27$ (0,01-0,53); $p=0,044$]. No grupo controle, a relação entre a variação de *strain* longitudinal e MET não foi estabelecida ($p=0,098$). O gráfico 7 apresenta diagramas de dispersão para estas variáveis em cada grupo, com seus respectivos coeficientes de determinação (R^2).

O mesmo tipo de análise para FEVE não apresentou relação com a capacidade de exercício estimada em MET para os grupos antraciclina ou controle ($p=0,964$ e $p=0,777$, respectivamente). O gráfico 8 apresenta diagramas de dispersão para estas variáveis em cada grupo, com seus respectivos coeficientes de determinação (R^2).

Também não houve relação significativa entre a variação de *strain* global em função do valor da FEVE para os grupos antraciclina ou controle ($p=0,477$ e $p=0,068$, respectivamente). O gráfico 9 apresenta diagramas de dispersão para estas variáveis em cada grupo, com seus respectivos coeficientes de determinação (R^2).

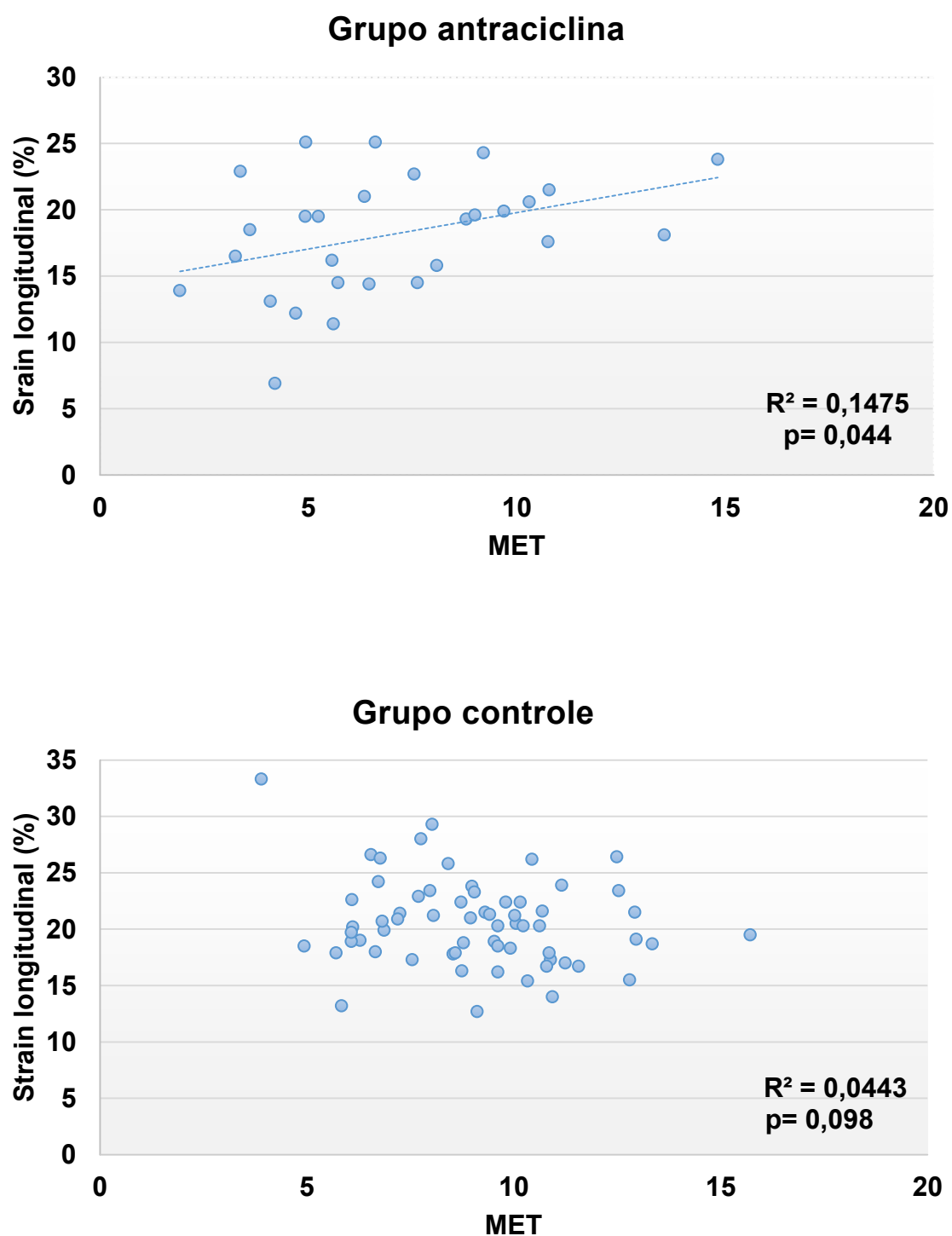


Gráfico 7- Diagrama de dispersão para unidade de equivalência metabólica estimada (MET) e *strain* global longitudinal (%) nos grupos antraciclina e controle.

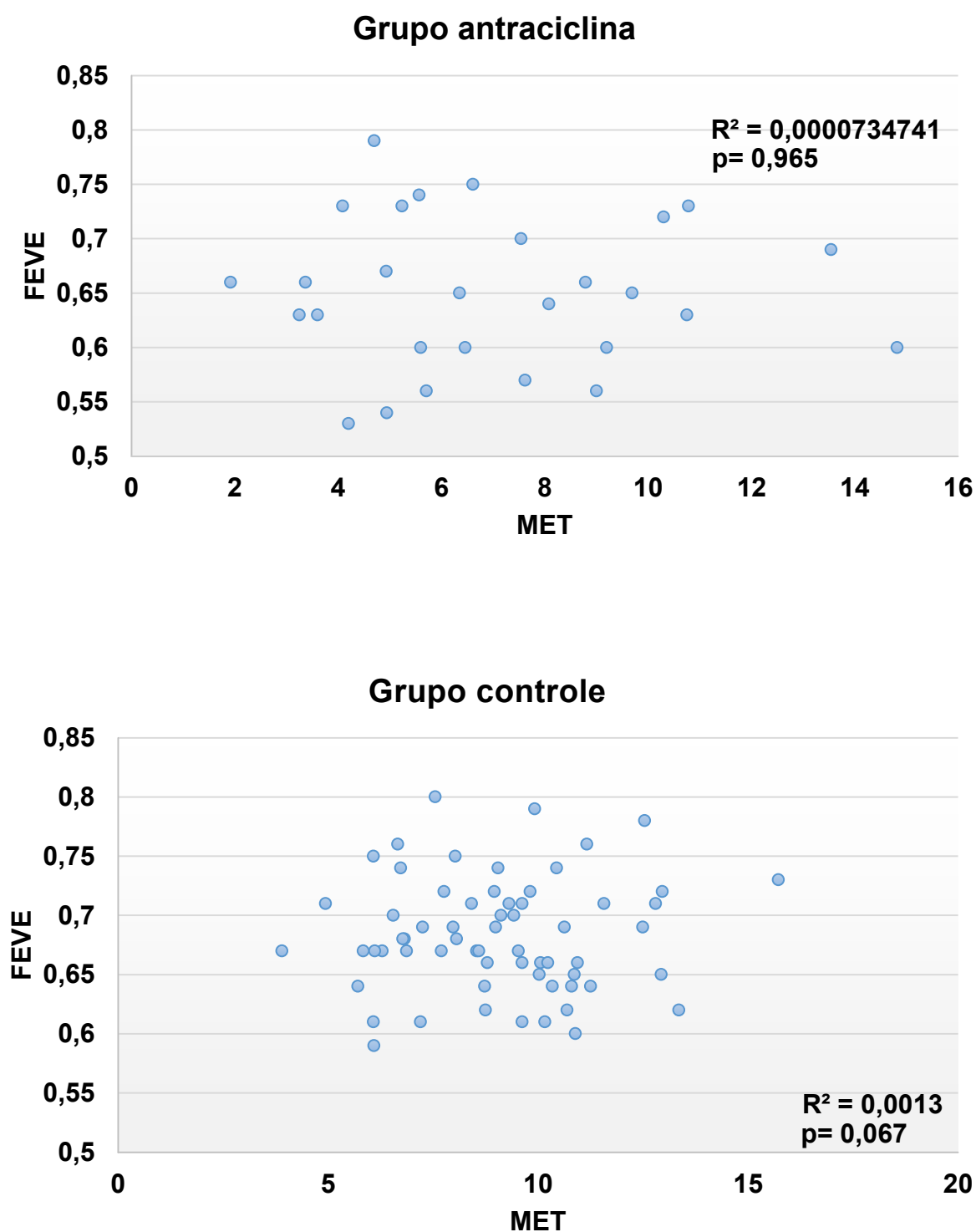


Gráfico 8- Diagrama de dispersão para unidade de equivalência metabólica estimada (MET) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos grupos antraciclina e controle.

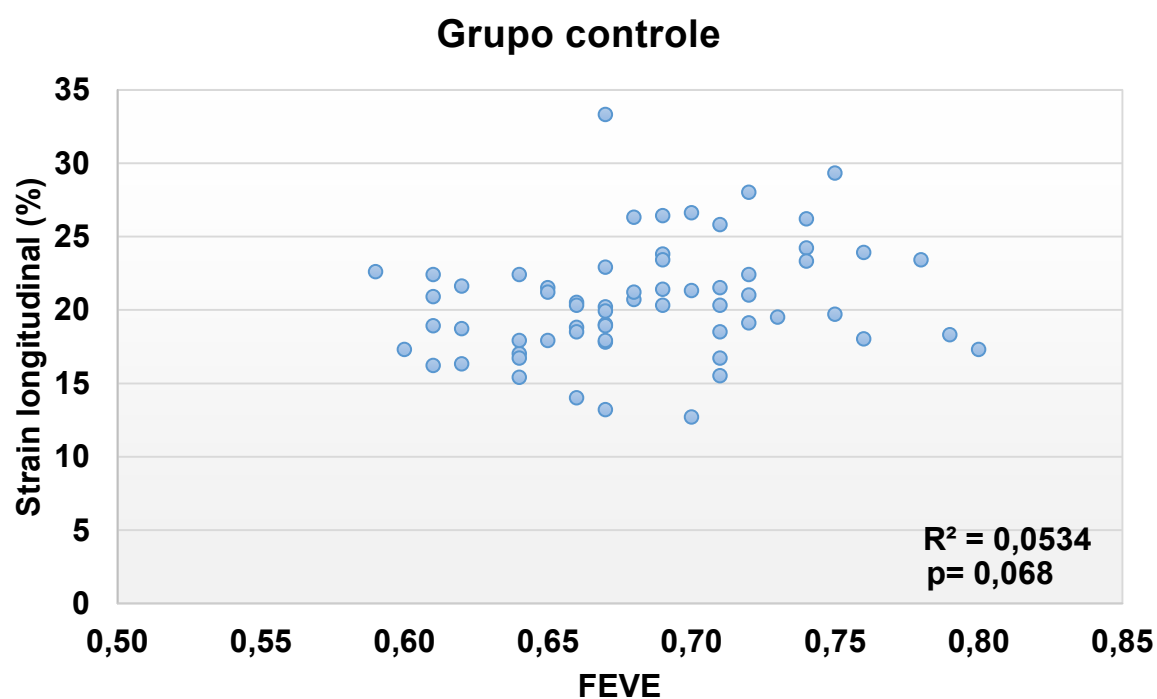
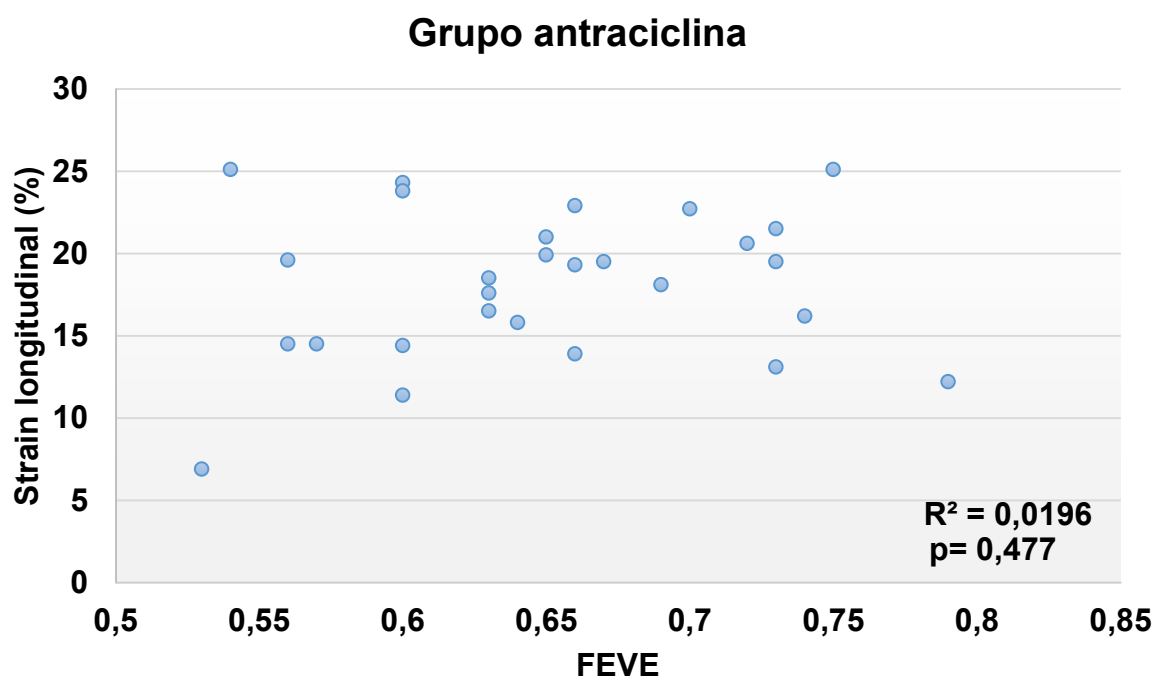


Gráfico 9- Diagrama de dispersão para fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e *strain* global longitudinal (%) nos grupos antraciclina e controle.

6. DISCUSSÃO

6.1. Caracterização do grupo antraciclina no período do tratamento

A idade média dos pacientes próxima dos 50 anos à época do diagnóstico constitui uma característica peculiar deste estudo. Isto porque a maioria das outras avaliações³² pesquisou a presença de sinais de cardiotoxicidade em indivíduos mais jovens, em que a incidência de fatores de risco cardiovascular é baixa. Na casuística houve uma prevalência de indivíduos caucasianos, característica vinculada a maior incidência de LNH, e do sexo masculino, menos propensos a cardiotoxicidade¹⁵.

À época do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresentava LNH sem comprometimento significativo, dado os escores ECOG e IPI baixos⁹. A maioria dos pacientes teve avaliação ecocardiográfica prévia ao tratamento com valores de FEVE considerado normais⁴⁹. Durante o tratamento, a dose média de antracíclicos utilizada foi menor do que aquelas consideradas fator de risco adicional para toxicidade cardíaca, ou seja, acima de 400 mg/m²⁽¹⁵⁾. Ainda que no início do tratamento os pacientes não tenham sido avaliados por cardiologista, os sintomas e sinais que poderiam se relacionar à cardiopatia foram pouco prevalentes¹⁵. A única queixa de destaque foi a de emagrecimento. Assim, os pacientes não apresentavam fatores agravantes de risco que poderiam torna-los mais suscetíveis à cardiotoxicidade como consequência da quimioterapia.

6.2. Avaliação das variáveis dos grupos antraciclina e controle

Características clínicas dos grupos

A presença de queixas e alterações no exame físico que poderiam se relacionar à IC não foi diferente entre os grupos. De outra forma, mesmo que alguma ocorrência destes achados tenha ocorrido no grupo antraciclina, é possível que esteja implicada com fatores relacionados à neoplasia, não sendo específicas para o diagnóstico de IC¹⁵. Assim, ainda que o exame clínico seja peça fundamental no seguimento do paciente oncológico⁵³, estes dados sugerem a necessidade de complementação da avaliação de cardiotoxicidade por outros métodos diagnósticos.

Medicações utilizadas

Alguns estudos têm demonstrado eficácia no uso de medicações para prevenção do desenvolvimento de disfunção ventricular nos pacientes submetidos a quimioterapia com antraciclina¹⁵. Para esta finalidade, tem se sido investigado o uso de IECA e betabloqueadores. O uso de enalapril conseguiu impedir a redução da FEVE logo após quimioterapia em pacientes que apresentavam elevação de troponina⁵⁴. De outra forma, o uso de betabloqueadores, como o carvedilol, poderia impedir alterações da função cardíaca de indivíduos tratados com antraciclina⁵⁵. O mecanismo proposto para estas duas classes seria o de atenuar o remodelamento cardíaco e impedir a ativação neuro-humoral que acontece na IC¹⁵. Apesar disto, estas evidências ainda não são conclusivas⁵⁶.

A classe de IECA e betabloqueadores foi utilizada por apenas 10,7% dos pacientes, do mesmo modo que nos controles. Desta forma, é possível inferir que não ocorreu na casuística estratégia terapêutica farmacológica na tentativa de inibir o desenvolvimento de cardiotoxicidade com a utilização destas medicações, já que não houve diferença entre os grupos. A utilização destas e das demais classes de drogas provavelmente foi devido a condições crônicas como hipertensão, diabetes e dislipidemia.

Exames laboratoriais séricos

Várias pesquisas identificam fatores de risco tido como tradicionais para o desenvolvimento de aterosclerose e risco de evento cardíaco futuro⁴⁸. Os pacientes submetidos a tratamento quimioterápico, como a população em geral, sofrem com a incidência destas características que determinarão o aumento de complicações cardiovasculares. Além disto, estes sobreviventes podem ter outros fatores adicionais para aterosclerose diretamente relacionados à terapêutica, como a radiação ou o uso de antraciclina⁵. Muitos estudos apontam associação entre a deficiência de hormônio de crescimento após o tratamento com antraciclina e aumento de fatores de risco para aterosclerose tais como resistência à insulina e dislipidemia⁵.

Os resultados dos exames laboratoriais, entretanto, não demonstraram diferença entre os grupos com relação aos níveis de colesterol e hemoglobina glicada. A avaliação do escore de Framingham também não demonstrou discrepância entre os grupos. Contudo, a mediana do grupo antraciclina corresponderia a categoria de risco moderado para evento cardiovascular em 10 anos, enquanto no grupo controle o risco seria baixo.

De modo geral, é possível considerar que embora o tratamento quimioterápico possa modificar o metabolismo do colesterol e da glicose, talvez a longo prazo ocorram mecanismos de interferência diversos relacionados a estes produtos, reduzindo o efeito da antraciclina como modificador destas características.

Outras anormalidades metabólicas ocorrem de forma frequente em pacientes com linfoma submetidos a quimioterapia. Entre elas, a elevação do ácido úrico, considerada um marcador de atividade inflamatória e oxidativa, que está associada a hipertensão, diabetes, doença renal e doença cardiovascular⁵⁷. A nefropatia relacionada ao ácido úrico também pode ser uma complicação do tratamento com antraciclina e está relacionada a citólise⁵⁸. Esta entidade tem sido implicada na progressão da doença renal e é caracterizada pela injúria dos podócitos seguida de glomerulosclerose, inflamação tubulointersticial e fibrose⁵⁹. Alguns estudos demonstram uma série de loci genéticos alterados que influenciam tanto o risco como a gravidade deste tipo de disfunção⁵⁹. Mecanismos

fisiopatológicos relacionados ou não a moduladores imunológicos têm sido propostos para explicar a este tipo de lesão⁵⁹. Apesar destas constatações, os níveis de ácido úrico foram semelhantes nos grupos estudados, dentro da faixa de referência da normalidade, < 7 mg/dL⁶⁰.

Alguns estudos relacionados ao câncer de mama demonstram que as antraciclina podem provocar alterações da função tireoideana devido a redução dos hormônios, contribuindo para ganho de peso, fadiga e redução da atividade física⁶¹. De outra forma, a utilização de hormônios tireoideanos como terapia adjuvante durante a quimioterapia constitui uma proposta de tratamento promissora⁶². Ben-Skowronek et al.⁶³ estudaram 158 pacientes sobreviventes que receberam tratamento oncológico contendo antraciclina e encontraram maior prevalência de hipotireoidismo no grupo de pacientes (27,2% vs. 6,1%, p=0,001). Os dados do presente estudo, portanto, são concordantes com estes achados da literatura. Ainda que dentro do nível de referência normal⁶⁰ < 5mU/L, o grupo antraciclina apresentou valor de TSH maior do que o grupo controle.

O efeito da anemia crônica está relacionado ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e redução da reserva funcional⁶⁴. Em alguns modelos observa-se um aumento da massa cardíaca e estímulo a angiogênese⁶⁴. Cerca de 4-7% dos indivíduos com disfunção ventricular esquerda assintomática apresentam anemia⁶⁴. Entre os mecanismos relacionados à sua gênese está a ativação de mediadores inflamatórios⁶⁵. Por outro lado, os pacientes que se submetem a tratamento com antraciclina também podem apresentar anemia, que por sua vez, liga-se à gravidade e risco de reincidência da doença⁶⁶. Assim, embora não tenha ocorrido diferença significativa dos níveis de hemoglobina entre os grupos, a tendência a menor nível de hemoglobina no grupo antraciclina, ainda dentro de valores normais⁶⁰ >14 g/dL, poderia se relacionar de alguma forma ao efeito do tratamento quimioterápico e, de outra maneira, ao risco de dano cardíaco.

Exames de biomarcadores cardíacos

A utilização de biomarcadores tem emergido como uma alternativa de avaliação promissora para detecção de cardiotoxicidade, que poderia adicionar informação e, eventualmente, substituir a realização de ecocardiograma seriado de rotina⁶⁷. Dentre os biomarcadores, destacam-se as troponinas cardíacas, cuja elevação tem sido investigada como ferramenta de detecção de cardiotoxicidade por antraciclina em diversos estudos, sendo considerada preditora de dilatação ventricular esquerda e aumento da espessura da parede do miocárdio, além do desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia⁶⁸. O seu aumento também está ligado a dose acumulada de doxorubicina e a ao desenvolvimento de alterações histopatológicas sugestivas de cardiotoxicidade⁶⁸. A troponina I pode ser detectável (≥ 0.04 ng/mL) em cerca de metade dos pacientes com IC avançada sem isquemia, e mesmo após ajuste, permanece como preditor independente de mortalidade³⁰. No presente estudo, o grupo antraciclina concentrou mais indivíduos com alterações de troponina I $> 0,01$ ng/mL⁶⁰, com tendência desigualdade em relação ao grupo controle, sugerindo que mesmo a longo prazo estes indivíduos estariam suscetíveis a eventos relacionados à lesão miocárdica.

A PCR constitui um marcador de reação de fase aguda associado a vários fatores confundidores como inflamação, aterosclerose, injúria vascular, isquemia e necrose. Entretanto, tem sido relatado que este marcador possa ser preditor de aumento do risco cardiovascular mesmo após correção de outros fatores de risco⁶⁹. A monitorização da PCR ultrasensível foi eficaz em prever a redução da FEVE em mulheres com câncer de mama tratadas com antraciclina⁷⁰. Mesmo assim, no modelo desenvolvido neste estudo, que utilizou a PCR convencional, não foi encontrada disparidade entre os grupos.

Estudo⁷¹ com modelo de roedores indica que a elevação das enzimas CPK e DHL séricas constituem um marcador de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento com antraciclina. A avaliação histopatológica revelou nestes espécimes múltiplas áreas de dano miocárdico com a presença de vacuolização, edema intersticial e fibrose perivascular⁷¹. A liberação destas enzimas, portanto, estaria relacionada ao dano celular e disfunção cardíaca⁷¹. Apesar de não ter havido alterações de CPK entre os grupos, observou-se uma diferença significativa de DHL,

maior no grupo antraciclina. Além disto, o valor foi maior do que o considerado referência para o normal⁶⁰, de 480 até U/L. Assim sendo, é possível considerar que a elevação do DHL constitua um marcador tardio de lesão miocárdica associado ao tratamento com antraciclina.

Ecocardiograma e ultrassom de carótidas

Embora as dimensões e volumes do ventrículo esquerdo estejam relacionadas ao remodelamento cardíaco e a função ventricular esquerda, estes parâmetros sofrem grande influência das condições da pré e pós-carga. Deste modo, eles não são parâmetros fidedignos da análise da contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo⁷². Assim, mesmo que no grupo antraciclina tenha ocorrido uma tendência a aumento do VES, este resultado deve ser analisado com cautela.

Alterações da função diastólicas em pacientes tratados com antraciclina tem sido encontradas em diversos estudos⁷³. Alguns deles descrevem anormalidades frequentes, mas com pequenas alterações e outros não tem relatado diferenças em relação aos controles⁷³. A maioria destas análises foram feitas em crianças submetidas a tratamento quimioterápico⁷³. Tassan-Mangina et al.⁷⁴ avaliaram alterações da função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes tratados com antraciclina para LNH e observaram reduções do pico da onda E e e' que foram preditoras de declínio da FEVE a longo prazo. No estudo atual, não foi observada estas diferenças de resultados da função diastólica entre os grupos. Os valores de E/e' <10 e IVAE < 29 ml/m² para ambos os grupos sugerem ausência de alterações significativas da função diastólica⁴⁹. Assim, ao contrário do que alguns relatos sugerem, nesta casuística a análise da função diastólica não foi adequada para identificar sinais de cardiotoxicidade.

Um aumento da incidência de complicações de aterosclerose tem sido observado em sobreviventes de câncer⁷⁵. Além do efeito das antraciclina, a radioterapia está associada ao acúmulo de citocinas e fatores de crescimento que podem estimular a proliferação de células endoteliais irradiadas, proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e fibrose levando a progressão da lesão aterosclerótica⁷⁶. Em relação a isto, tem sido descrito um aumento da espessura

íntima média das carótidas de pacientes submetidos à radioterapia cervical⁷⁷. Outro estudo revelou a presença de doença vascular aterosclerótica em 57% das pacientes submetidas a tratamento para câncer de mama com antraciclinas⁷⁵. A análise da espessura íntima média das carótidas comuns não demonstrou diferença entre os grupos deste estudo. Uma possibilidade é que o número de pacientes submetidos a radioterapia cervical no grupo antraciclina tenha sido pequeno, apenas 14%. De outra forma, o tratamento com antraciclina parece não ter sido determinante para o espessamento da camada íntima média no grupo de pacientes, da mesma forma que não foi suficiente para alterar o perfil lipídico do mesmo.

Fração de ejeção (FEVE) e strain global longitudinal (SGL)

O uso da imagem de *strain* baseado no Doppler têm demonstrado consistência para detectar alterações miocárdicas precoces durante a quimioterapia, enquanto que na ecocardiografia com speckle tracking, o pico sistólico de SGL parece ser a melhor medida³². Uma redução do SGL de 10% a 15% durante o tratamento parece ser o parâmetro mais útil para prever cardiotoxicidade futura, definida como queda da FEVE ou IC³². Reduções significativas de *strain* longitudinal <19% também já foram relacionadas ao desenvolvimento de cardiotoxicidade³². Tsai et al.⁷⁸ avaliaram 47 adultos sobreviventes de linfoma de Hodgkin tratados com antraciclinas e constataram redução do valor de SGL (%) ($16 \pm 1,9$ vs. $20,4 \pm 1,7$; $p < 0,001$) comparado a um controle de indivíduos saudáveis. Hare et al.⁷⁹ avaliaram 35 mulheres tratadas com antraciclinas e trastuzumab para câncer de mama e não demonstraram alterações na FEVE e do pico da onda E, mas alteração de *strain* longitudinal em 18 pacientes após 3 meses do tratamento, com subsequente declínio da FEVE no seguimento de outros 5 pacientes.

Neste estudo, observou-se uma alteração significativa de *strain* global longitudinal (%) no grupo antraciclina comparado ao grupo controle [18,9 (14,5; 21,3) vs. 20,3 (17,9; 22,6); $p = 0,036$]. Ainda neste grupo, a mediana de *strain* foi menor do que a referência para a normalidade, ou seja, 19,7%, conforme diretriz americana e europeia de ecocardiografia⁸⁰, o que não ocorreu no grupo controle, com valores acima da referência. Finalmente, tomando-se este valor como referência, também

ocorreram mais casos de redução de strain no grupo antraciclina do que no grupo controle (64% vs. 40%, $p=0,04$).

Desta forma, considerando que os dois grupos apresentaram características semelhantes em relação às características clínicas e ao perfil de risco cardiovascular, é possível inferir que as alterações encontradas sejam consistentes com modificações cardíacas relacionadas a cardiotoxicidade, detectadas então pela utilização desta nova técnica de imagem.

Em relação a FEVE, o grupo antraciclina também apresentou menor valor comparado ao grupo controle [0,65(0,53-0,79) vs. 0,68(0,59-0,80); $p=0.023$]. Apesar dessa diferença, a mediana dos valores encontrados em ambos os grupos para a FEVE mostraram-se dentro da referência de normalidade⁸⁰, ou seja, FEVE $\geq 0,55$. Neste caso, considerando este valor de referência, a distribuição dos indivíduos nos grupos antraciclina e controle não evidenciou alterações entre os grupos ($p=0,09$). 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 da instalação de dano cardíaco subjacente, impedindo a introdução de medidas profiláticas específicas.

Estes achados são concordantes com o de outros estudos que apontam a avaliação da deformação miocárdica longitudinal como um marcador mais discriminante do que a FEVE para detectar disfunção cardíaca precoce, sendo capaz de prever antecipadamente o desenvolvimento de cardiotoxicidade⁸¹. Ainda que a FEVE continue sendo o parâmetro ecocardiográfico mais investigado e relacionado à mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, a avaliação de *strain* miocárdico tem se mostrado um forte preditor de eventos cardíacos⁸².

Deste modo, existem indícios que as reduções nas medidas ecocardiográficas de imagem de deformação que ocorreram em nossa casuística no grupo antraciclina possam ser sinais consistentes de alterações miocárdicas subclínicas em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico³².

Teste ergométrico

A redução da capacidade funcional é um dos sintomas mais comuns do câncer e de seu tratamento⁸³. Os efeitos colaterais não resultam somente no comprometimento da qualidade de vida, mas também fraqueza e redução da tolerância ao esforço, provocando em aumento da morbidade⁸³. A capacidade funcional determinada pelo teste ergométrico tem-se mostrado uma ferramenta importante para avaliação cardíaca destes pacientes^{39,84}. A medida do VO₂ máx. pode ser utilizada como marcador de risco para doença cardiovascular em pacientes com tratamento oncológico⁸⁴. Burnett et al.⁸⁴ demonstraram que 76% das mulheres de uma amostra tratada com antraciclina para câncer de mama com pelo menos 2 fatores de risco cardiovascular apresentaram redução do VO₂ máx. abaixo do 20º percentil previsto para normalidade. Caro et al.⁸⁵ avaliaram crianças tratadas com antraciclina e encontraram reduções do VO₂ máx. e disfunção cardíaca nestes pacientes. Villani et al.⁸⁶ demonstraram que pacientes tratados com antraciclina e radioterapia podem apresentar menor capacidade de exercício, que pode se relacionar a uma combinação de alteração da performance cardíaca e comprometimento na capacidade pulmonar de difusão de gases.

Os resultados deste estudo são consistentes com os achados citados. No grupo antraciclina, comparado ao controle, houve redução da capacidade de exercício evidenciada pela menor distância percorrida e menor capacidade funcional estimada em MET e VO₂ máx. Também ocorreu redução do duplo produto, um índice que se relaciona ao consumo de oxigênio pelo miocárdio³⁹. Deste modo, as alterações de capacidade de exercício nestes indivíduos e as evidências consistentes que relacionam esta característica a presença de dano cardíaco sugerem que o grupo antraciclina pode ter apresentado redução da capacidade física como efeito de disfunção miocárdica causada pelo quimioterápico.

Outro aspecto relevante foi a avaliação da frequência cardíaca máxima durante o teste ergométrico. Sabe-se que o menor aumento da frequência cardíaca no esforço em indivíduos sedentários pode ser resultante do aumento do volume sistólico final, hipotireoidismo, doenças do sistema de condução cardíaco ou uso de medicações, como betabloqueadores³⁹. De outra forma, descartadas estas condições, esse comportamento deve ser considerado anormal e preditor de evento cardíaco futuro³⁹. Yeunga et al.⁸⁷ demonstraram que crianças tratadas com

antraciclina para tratamento oncológico não apresentavam diferenças no aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial em relação a controles. Warner et al.⁸⁸ também não encontraram deficiência no aumento da frequência cardíaca de crianças submetidas a tratamento quimioterápico. Ao contrário destes exemplos, a análise da frequência cardíaca máxima na pesquisa atual constatou menor valor para FC máx. no grupo antraciclina comparado ao controle, permitindo considerar que essa alteração possa ter sido mediada por condição cardíaca subjacente.

Índices de função miocárdica e capacidade de exercício

A relação entre estes novos índices de função miocárdica e a capacidade de exercício nas cardiopatias tem sido alvo recente de investigação, com destaque para algumas pesquisas. Kou et al.⁸⁹ estudaram 51 pacientes com IC (idade de 54 ± 12 anos, FEVE de $0,46 \pm 0,15$) submetidos a ecocardiografia de repouso e teste ergométrico para análise da FEVE e SGL, sendo este último relacionado ($p < 0,001$) e considerado preditor independente do VO2 máx. ($R^2 = 0,888$), o que não ocorreu com a FEVE. Hasselberg et al.⁹⁰ avaliaram 100 pacientes com IC (idade de 56 ± 12 anos, FEVE de $0,42 \pm 0,19$) e encontraram uma correlação independente entre SGL e VO2 máx. que foi superior do que a FEVE para identificar a capacidade de exercício < 20 mL/kg/min. [áreas sobre as curvas $0,93$ ($0,89-0,98$) vs. $0,85$ ($0,77-0,93$); $p < 0,05$]. Deste modo, algumas evidências em outros modelos de cardiopatias indicam que o comprometimento de *strain* longitudinal avaliado por meio da ecocardiografia de repouso em pacientes com dano cardíaco definido se relaciona melhor com a redução da capacidade de exercício do que a FEVE.

Os estudos que relacionaram a capacidade de exercício com alterações da função miocárdica em indivíduos que receberam antraciclina são limitados. Sato et al.⁹¹ avaliaram 29 crianças tratadas com antraciclina (dose acumulada de 45-873 mg/m²) e observaram nestes casos redução do VO2 máx. com aumento do índice de Tei, um outro parâmetro utilizado para avaliar a função miocárdica ($r = -0,64$; $p < 0,001$). Elbl et al.⁹² estudaram 100 pacientes que receberam tratamento para linfoma com antraciclina (40 ± 15 anos, dose acumulada de 240 ± 70 mg/m², 1-2 anos de término de tratamento) e correlacionou o VO2 máx. com a FEVE de estresse obtida no esforço físico ($r: 0,58$; $p < 0,001$). Guimarães-Filho et al.⁹³

determinaram que crianças assintomáticas submetidas a tratamento com baixa dose de antraciclina apresentaram menor reserva ventricular sistólica após exercício físico, com manutenção destas alterações mesmo a longo prazo⁹⁴. Elbl et al.³⁴ examinaram 137 pacientes com neoplasias tratada com antraciclinas (idade de $16,6 \pm 4,8$ anos, dose acumulada de 242 ± 110 mg/m²) e demonstraram que apesar de uma redução significativa da FEVE neste grupo comparado ao controle, não foi encontrado comprometimento da capacidade de exercício. Tham et al.⁹⁵ constataram que apesar de crianças submetidas a quimioterapia com antraciclina apresentarem valores menores para *strain* do que os controles, não houve relação destes resultados com a capacidade de exercício.

O presente estudo encontrou, conforme discussão prévia, menores valores de *strain* e de capacidade de exercício no grupo antraciclina comparados ao grupo controle. Para o grupo antraciclina, a relação significativa estabelecida entre a capacidade de exercício e o valor de *strain* dá indícios que ocorrem alterações da capacidade de exercício influenciadas pela performance miocárdica medida por este índice e não pela FEVE. De outra forma, o fato de não ter sido encontrada esta relação no grupo controle indica que outros fatores neste caso possam ter sido determinantes do comportamento da performance de esforço. Assim, este tipo de relação fortalece a possibilidade de que as alterações encontradas no grupo antraciclina tenham ocorrido devido a presença do efeito de dano cardíaco consequente ao tratamento quimioterápico, ainda que na ausência de manifestação clínica ou dos critérios clássicos relacionados à redução da FEVE adotados para o diagnóstico de cardiotoxicidade. A relevância destes achados, portanto, consiste no estabelecimento original de relações entre alterações de um novo marcador de disfunção miocárdica precoce (*strain*) obtido em repouso com a redução da capacidade funcional (MET) para pacientes com diagnóstico prévio de LNH tratados com antraciclina.

6.3. Limitações do estudo

Trata-se um estudo unicêntrico não randomizado. O examinador não era cego para os grupos e não houve validação das medidas por outro pesquisador habilitado. Os pacientes foram avaliados em um único momento, sem obtenção de medidas seriadas das variáveis. Os pacientes foram submetidos a diferentes esquemas terapêuticos e apresentaram períodos distintos de término da quimioterapia. O grupo antraciclina não foi submetido a exame histopatológico para confirmação de cardiotoxicidade.

7. CONCLUSÕES

Alterações do *strain* global longitudinal, de biomarcador cardíaco e redução da capacidade de exercício podem ser sugestivas de cardiotoxicidade subclínica tardia em pacientes com diagnóstico prévio de linfoma não Hodgkin tratados com antraciclinas, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca ou redução da FEVE <0,55.

Observou-se relação entre *strain* global longitudinal e a capacidade de exercício estimada pelo teste ergométrico, o que não ocorreu para a FEVE.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cardiotoxicidade representa na atualidade um dos maiores desafios na terapia oncológica com antraciclinas. Estudos recentes apontam para uma incidência elevada, que até então era subestimada nas casuísticas mais antigas. Pouco se sabe sobre as consequências deste acometimento sobre a saúde cardiovascular a longo prazo e, sobretudo, sua influência sobre a população adulta acometida ao mesmo tempo por outros fatores de risco cardiovascular.

A possibilidade de detecção precoce de cardiotoxicidade, mesmo na ausência de manifestações clínicas ou redução da FEVE, esta última considerada padrão para a definição de cardiotoxicidade, pode permitir a adoção de estratégias para prevenção da evolução ou tratamento deste distúrbio.

A rotina de realização de ecocardiograma seriado para detecção de cardiotoxicidade, por meio da quantificação da FEVE, parece não ser suficiente. De outro modo, é possível que uma estratégia de avaliação mais ampla possa ser recomendada, como demonstra este estudo.

Neste caso, a avaliação clínico-laboratorial associada a outros métodos como ecocardiografia com *speckle* tracking e teste ergométrico, permitiu a detecção de alterações no grupo antraciclina que sugerem manifestação de cardiotoxicidade subclínica.

A avaliação seriada e seguimento de um número maior de pacientes a longo prazo poderiam ser úteis para se estabelecer o padrão de evolução temporal dos parâmetros pesquisados neste estudo. Além disto, é possível considerar o emprego destas variáveis para se determinar o efeito da utilização de medicações como IECA e betabloqueadores na prevenção da cardiotoxicidade. Outros métodos de avaliação da cardiotoxicidade subclínica como ecocardiografia tridimensional, *strain* radial e circunferencial, ergoespirometria e ressonância nuclear magnética também seriam úteis para investigar o comportamento desta população.

9. REFERÊNCIAS

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:564–75.
2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008;94:1503–9.
3. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, et al. Adriamycin, 14-Hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng*. 2000;67:704–13.
4. Rayson D, Richel D, Chia S. Anthracycline–trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann Oncol*. 2008;19:1530–9.
5. Ewer MS, Yeah ETH. *Cancer and the heart*. 2nd ed. Shelton: PMPH; 2013.
6. Rodgers GP, Young NS. *The Bethesda handbook of clinical hematology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
7. Hallack Neto AE, Pereira J, Saboya R, Beitler B, Pracchia LF, Dulley FL, et al. Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28:296–300.
8. ECOG Performance Status [Internet]. 1982 [cited 2015 Jan 12]. Available from: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html
9. Binaschi M, Bigioni M. Anthracyclines: selected new developments. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2001;18:113–30.
10. Johnson S. Anthracycline-induced cardiotoxicity in adult hematologic malignancies. *Semin Oncol*. 2006;33:22–7.
11. Simunek T, Martin Š, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*. 2009;61:154–71.
12. Maradia K, Guglin M. Pharmacologic prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2009;17:243–52.
13. Von Hoff DD. Risk Factors for doxorubicin-Induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91:710.
14. 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.

15. Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz M del P, Galas F, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:1–52.
16. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:14–25.
17. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:317659.
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. Grenier M, Lipshultz S. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*. 1998;25:72–85.
21. Roul G, Cohen C, Lieber A. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Presse Med*. 2009;38:987–94.
22. Mladovicová B, Foltinová A, Bernadic M, Petrásová H, Hulín I. High-resolution electrocardiography in monitoring myocardial damage after therapy with anthracyclines in children. *Bratisl Lek Listy*. 1996;97:289–97.
23. Lipshultz S. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol*. 2006;33:8–14.
24. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22:1864–71.
25. Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2008;42:99–104.
26. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22:1864–71.
27. Urbanova D, Urban L. Natriuretic peptides: biochemical markers of anthracycline cardiac toxicity? *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther*. 2008;17:51–8.
28. 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*. 2014;441C:29–32.

29. Yildirim A, Tunaoglu FS, Kambur K, Pinarli FG. The utility of NT-proBNP and various echocardiographic methods in the determination of doxorubicin induced subclinical late cardiotoxicity. *Kardiol Pol.* 2013;71:40–6.
30. Fiuza M. Cardiotoxicity of oncologic treatments. Rijeka, Croatia: InTech; 2012.
31. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J. Detection and monitoring of cardiotoxicity - what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer.* 2008;16:437–45.
32. 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.
33. Lanzarini L, Bossi G, Laudisa ML, Klersy C, Aricò M. Lack of clinically significant cardiac dysfunction during intermediate dobutamine doses in long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Am Heart J.* 2000;140:315–23.
34. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V, Michalek J. Dynamic stress echocardiography in asymptomatic patients who received chemotherapy in childhood because of a malignant disease. *Kardiol Pol.* 2003;58:190–6.
35. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:141–6.
36. 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.
37. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158–64.
38. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1401–13.
39. Meneghelo R, Araújo C, Stein R, Mastrocolla L, Albuquerque P, Serra S. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:1–26.
40. Prestor VV, Rakovec P, Kozelj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17:527–40.
41. Kunitomo M, Yamaguchi Y, Matsushima K, Futagawa Y, Bandô Y. Hyperlipidemic effects of adriamycin in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1985;39:323–9.

42. 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.
43. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93–111.
44. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1979;60:547–55.
45. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96:701–7.
46. Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Chamone DAF. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27:27–30.
47. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999–1008.
48. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:1–22.
49. 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;28:1–39.
50. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613–8.
51. Bruce RA. Methods of exercise testing. *Am J Cardiol*. 1974;33:715–20.
52. Froelicher VF, Thompson AJ, Davis G, Stewart AJ, Triebwasser JH. Prediction of maximal oxygen consumption. Comparison of the Bruce and Balke treadmill protocols. *Chest*. 1975;68:331–6.
53. Villander M, Oliveira B De, Filho IC. Cardiotoxicidade e quimioterapia. *Rev Bras Clín Méd*. 2009;326–30. (são estes autores mesmo? nesta revista 2009;7:326-30. Com este título são outros)

-
54. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474–81.
 55. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2258–62.
 56. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD003917.
 57. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811–21.
 58. Cabanillas F. Metabolic abnormalities in lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2002;3 Suppl 1:S32–6.
 59. Lee VWS, Harris DCH. Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:30–8.
 60. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's diagnostic and laboratory test reference*. Williamsport: Elsevier Health Sciences; 2014.
 61. Kumar N, Allen KA, Riccardi D, Bercu BB, Cantor A, Minton S, et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83:149–59.
 62. Huang J, Jin L, Ji G, Xing L, Xu C, Xiong X, et al. Implication from thyroid function decreasing during chemotherapy in breast cancer patients: chemosensitization role of triiodothyronine. *BMC Cancer*. 2013;13:334.
 63. Ben-Skowronek I, Sadurska E, Zaucha-Prazmo A, Brodzisz A, Philip R, Patel S. Thyroid disorders in adults after oncologic treatment in childhood. *Endocr Abstr*. 2014;35:1004.
 64. Rakusan K, Cicutti N, Kolar F. Effect of anemia on cardiac function, microvascular structure, and capillary hematocrit in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1407–14.
 65. Metra M, Nodari S, Bordonali T, Bugatti S, Fontanella B, Lombardi C, et al. Anemia and heart failure: a cause of progression or only a consequence? *Heart Int*. 2007;3:1–11.
 66. Hong J, Woo HS, Kim H, Ahn HK, Sym SJ, Park J, et al. Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunochemotherapy. *Cancer Sci*. 2014;105:1569–75.

-
67. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, et al. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2014;4:277.
 68. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2005;16:798–804.
 69. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100:96–102.
 70. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski R V, Liang H, Berg RL, Doi SAR. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134:291–8.
 71. Olson HM, Young DM, Prieur DJ, LeRoy AF, Reagan RL. Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am J Pathol*. 1974;77:439–54.
 72. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63.
 73. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart*. 2004;90:1214–6.
 74. Tassan-Mangina S. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:141–6.
 75. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, Doležal J, Krčmová L, Kašparová M, et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol*. 2011;28:1281–7.
 76. Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med Phys*. 2002;29:2391.
 77. Wilbers J, Dorresteijn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, et al. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: A long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol*. 2014;113:359–63.

-
78. Tsai H-R, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fosså A, Fosså SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107:472–7.
 79. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J*. 2009;158:294–301.
 80. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79–108.
 81. Salgado AA, Dias C, Filho C. Artigo de revisão: o papel do ecocardiograma na quimioterapia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;27:18–23.
 82. Cho G, Marwick T, Kim H, Kim M, Hong K, Oh D. Global 2-dimensional strain as a new Prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54.
 83. Gilliam LAA, St Clair DK. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:2543–63.
 84. Burnett D, Kluding P, Porter C, Fabian C, Klemp J. Cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *Springerplus*. 2013;2:68.
 85. De Caro E, Smeraldi A, Trocchio G, Calevo M, Hanau G, Pongiglione G. Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:122–6.
 86. Villani F, Busia A, Villani M, Laffranchi A, Viviani S, Bonfante V. Cardiopulmonary response to exercise in patients with different degrees of lung toxicity after radio-chemotherapy for Hodgkin's disease. *Anticancer Res*. 2009;29:777–83.
 87. Yeunga ST, Yoonga C, Smith PJ, Spink J, Galbraith A, Smithb PJ, et al. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet*. 1991;337:816–8.
 88. Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW. Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy. *Arch Dis Child*. 1997;76:298–303.
 89. Kou S, Suzuki K, Akashi YJ, Mizukoshi K, Takai M, Izumo M, et al. Global longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking imaging predicts exercise capacity in patients with chronic heart failure. *J Echocardiogr*. 2010;9:64–72.
-

90. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;277.
91. Sato T, Harada K, Tamura M, Watanabe A, Ishii M, Takada G. Cardiorespiratory exercise capacity and its relation to a new Doppler index in children previously treated with anthracycline. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:256–63.
92. Elbl L, Vasova I, Tomaskova I, Jedlicka F, Kral Z, Navratil M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:843–51.
93. Guimaraes-Filho F, Tan D, Braga JCF, Rodrigues A, Waib PH, Matsubara BB. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2007;100:1303–6.
94. Guimaraes-Filho F, Tan D, Braga JCF, Rodrigues A, Waib PH, Matsubara BB. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines: a longitudinal, prospective exercise echocardiography study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:548–52.
95. Tham EB, Haykowsky MJ, Chow K, Spavor M, Kaneko S, Khoo NS, et al. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:48.

ANEXO 1

PROTOCOLO DE TRATAMENTO - LNH

- O estadiamento será 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
- VINCRIPTINA – 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
- VINCRIPTINA – 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:

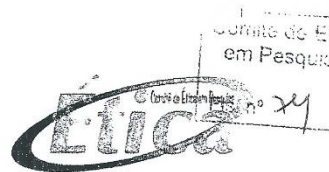
- compatível para diluição em SF 0,9% ou SG 5%, para uso endovenoso (IV);
- concentração preconizada na diluição: 1 – 4 mg/mL;
- a administração deve ser precedida do uso de acetaminofen – 750 mg (VO) + anti-histamínico IV + glicocorticoides [hidrocortisona – 250 mg (IV), ou dexametasona – 20 mg (IV)]; suprimir essa classe de droga do esquema quimioterápico no respectivo dia.
- 1^a infusão: 50 mg/h; aumentar 50 mg/h a cada 30 minutos, até a velocidade máxima de 400 mg/h;
- 2^a 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.

ANEXO 3



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 08 de Novembro de 2010.

Of. 537/10-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^a. Dr^a. Beatriz Bojikian Matsubara
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^a. Beatriz,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 3726-2010**) "Pesquisa de cardiotoxicidade subclínica tardia antraciclina-induzida em pacientes tratados para Linfoma não Hodgkin e Leucemia Mielóide Aguda", a ser conduzido por Daniéliso Renato Fusco, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração de Ana Lúcia dos Anjos Ferreira, Guareide Carelli, Lígia Niero Melo, Lucilene Silva Ruiz e Resende, Pollyanna Domeny Duarte e Rafael Dezen Gaiolla, recebeu do relator parecer favorável aprovado em reunião de 08 de novembro de 2010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO 4A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: “Pesquisa de cardiotoxicidade subclínica tardia antraciclina-induzida após o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia mieloide aguda”

Nome da Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e compreenda este documento. Ele fala da sua doença, do propósito do estudo e dos procedimentos que serão utilizados. Se você concordar em participar, você receberá uma cópia deste documento, com o nome, assinatura e contatos dos pesquisadores responsáveis

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo clínico que se chama “PESQUISA DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA TARDIA ANTRACICLINA-INDUZIDA APÓS O TRATAMENTO DE PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”.

O linfoma não Hodgkin é um tipo de câncer que ocorre no sistema linfático. A leucemia mieloide aguda também é um tipo de câncer das células do sangue e tem origem na medula óssea. Ambas são tratadas com quimioterapia. Alguns dos medicamentos utilizados na quimioterapia, embora importantes para o sucesso do tratamento, podem trazer efeitos colaterais indesejáveis no longo prazo, principalmente alterações cardíacas.

Nós queremos avaliar as possíveis alterações cardíacas relacionadas ao tratamento quimioterápico do linfoma não Hodgkin e da leucemia mieloide aguda para compreender melhor como elas ocorrem.

Para participar deste estudo, você deve concordar em realizar um exame chamado de ecocardiograma e um teste ergométrico, que avaliam como está o funcionamento do coração. Além disso, os pesquisadores utilizarão dados de seu prontuário, pois todas as informações clínicas e do tratamento estão ali registradas.

Deve ficar claro que as informações médicas serão confidenciais. Em nenhum momento sua identificação será divulgada: esta é uma informação sigilosa, restrita aos pesquisadores.

Você não precisa participar deste estudo para ser tratado de sua doença. A sua participação é voluntária e você terá acesso a todas as informações que julgar necessárias para melhor decidir sobre sua participação ou não no estudo.

Os resultados do estudo serão divulgados por meio de artigos científicos, e exposição em congressos e seminários na área médica, sempre com sigilo sobre a sua identificação.

Dessa forma, uma vez esclarecido(a) pelo médico responsável, é importante ressaltar que:

- Você não será submetido(a) a nenhum tipo de desconforto ou risco;
- As possíveis alterações encontradas nos exames não modificarão seu acompanhamento;
- Você terá garantido o sigilo de sua identidade e privacidade com relação aos resultados obtidos a partir de seus exames;
- Qualquer dado do seu prontuário, mesmo anteriores à assinatura desse termo, poderá ser utilizado no estudo, respeitando-se os termos de privacidade e confidencialidade;
- Assim como o pesquisador, você não receberá qualquer forma de bonificação pela participação no estudo;

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis, que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas da UNESP – Unidade de Registros Gráficos (fone: 3811-6135), Seção de Quimioterapia (fone: 3811-6038) ou Laboratório de Hematologia (fone: 3811-6041 ramal 202). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo telefone (14) 3811-6143 ou e-mail: capellup@fmb.unesp.br.

Consentimento

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

Data: ____/____/____

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Preencher abaixo em caso de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Data: ____/____/____

Nome do responsável

Assinatura do responsável

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente identificado(a) acima (e/ou seu representante legal) e forneci a este(a) paciente uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido datado e assinado.

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores responsáveis:

Dr. Daniéliso Renato Fusco: danieliso@cardiol.br

Dr. Rafael Dezen Gaiolla – rgaiolla@fmb.unesp.br

Dr.ª Beatriz Matsubara: beatrizm@fmb.unesp.br

Dr.ª Lucilene Silva Ruiz e Resende: lresende@fmb.unesp.br

ANEXO 4B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: “Pesquisa de cardiotoxicidade subclínica tardia antraciclina-induzida após o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia mieloide aguda”

Nome da Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e compreenda este documento. Você está sendo convidado para participar do estudo como voluntário saudável que será comparado com pacientes portadores de linfoma não Hodgkin ou leucemia mieloide aguda. Se você concordar em participar, você receberá uma cópia deste documento, com o nome, assinatura e contatos dos pesquisadores responsáveis

O estudo clínico se chama “PESQUISA DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA TARDIA ANTRACICLINA-INDUZIDA APÓS O TRATAMENTO DE PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”.

O linfoma não Hodgkin é um tipo de câncer que ocorre no sistema linfático. A leucemia mieloide aguda também é um tipo de câncer das células do sangue e tem origem na medula óssea. Ambas são tratadas com quimioterapia. Alguns dos medicamentos utilizados na quimioterapia, embora importantes para o sucesso do tratamento, podem trazer efeitos colaterais indesejáveis no longo prazo, principalmente alterações cardíacas.

Nós queremos avaliar as possíveis alterações cardíacas relacionadas ao tratamento quimioterápico do linfoma não Hodgkin e da leucemia mieloide aguda para compreender melhor como elas ocorrem. Para isso precisamos de valores referentes a indivíduos normais para termos como comparar.

Para participar deste estudo, você deve concordar em realizar um exame chamado ecocardiograma e um teste de ergométrico que avaliam como está o funcionamento do coração.

Deve ficar claro que as informações médicas serão confidenciais. Em nenhum momento sua identificação será divulgada: esta é uma informação sigilosa, restrita aos pesquisadores.

A sua participação é voluntária e você terá acesso a todas as informações que julgar necessárias para melhor decidir sobre sua participação ou não no estudo.

Os resultados do estudo serão divulgados por meio de artigos científicos, e exposição em congressos e seminários na área médica, sempre com sigilo sobre a sua identificação.

Se for identificada qualquer alteração nos seus exames, você receberá orientação adequada.

Dessa forma, uma vez esclarecido(a) pelo médico responsável, é importante ressaltar que:

- Você não será submetido(a) a nenhum tipo de desconforto ou risco;
- Você terá garantido o sigilo de sua identidade e privacidade com relação aos resultados obtidos a partir de seus exames;
- Qualquer dado do seu prontuário, mesmo anteriores à assinatura desse termo, poderá ser utilizado no estudo, respeitando-se os termos de privacidade e confidencialidade;
- Assim como o pesquisador, você não receberá qualquer forma de bonificação pela participação no estudo;

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis, que podem ser encontrados no Hospital das Clínicas da UNESP – Unidade de Registros Gráficos (fone: 3811-6135), Seção de Quimioterapia (fone: 3811-6038) ou Laboratório de Hematologia (fone: 3811-6041 ramal 202). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo telefone (14) 3811-6143 ou e-mail: capellup@fmb.unesp.br.

Consentimento

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

Nome do voluntário

Assinatura do voluntário

Data: ____/____/____

Preencher abaixo em caso de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Nome do responsável

Assinatura do responsável

Data: ____/____/____

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente identificado(a) acima (e/ou seu representante legal) e forneci a este(a) paciente uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido datado e assinado.

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

Pesquisadores responsáveis:

Dr. Daniéliso Renato Fusco: danieliso@cardiol.br

Dr. Rafael Dezen Gaiolla – rgaiolla@fmb.unesp.br

Dr.ª Beatriz Matsubara: beatrizm@fmb.unesp.br

Dr.ª Lucilene Silva Ruiz e Resende: lresende@fmb.unesp.br

ANEXO 5

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):

Comorbidades: _____

Medicamentos regulares (doses):

Exames cardiovasculares 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 maciço

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:

Exame clínico Data ____/____/____

Queixas e exame físico:

Exames bioquímicos Data (___/___/___)

Na: ___ K: ___ Ca: ___ P: ___ Glicemia de jejum: ___ Uréia: ___ Creat: ___ TGO: ___

TGP: ___ GGT: ___ FA: ___ DHL: ___ AU: ___ PT: ___ Alb: ___ Glob.: ___ $\beta_2\mu$: ___

TG: ___ Colest. ___ HDL colest.: ___ LDL colest.: ___ Troponina sérica: ___

Hb: ___ Ht: ___ Ret: ___ Eritroblastos: ___ VHS: ___ Plaq.: ___ GB: ___

Outros achados: _____

Estresse oxidativo: _____

_____ Data: ___/___/___

ECG: _____ Data: _____

___/___/___

ECO: _____

_____ Data: ___/___/___

Espessura íntima média das carótidas:

_____ Data: ___/___/___

Teste ergométrico _____

_____ Data: ___/___/___

Dose plena da DOXO? S ou N _____

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

Intercorrências na QT: _____

OBS: _____

ANEXO 6



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Fls.
Proc.
Rub.

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Tese de Doutorado

Título constante no parecer inicial de aprovação:
AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE SUB-CLÍNICA TARDIA ANTRACICLINA-
INDUZIDA EM PACIENTES TRATADOS PARA LINFOMA NÃO-HODGKIN E
LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA

Título final:
AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA TARDIA EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE LINFOMA NÃO HODGKIN TRATADOS COM
ANTRACICLINAS

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 08 / 11 / 10

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.


Meliza Goi Roscani
Nome/assinatura do Orientador(a)


Daniéliso Renato Fusco
Nome/assinatura do Orientado(a)

14:50 21/01/2015 0000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP