

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Kátia Regina Lopes Alves

**Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para transplante
autólogo de células-tronco hematopoiéticas**

Juiz de Fora

2020

Kátia Regina Lopes Alves

Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.
Área de concentração: Hematologia

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientadora: Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Alves, Kátia Regina Lopes.

Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas / Kátia Regina Lopes Alves. -- 2020.

91 f.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientadora: Kelli Borges dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2020.

1. Antineoplásicos. 2. Cardiotoxicidade. 3. Fatores de risco. 4. Transplante autólogo. 5. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. I. Hallack Neto, Abrahão Elias , orient. II. Borges dos Santos, Kelli, coorient. III. Título.

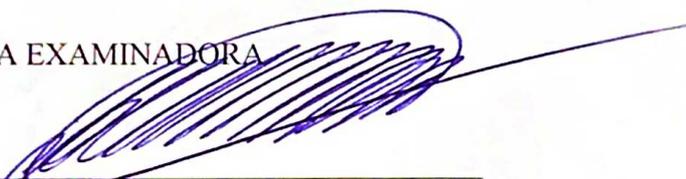
Kátia Regina Lopes Alves

Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para transplante autólogo de células-tronco hematopoiética

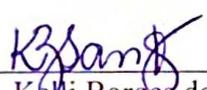
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira

Aprovada em 13/03/2020

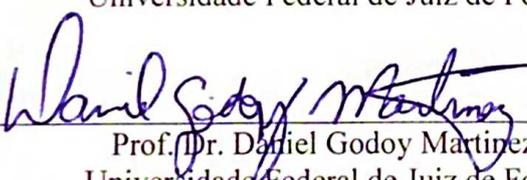
BANCA EXAMINADORA



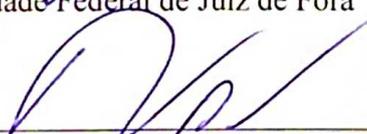
Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Profa. Dra. Keli Borges dos Santos - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Erich Vinícius de Paula
Universidade Estadual de Campinas

Este trabalho é dedicado aos pacientes que, mesmo em momentos de dor, aceitaram com generosidade a participação no estudo, contribuindo grandemente para nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

Nesses dois anos de mestrado, de muito estudo e esforço, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este sonho. Por isso expresso aqui, através de palavras sinceras, um pouco da importância que elas têm nesta conquista e a minha gratidão a todas elas.

Primeiramente, agradeço a Deus e Nossa Senhora Aparecida, que me abençoaram com tantos presentes e pessoas maravilhosas sempre ao meu redor.

Aos meus pais, Valmique e Maria Rita, que nunca me desamparam e fazem sempre dos meus sonhos os seus.

Às minhas irmãs Rosa Amélia, Ana Luiza e, é claro, meu afilhado Gabriel, que tornam meus fins de semana mais leves. Sempre me dando atenção e uma “importância” de irmã mais velha que nem mereço.

Ao meu esposo, Átilla, querido, que está sempre ao meu lado. Deixando vários fins de semana e noites de sono de lado, enquanto estou nos estudos ou trabalho. Obrigada pelo apoio incondicional.

Obrigada por desejarem sempre o melhor para mim, pelo esforço que fizeram para que eu pudesse superar cada obstáculo em meu caminho e chegar aqui e, principalmente, pelo grande amor que vocês têm por mim. À vocês, minha família, sou eternamente grata pela felicidade que tenho.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto, meu orientador e, sobretudo, um grande amigo. Pelo exemplo de profissional e meu grande incentivador desde o primeiro dia que o conheci, enquanto eu ainda iniciava a residência médica em hematologia. Obrigada por me fazer ver novos caminhos e por sua dedicação – deixando, por muitas vezes seus momentos de descanso para me ajudar e me orientar. E, principalmente, por ter depositado sua confiança em mim ao longo desse tempo. Agradeço o acesso a seu conhecimento, sempre rápido e preciso.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos, que se mostrou solícita as minhas várias dúvidas. Ressalto sua didática e conhecimento que varia da estatística à hematologia, me mostrando sempre novos pontos de vista e aprendizado.

À Isabela, que me aproximou mais do mundo estatística e esteve sempre disposta a me ajudar.

Aos vários professores e incentivadores que já passaram por minha vida e que têm suma importância também em minhas escolhas e caminhos trilhados. À professora Mariza, que acreditou em minha escolha e vontade acadêmica – pelos ensinamentos diários, muito em hemoterapia, mas também como um espelho de professora e bom coração. A professora Sabine que também contribuiu muito nessa fase tão nova para mim, me apresentando, por várias vezes a didática. Ao professor Marcelo Dias de Castro, que me apresentou à hematologia. Aos professores Antônio José Fonseca de Paula e Antônio Carlos Jorge Mizziara – que me mostraram o cuidado e o carinho com cada um de seus pacientes e me aproximaram da oncologia.

Aos meus amigos queridos, tanto os mais “antigos” de Barroso, quanto as amizades sinceras que conheci em Juiz de Fora. Me desculpem pelas minhas faltas. Obrigada a vocês que mesmo distantes me fazem felizes e próximos me ajudam nos percalços. À Yara, sempre preocupada e atenciosa, me ajudando sempre com vários detalhes do trabalho, me “colocando pra frente” e incentivando sempre.

Meus agradecimentos sinceros aos amigos do serviço de transplante de medula óssea do Hospital Monte Sinai. Ao Dr. Ângelo e seu infindável conhecimento, que gentilmente nos recebeu no serviço. Ao enfermeiro Rodrigo, que entendeu todas as minhas dificuldades e me ajudou imensamente na coleta de dados. A toda a equipe do TMO que me recebeu de forma acolhedora e sempre disposta.

Obrigada aos amigos do HU, pela atenção e por serem tão solícitos. Aos enfermeiros, principalmente Ana Carolina. Ao Leonardo, pelas sugestões sempre produtivas. Ao laboratório e serviço de ecocardiograma – em especial Dr. José Dondice pelos esclarecimentos e ajuda do ponto de vista cardiológico.

Agradeço a todos que tornaram este trabalho realidade.

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado.” (SHINYASHIKI, 2011, p. 15).

RESUMO

Pacientes que recebem transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas têm uma maior incidência cumulativa de complicações cardiovasculares. Entre os fatores de risco associados a essas complicações estão a quimioterapia administrada no condicionamento, a terapêutica pré transplante e fatores de risco cardiovasculares pré existentes. Desta forma objetivamos avaliar a incidência e o grau de cardiotoxicidade precoce após regime de condicionamento para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Foram avaliados todos os pacientes submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e Hospital Monte Sinai, entre março de 2018 a maio de 2019 e os pacientes que realizaram o procedimento no Hospital Universitário em outubro de 2019. Os dados relativos ao exame físico pré e pós quimioterapia de condicionamento e resultados de exames propedêuticos rotineiros foram coletados, sendo solicitados dosagem de troponina I antes do condicionamento, no início da neutropenia e aproximadamente 30 dias após a infusão da célula tronco hematopoiética. Foi realizado ecocardiograma 30 a 60 dias após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, classificando as alterações de acordo com a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Dos 33 pacientes avaliados, 7 (21,2%) apresentaram cardiotoxicidade pelo ecocardiograma, sendo que 4 apresentaram cardiotoxicidade grau I e 3 pacientes grau II. Um paciente apresentou alteração no exame de TnI no nadir pós quimioterapia e um paciente teve o exame positivo 30 dias após o transplante. Ambos sem associação com alteração precoce no ecocardiograma realizado após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Houve uma redução de 71,53% para 64,75% entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo pré e pós condicionamento ($p = 0,00013$). A correlação de Pearson se mostrou positiva (0,40) quando avaliada a administração de mais que 9g de ciclofosfamida e cardiotoxicidade. Alterações clínicas do aparelho cardiovascular demonstra relação com estadiamento avançado e mais que um ano entre o diagnóstico e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ($p = 0,01$, em ambos). Sinais específicos de congestão têm correlação com radioterapia em área cardíaca e uso de mais que 400mg de doxorubicina pré-transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ($p = 0,02$ e $p = 0,01$, respectivamente). Nossos achados permitem concluir que a

injúria cardíaca é um evento presente nos pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e está mais associada a terapêutica pré transplante que a quimioterapia de condicionamento em nossa avaliação. No entanto estudos com um maior número de pacientes e padronização de exames capazes de identificar cardiotoxicidade precocemente, antes que a lesão se torne irreversível, ainda são necessários.

Palavras-chave: Antineoplásicos. Cardiotoxicidade. Fatores de risco. Transplante Autólogo. Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

ABSTRACT

Patients who receive autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) have a higher cumulative incidence of cardiovascular complications. Among the risk factors associated with these complications are chemotherapy administered in conditioning, pre-transplant therapy and pre-existing cardiovascular risk factors. Thus, we aim to evaluate the incidence and the degree of early cardiotoxicity after conditioning for autologous hematopoietic stem cell transplantation. All patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation at the University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora and Hospital Monte Sinai between March 2018 and May 2019 were evaluated, and the patients who underwent the procedure at University Hospital in October 2019. Data related to physical examination before and after conditioning chemotherapy and results of routine propaedeutic examinations were collected, and troponin I dosage was requested before conditioning, at the beginning of neutropenia and approximately 30 days after hematopoietic stem cell infusion. An echocardiogram was performed 30 to 60 days after autologous hematopoietic stem cell transplantation, classifying the changes according to the Brazilian Cardio-Oncology Directive of the Brazilian Society of Cardiology. Of the 33 patients evaluated, 7 (21.2%) had cardiotoxicity by echocardiogram, 4 of which had grade I cardiotoxicity and 3 patients had grade II. One patient had a change in the TnI test in nadir after chemotherapy and one patient had a positive test 30 days after transplantation. Both were not associated with an early change in echocardiogram performed after autologous hematopoietic stem cell transplantation. There was a reduction from 71.53% to 64.75% between the mean left ventricular ejection fraction before and after conditioning ($p = 0.00013$). Pearson's correlation was shown to be positive (0.40) when the administration of more than 9g of cyclophosphamide and cardiotoxicity was evaluated. Clinical changes in the cardiovascular system demonstrate a relationship with advanced staging and more than one year between diagnosis and autologous hematopoietic stem cell transplantation ($p = 0.01$, in both). Specific signs of congestion correlate with radiotherapy in the cardiac area and use of more than 400mg of doxorubicin before autologous hematopoietic stem cell transplantation ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively). Our findings allow us to conclude that cardiac injury is an event present in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation and is more

associated with pre-transplant therapy than conditioning chemotherapy in our assessment. However, studies with a larger number of patients and standardization of tests capable of identifying cardiotoxicity early, before the lesion becomes irreversible, are still necessary.

Keywords: Antineoplastic Agents. Cardiotoxicity. Risk Factors. Transplantation, Autologous. Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1	– Exemplo de regimes mieloablativos não mieloablativos e de intensidade reduzida – de acordo com as combinações de agentes comumente usados	23
Quadro 2	– Indicações padrões de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico aparentado e autólogo, baseada nas recomendações do European Group for Blood and Marrow Transplantation	26
Quadro 3	– Esquemas de tratamento mais utilizados pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas – incluindo protocolos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde e sistema privado de saúde e que possuem entre suas drogas antraciclinas, alquilantes e derivados da platina	27
Quadro 4	– Protocolos de quimioterapia frequentemente utilizados no condicionamento de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo	29
Quadro 5	– Definições da síndrome metabólica de acordo com o Painel de Tratamento III do Programa Nacional de Educação para o Colesterol, a Federação Internacional de Diabetes, a American Heart Association e a Organização Mundial de Saúde.....	30
Quadro 6	– Sistema de classificação da New York Heart Association (NYHA) de 1994.....	34
Quadro 7	– Estratégias não invasivas para detecção e monitoramento precoces da toxicidade cardíaca	35
Figura 1	– Efeitos colaterais cardiotoxicos do tratamento quimioterápico e de radiação	39
Quadro 8	– Recomenda-se que pacientes com câncer que atendam a algum dos seguintes critérios sejam considerados com risco aumentado de desenvolver disfunção cardíaca	49
Gráfico 1	– Relação entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo do ecocardiograma pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas	58

Gráfico 2	–	Relação entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo do ecocardiograma pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas (excluindo os pacientes que tiveram a fração de ejeção de ventrículo esquerdo do ecocardiograma mais elevada no ecocardiograma pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas).....	59
Gráfico 3	–	Diferença entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo no ecocardiograma pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas	60
Gráfico 4	–	Relação entre o uso de ciclofosfamida e a fração de ejeção de ventrículo esquerdo pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas	61
Gráfico 5	–	Gráfico da relação entre o uso de doxorubicina e a fração de ejeção de ventrículo esquerdo pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da população e alterações clínicas do aparelho cardiovascular pós-transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas	54
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BEAC	Carmustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida
BEAM	Carmustina, etoposide, citarabina, melfalan
BU/CY	Busulfan e Ciclofosfamida
CBV	Carmustina, etoposide e ciclofosfamida
CD34	Cluster of Differentiation 34
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DM	<i>Diabetes melittus</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo
FLAG-IDA	Fludarabina, ARA-C, idarrubicina e G-CSF
FLU/BU	Fludarabina e Busulfan
Gy	Grays
HU/UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
ISS	International Staging System
LEAC	Lomustina, etoposideo, citarabina e ciclofosfamida
LEAM	Lomustina, etoposide, citarabina e melfalan
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LNH	Linfoma Não Hodgkin
MA	Mieloblástico
MEL	Melfalan
MEL/BU	Melfalan e Bulsulfan
MM	Mieloma Múltiplo
NMA	Não Mieloablativos
OMS	Organização Mundial de Saúde

PA	Pressão Arterial
RC	Remissão Completa
RI	Resistência à Insulina
RIC	Intensidade Reduzida (do inglês: Reduced-Intensity Conditioning)
RNA	Ácido Ribonucleico
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	Sangue Periférico
TACTH	Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
Tnl	Troponina I
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	21
2.2	REGIMES DE CONDICIONAMENTO.....	22
2.2.1	Condicionamento mieloablativo	23
2.2.2	Condicionamento não mieloablativo	24
2.2.3	Condicionamento de intensidade reduzida	25
2.3	TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	25
2.4	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	30
2.4.1	Fatores de risco e prevalência	30
2.4.2	Definição e classificação	33
2.4.3	Propedêutica laboratorial e de imagem	34
2.5	CARDIOTOXICIDADE.....	37
2.5.1	Quimioterápicos relacionados a cardiotoxicidade	39
2.5.2	Cardiotoxicidade relacionada a radioterapia	41
2.5.3	Prevenção da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico	42
3	OBJETIVOS	45
3.1	OBJETIVO GERAL.....	45
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
4	MATERIAL E MÉTODO	46
4.1	DESENHO DO ESTUDO	46
4.2	POPULAÇÃO	46
4.3	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	46
4.4	COLETA DE DADOS.....	47
4.5	DEFINIÇÕES.....	49
4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	51
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
5	RESULTADOS	54
5.1	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	54
5.2	CARDIOTOXICIDADE AVALIADA PELO ECOCARDIOGRAMA	57

5.3	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E CARDIOTOXICIDADE AVALIADA PELO ECOCARDIOGRAMA	60
5.4	CARDIOTOXICIDADE MANIFESTADA POR ALTERAÇÕES CLÍNICAS DO APARELHO CARDIOVASCULAR PÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	63
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A – Formulário de coleta de dados	78
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	83
	ANEXO A – Declarações de Infraestrutura e concordância	85
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética pela Plataforma Brasil	89

1 INTRODUÇÃO

Mais de 68.000 pacientes recebem transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou autólogo pelo mundo anualmente, sendo 53% deles TCTH autólogo (NIEDERWIESER *et al.*, 2016). Entre os pacientes que sobrevivem a esse tratamento existe uma maior incidência cumulativa de complicações cardiovasculares (CHOW *et al.*, 2014).

Entre os motivos para essas complicações devemos levar em conta, além da quimioterapia em alta dose administrada no condicionamento, a exposição terapêutica pré transplante, a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e outras condições clínicas prévias (CHOW *et al.*, 2014). Como exemplo de drogas usadas no tratamento onco-hematológico pré TCTH estão as antraciclina que, juntamente com a radioterapia envolvendo o coração, são importantes determinantes para o desenvolvimento de falência cardíaca no pós-TCTH (LIPSHULTZ *et al.*, 2013).

A DECH crônica em atividade denota uma condição inflamatória crônica que contribui para doença aterosclerótica e, mais importante, os imunossuppressores usados para tratar DECH crônica (ex.: glicocorticoides, inibidores da calcineurina, sirolimus) têm diversos efeitos cardiovasculares adversos – incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina, disfunção renal e dislipidemia (CHOW *et al.*, 2014). Além destas causas de complicações, devem ser consideradas condições cardiovasculares pré-existentes, como tabagismo, HAS, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade, que são fatores de risco independentes da exposição terapêutica (CHOW *et al.*, 2014).

As complicações cardíacas decorrentes de regimes de condicionamento intensivos administrados antes do TCTH, como a quimioterapia em alta dose com ciclofosfamida e irradiação corporal total são bem documentadas – geralmente os pacientes se apresentam clinicamente com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e pancardite (MURDYCH; WEISDORF, 2001). Entre as drogas citotóxicas usadas nos regimes pré-TCTH estão bussulfan, carmustina e citarabina que também podem causar cardiotoxicidade significantes. Além disso, infarto agudo do miocárdio (IAM) e arritmias cardíacas incluindo parada cardíaca, como consequência da infusão de medula criopreservada, têm sido reportadas durante a fase aguda do TCTH (MURDYCH; WEISDORF, 2001).

Pesquisas sobre a cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia têm revelado que o remodelamento cardíaco depois da exposição é associado com adelgaçamento da parede e aumento de diâmetro de ventrículo esquerdo (VE) com subsequente aumento de estresse na parede de VE no final da sístole (ARMENIAN *et al.*, 2014).

De acordo com o *guideline* internacional de oncologia, por meio do ecocardiograma é possível definir a cardiotoxicidade como uma redução absoluta da FEVE de 10% associado ao declínio abaixo do valor de normalidade de 50%. E é usada como um dos critérios para a descontinuação de quimioterapia (CARDINALE *et al.*, 2006). O aumento precoce da troponina I (TnI) é outro critério de definição de toxicidade cardíaca após quimioterapia em alta dose. O aumento da troponina é um forte preditor de disfunção ventricular esquerda com piores resultados cardiológicos, pacientes que persistiram com um aumento da TnI após um mês apresentam risco ainda mais elevado. O aumento de TnI logo após quimioterapia em alta dose é decorrente da injúria a célula miocárdica e, portanto, um preditor importante de cardiotoxicidade (CARDINALE *et al.*, 2006).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) tem se mostrado eficazes na redução da progressão de disfunção do ventrículo esquerdo em diferentes cenários clínicos, incluindo a cardiomiopatia induzida por antraciclina. Desta forma estudos que se referem a modelos experimentais sugere que o sistema renina angiotensina cardíaco tem um importante papel no desenvolvimento de cardiomiopatia induzida por antraciclina e o tratamento com IECA protege contra a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia (CARDINALE *et al.*, 2006).

Cardinale *et al.* (2006) afirmam que o tratamento precoce com enalapril em pacientes com evidência de injúria a célula miocárdica (aumento de TnI) após quimioterapia em alta dose previne o desenvolvimento de cardiotoxicidade e a ocorrência de eventos clínicos adversos relacionados. Na cardiopatia induzida por antraciclina o uso de enalapril tem sido provado como benéfico no prolongamento da sobrevida e prevenindo mais deterioração da função cardíaca e, desta forma, é também utilizado como uma estratégia profilática em pacientes de alto risco selecionados para a prevenção de cardiotoxicidade (CARDINALE *et al.*, 2006).

Segundo Murbraech *et al.* (2015), sobreviventes ao transplante têm um aumento aproximado de três vezes no risco de complicações cardiovasculares. Apesar dos avanços no atendimento do paciente pós-TCTH, as complicações cardiovasculares estão entre as principais complicações nos pacientes sem doença

recidivada ou segunda neoplasia – estando atrás apenas da DECH crônica, que como já citado, também é um fator de risco cardiovascular (GAVRIILAKI *et al.*, 2019).

A ICC é uma seqüela descrita durante o período imediato pós-TCTH. As taxas de mortalidade precoces atribuídas a essa complicação vão de 1% a 9% e de morbidade variam de 5% a 43% (ARMENIAN *et al.*, 2008). Trata-se de um dos efeitos adversos pós quimioterapia de maior gravidade e frequência, variando entre 5 e 30% nos estudos – sendo mais prevalente naqueles pacientes que possuem outros fatores de risco cardiovascular além da realização do tratamento oncológico. Podendo ainda levar a interrupção do tratamento, interferindo na chance de cura do paciente ou no controle adequado da doença (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

No entanto, estratégias efetivas de *screening* não são bem estabelecidas. Assim sendo, a identificação dos fatores de risco modificáveis e implementação de métodos propedêuticos eficazes são a chave para que pacientes pós-TCTH, com evidência de injúria a célula miocárdica após quimioterapia em alta dose, possam receber diagnóstico e tratamento precoces prevenindo o desenvolvimento de cardiotoxicidade e a ocorrência de eventos clínicos adversos relacionados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

A história do transplante de medula óssea nos remete a década de 40, quando cientistas empenharam seus esforços em investigar se seria possível driblar o efeito letal da radiação ionizante contida nas armas de destruição em massa da segunda guerra mundial (EAVES, 2015). Lorenz e equipe (apud GRATWOHL; MOHTY; APPERLEY, 2019) relataram proteção contra radiação ao infundir células da medula óssea em camundongos expostos à radiação. Nesta época foi levantada a hipótese de que haveria uma proteção humoral advinda das células do baço e da medula que eram infundidas em pacientes que ficaram expostos a radiação, no entanto, em meados dos anos 50, esse pensamento foi afastado.

Apesar da importância histórica hoje sabemos que a base do TCTH está em submeter o paciente a altas doses de radiação ou quimioterapia que destroem a medula óssea “dando espaço” e suprimindo as células imunológicas deste doente para que as células do doador repovoem aquele espaço. Sugerindo este princípio Thomas e colaboradores (apud mostraram que seria possível o tratamento de paciente com leucemia a partir de infusão de células-tronco. E em 1958, o grupo de Mathé tentou resgatar seis trabalhadores expostos a radiação em acidente com reatores nucleares através do transplante de medula óssea – obtendo sucesso em quatro deles (STORB, 2019).

Nos anos consecutivos houve uma evolução nos estudos sobre os regimes de condicionamento e a compatibilidade entre doadores e receptores de medula óssea. Com um refinamento dos regimes de condicionamento na segunda metade da década de 1960, tanto para a irradiação corporal total (TBI) quanto para os regimes de quimioterapia em alta dose. Além disso, Thomas e equipe (apud STORB, 2019) descrevem a importância da histocompatibilidade em reduzir a rejeição do enxerto e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), incluindo o uso de imunossuppressores para prevenção dessas complicações que, mesmo quando doador e receptor estão bem pareados em relação ao HLA (do inglês: *human leukocyte antigen*), pode ser um problema.

Com as técnicas atuais o TCTH pode ser classificado em relação ao tipo de doador, separados em células-tronco autólogas e alogênicas (aparentado ou não aparentado) e a fonte das células-tronco – que podem ser provenientes da medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. As indicações incluem diversas doenças do sistema hematopoiético, como anemia aplásica, distúrbios congênitos do sistema hematopoiético, leucemia, mieloma múltiplo e linfoma, além de alguns tipos de neoplasias não hematológicas (GRATWOHL; MOHTY; APPERLEY, 2019).

2.2 REGIMES DE CONDICIONAMENTO

O condicionamento pré-TCTH consiste em um regime preparatório que ocorre antes da infusão do enxerto de células-tronco (NAGLER; SHIMONI, 2019). E pode incluir quimioterapia em alta dose, radioterapia ou os dois regimes combinados, com o objetivo de reduzir a carga do tumor – em se tratando de uma doença neoplásica – e suprimir o sistema imune do receptor, para que possa acontecer o enxerto de células-tronco. Algumas exceções se fazem em bebês com sinais de imunodeficiência graves e em pacientes com anemia aplásica severa com doador singênico (irmão gêmeo idêntico) (BACIGALUPO *et al.*, 2009).

Existem diferentes tipos de TCTH, assim sendo também dispomos de diferentes tipos de condicionamento que variam em relação aos constituintes, doses, horários e número de dias de administração (Quadro 1). Dependendo do tipo de doador de células-tronco, por exemplo são utilizados esquemas e intensidades diferentes no TCTH autólogo e alogênico e podem ser mais acentuadas em doadores não relacionados ou incompatíveis, bem como no TCTH de doadores alternativos. Além disso, no momento da escolha dos regimes de condicionamento pré-TCTH, também é levada em consideração a doença para a qual o transplante está sendo realizado e o doente, visando a utilização de um protocolo eficaz contra a doença e que mantenha a integridade do receptor – com atenção a fragilidade ou presença de comorbidades nesse paciente, por exemplo (NAGLER; SHIMONI, 2019).

No Quadro 1 está descrito exemplos de regimes mieloablativos e não mieloablativos, com os agentes mais comumente utilizados.

Quadro 1 – Exemplo de regimes mieloablativos não mieloablativos e de intensidade reduzida – de acordo com as combinações de agentes comumente usados

<p>Mieloablativos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cy/TBI (TBI 12Gy seguido por Cy 60 mg/kg IV × 2 dias) - BU/Cy (BU 4 mg/kg × 4 dias e Cy 60 mg/kg × 2 dias) - TBI >5 Gy em dose única ou >8 Gy fracionada - Bu >8 mg/kg oral ou equivalente endovenoso
<p>Não mieloablativos</p> <ul style="list-style-type: none"> - TBI <2 Gy± análogos da purina - Flu + Cy ± ATG - Flu +AraC + Ida - Cladribina + AraC - Irradiação total de linfócitos + ATG
<p>Intensidade reduzida</p> <ul style="list-style-type: none"> - FLU/MEL*, - FLU/BU*, - FLU/Thiotepa*, - FLU/TBI*

Legenda: * em doses até 30% menores

AraC : citarabina	Ida : idarubicina
ATG : globulina antitimócito	Gy : grays
Bu : busulfan	Flu : fludarabina
Cy : ciclofosfamida	TBI : irradiação corporal total

Fonte: Elaborado pela autora (2020), adaptado de Bacigalupo et al. (2009).

2.2.1 Condicionamento mieloablativo

Nessa modalidade de condicionamento geralmente são administrados TBI e/ou agentes alquilantes, são usados no TCTH autólogo e alogênico e, em altas doses, são capazes de não permitir a recuperação hematológica em praticamente todos os indivíduos – visto que uma recuperação sem um enxerto é a exceção e seria acompanhada de uma pancitopenia profunda e prolongada com alto risco de morte.

Desta forma para que a hematopoiese seja restaurada é necessária a infusão das células-tronco hemopoiéticas (BACIGALUPO *et al.*, 2009).

O condicionamento mieloblatoivo (MA) baseado em quimioterapia tem como protótipo o busulfan e ciclofosfamida (BU/CY), desenvolvido pelo grupo Johns Hopkins desde 1983, como uma alternativa ao TBI (NAGLER; SHIMONI, 2019). Recentemente estudos revelam novas possibilidades de protocolos que incluem melfalan e busulfan (MEL/BU), fludarabina e busulfano (FLU/BU) – este último demonstrando um perfil de toxicidade mais favorável com eficácia semelhante quando comparado com BU/CY em pacientes com leucemia mieloide aguda (RAMBALDI *et al.*, 2015).

O TBI é muito utilizado no condicionamento de pacientes com leucemia aguda antes do TCTH. Esse tratamento garante o efeito mieloablatoivo e imunossupressor, além de melhor ação antileucêmica – já que age de forma homogênea por todo o corpo, garantindo a cobertura de santuários como sistema nervoso central (SNC) e testículos. Existe uma grande heterogeneidade em relação as doses e fracionamento da radioterapia, que variaram entre 8 e 14,4 grays (Gy), com dose por fração variando entre 1,65 e 8 Gy (NAGLER; SHIMONI, 2019).

Nagler *et al.* (2013) concluíram em seu estudo que o condicionamento com BU/CY (sendo busulfan IV) tem resultados equivalentes ao TBI em pacientes com LMA em remissão completa (RC). Lembrando que, levando em consideração os efeitos adversos do TBI pós-TCTH alogênico, é sabido que o TBI em dose MA possui efeitos adversos como diabetes, hipertensão e eventos cardiovasculares mais intensos. Além disso a quimioterapia cursa com menores taxas de DECH crônica.

Assim como o TBI, os demais condicionamentos MA estão associados a diversos tipos de toxicidade, inclusive doença cardiovascular, limitando o TCTH alogênico a pacientes jovens e com bom “*performance status*”. Desta forma, foram desenvolvidos regimes não mieloablatoivos (NMA) e de intensidade reduzida (do inglês: *reduced-intensity conditioning* – RIC) (NAGLER; SHIMONI, 2019).

2.2.2 Condicionamento não mieloablatoivo

Bacigalupo *et al.* (2009) definem o condicionamento NMA como um regime que causará citopenia mínima e não requer suporte de células-tronco.

Juntamente com o RIC, o condicionamento NMA foi desenvolvido para reduzir a toxicidade contra os órgãos do receptor, mantendo o efeito antineoplásico, mas sendo passível de ser realizado em pacientes idosos e com comorbidades. Têm o objetivo de erradicar ao máximo a doença, com imunossupressão adequada para o enxerto, permitindo e confiando mais no efeito enxerto versus leucemia (NAGLER; SHIMONI, 2019).

Os primeiros protocolos NMA descritos incluem a radioterapia em baixa dose – TBI 1 a 2 Gy e o FLAG-IDA (fludarabina, Ara-C, idarubicina e G-CSF), este último pioneiro em MD Anderson (NAGLER; SHIMONI, 2019).

2.2.3 Condicionamento de intensidade reduzida

Os RIC diferem dos MA por possuírem uma dose de alquilantes e TBI reduzidas em até 30%, trazendo menor toxicidade nos pacientes que são submetidos a esses protocolos. No entanto são capazes de produzir uma citopenia irreversível, sendo necessária a infusão de células-tronco para que não ocorra morte do paciente relacionada a aplasia que foi provocada – fato que também o difere dos protocolos NMA. Desta forma os protocolos RIC não se encaixam nem como MA, nem como NMA (BACIGALUPO *et al.*, 2009).

Dentre os principais RIC estão FLU/MEL, FLU/BU, FLU/Thiotepa e FLU/TBI – em doses reduzidas. Esses protocolos conseguem uma menor mortalidade relacionada ao tratamento em relação aos protocolos MA (BACIGALUPO *et al.*, 2009).

2.3 TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) é o mais realizado dentre todos os tipos de TCTH, e as neoplasia hematológicas que mais comumente culminam para essa indicação são o linfoma (Hodgkin e não Hodgkin) e o mieloma múltiplo (MM). Segundo Niederwieser *et al.*, (2016), levando-se em conta os 194 estados membros da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012 as doenças linfoproliferativas foram as mais transplantadas e desses, 88% com indicação de TACTH. Nesse grupo as indicações mais frequentes foram as doenças de células plasmáticas – principalmente o MM (HOŁOWIECKI, 2008) (Quadro 2).

Quadro 2 – Indicações padrões de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico aparentado e autólogo, baseada nas recomendações do European Group for Blood and Marrow Transplantation

Doença oncológica	Grupo de risco	Transplante alogênico (doador relacionado)	Transplante autólogo
LMA	Risco padrão	J	J
	Risco padrão: RC >1, progressão de doença	P	J
	Alto risco em RC1 ou em todos os RC > 1 e fase inicial da recidiva	P	J
	Perda de remissão ou doença avançada	E	NR
LNH agressivos	RC1, com indicadores prognósticos de alto risco		J
LNH agressivos e recidivados	RC > 1, RP	E	P
LNH de baixo grau	RC1	NR	E
	Recaída, RC > 1	J	P
Linfoma de Hodgkin	RC1, alto risco		E
	Doença recidivada, RC > 1, RP	J	P
	Forma refratária	E	E
Mieloma múltiplo	RC1	NR	P
	Após progressão RC > 1, RP, alto risco	J	P

Legenda: LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma não Hodgkin; RC1: primeira resposta completa; RC > 1: remissões consecutivas alcançadas após recaídas; RP: resposta parcial; J: indicação justificada, mas exigindo confirmação em estudos clínicos; E: uso experimental em estudos clínicos; P: indicação padrão; NR: geralmente não recomendado

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Hołowiecki (2008).

No TACTH as células progenitoras geralmente são coletadas do sangue periférico. Estima-se a quantidade de células-tronco no sangue periférico com o uso da molécula de superfície celular cluster of differentiation 34 (CD34). Essas células são coletadas por leucaférese depois de mobilizadas comumente com o uso de granulocyte colony-stimulating fator (G-CSF, da sigla em inglês para fator estimulador de colônia de granulócitos). Durante o processo de coleta de células hematopoiéticas por aférese, podem ser processados até 25 litros de sangue em quatro horas, o que geralmente capta células-tronco CD34+ no sangue periférico em número suficiente para garantir um enxerto rápido ($> 2 \times 10^6$ células CD34/kg) (COPELAN, 2006; HÜBEL, 2019). Após esse processo as células-tronco hematopoiéticas geralmente são congeladas a temperaturas abaixo de -140°C e são usadas dentro de algumas semanas, embora, quando congeladas, sejam viáveis por anos – o produto final inclui 5 a 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) como um crioprotetor das células progenitoras e 0,05 a 0,25 mL de solução estabilizadora ACD-A por mL do produto (COPELAN, 2006; WUCHTER, 2019).

Antes de chegar ao TACTH os pacientes oncológicos recebem tratamento quimioterápico, que geralmente incluem antraciclinas e agentes alquilantes e, quando somados à quimioterapia em alta dose no condicionamento do transplante, aumentam o potencial de toxicidade cardíaca (MORANDI *et al.*, 2005) (Quadro 3).

Quadro 3 – Esquemas de tratamento mais utilizados pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas – incluindo protocolos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde e sistema privado de saúde e que possuem entre suas drogas antraciclinas, alquilantes e derivados da platina

Doença oncológica	Protocolos utilizados em primeira linha e recidiva
LMA	<ul style="list-style-type: none"> – Citarabina + daunorrubicina (3+7) – Citarabina + idarrubicina (3+7)
LNH	<ul style="list-style-type: none"> – R CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona)

	<ul style="list-style-type: none"> - Hyper CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona; em ciclos alternados com metotrexate, citarabina e metilprednisolona)
LNH e recidivados	<ul style="list-style-type: none"> - R ICE (rituximabe, ifosfamida, carboplatina, etoposide); - R DHAP (rituximabe, cisplatina, citarabina e dexametasona), - GDP (gencitabina, dexametasona e cisplatina) - ESHAP (etoposide, metilprednisolona, citarabina, cisplatina)
Linfoma de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> - ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina)
Linfoma de Hodgkin recidivados	<ul style="list-style-type: none"> - ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposide); - DHAP (cisplatina, citarabina e dexametasona)
Mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"> - CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona), - MP (melfalan e prednisona) - MPT (melfalan talidomida e dexametasona) - TD (talidomida e dexametasona), - VTD (bortezomibe, talidomida e dexametasona), - VCD (ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) - VRD (bortezomibe, lenalidomida, dexametasona) - KRD (carfilzomibe, lenalidomida, dexametasona) - Rd (lenalidomida e dexametasona)

Fonte: Elaborado pela autora (2020), adaptado de Johnson e McKenzie (2015); Kwak (2012); Luminari *et al.* (2012); Rajkumar e Kumar (2016).

Dentre os protocolos de condicionamento utilizados antes do TACTH para o tratamento de linfoma estão o BEAM – carmustina, etoposide, citarabina, melfalan (MILLS *et al.*, 1995); BEAC (com uso de ciclofosfamida no lugar do melfalan), LEAM (lomustina, etoposide, citarabina e melfalan) (SANTOS *et al.*, 2014), LEAC (lomustina,

etoposídeo, citarabina e ciclofosfamida (PERZ *et al.*, 2007) e CBV (carmustina, etoposídeo e ciclofosfamida) (SANTOS *et al.*, 2014). Nos pacientes com mieloma múltiplo e doenças de células plasmáticas o melfalan em alta dose é o protocolo mais usado pré-TACTH, incluindo o RIC – MEL140 para os pacientes mais idosos e com comorbidades mais graves.

O TACTH não induz a DECH (COPELAN, 2006) e, dessa forma, não se aplica a utilização de terapia imunossupressora adicional para profilaxia de DECH ou corticoterapia em alta dose para seu tratamento – medicações que poderiam corroborar ainda mais com o desfecho de doenças cardiovasculares pós-TACTH. Pode ser usado em pacientes idosos e a mortalidade é consideravelmente menor em relação ao alotransplante. Uma contaminação dos enxertos com células tumorais contribui para a recidiva nos cânceres hematológicos, mas a remoção das células tumorais dos enxertos imunologicamente ou com o uso de outras técnicas não parece melhorar a sobrevida. De fato, a falha em erradicar o câncer no paciente é a principal causa de recaída (COPELAN, 2006). O Quadro 4 resume os protocolos de quimioterapia frequentemente utilizados no condicionamento de pacientes submetidos a TACTH.

Quadro 4 – Protocolos de quimioterapia frequentemente utilizados no condicionamento de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo

Regime	Drogas	Dose (mg/m ²)	Frequência
LEAM	lomustina etoposídeo citarabina melfalan	300 mg/m ² 1000 mg/m ² 4000 mg/m ² 140 mg/m ²	D -4 D -3 D -2 de 12/12h D -1
LEC	lomustina etoposídeo ciclofosfamida	300 mg/m ² 1000 mg/m ² 2000mg/m ² /dia	D -5 D -5 D -4, D -3, D -2
LEAC	lomustina etoposídeo citarabina ciclofosfamida	200 mg/m ² 1000 mg/m ² 2000 mg/m ² de 12/12h 1800 mg/m ²	D -7 D -7 D -6, D -5 D -4, D -3, D -2

CBV	ciclofosfamida carmustina etoposide	1800 mg/m ² 450 – 600 mg/m ² 900 – 1600 mg/m ² de 12/12h	D -3, D -2 D -7 D -6 ao D -4
MEL 200	melfalan	200 mg/m ²	D -2, -1
MEL 140	melfalan	140 mg/m ²	D -2, -1

Fonte: Elaborado pela autora (2020), adaptado de Perz et al., (2007) e Santos et al. (2014)

2.4 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A síndrome metabólica (SM) engloba fatores de risco interrelacionados que parecem estar diretamente associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e aumento de mortalidade (GRUNDY *et al.*, 2005).

2.4.1 Fatores de risco e prevalência

As principais alterações clínicas que perfazem a SM são aumento do peso corporal/adiposidade visceral, lipídios elevados, pressão arterial (PA) elevada e hiperglicemia/resistência à insulina (RI) (Quadro 5) (DEFILIPP *et al.*, 2017).

Quadro 5 – Definições da síndrome metabólica de acordo com o Painel de Tratamento III do Programa Nacional de Educação para o Colesterol, a Federação Internacional de Diabetes, a American Heart Association e a Organização Mundial de Saúde

	OMS 1998	NCEP ATP III 2005	IDF/AHA 2009
Definição	DM/IFG ou IGT ou IR mais ≥2 fatores de risco	≥ 3 fatores de risco	≥ 3 fatores de risco
Fatores de risco			
Adiposidade abdominal	Circunferência da cintura: etnia dependente	Circunferência da cintura: >102 cm nos homens; > 88 cm nas mulheres	Circunferência da cintura: definição específica de população e país
Triglicérides	≥150 mg/dL	≥ 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para níveis elevados	≥ 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para níveis elevados

HDL colesterol <i>Homens</i>	< 35 mg/dL	< 40 mg/dL ou tratamento medicamentoso para níveis reduzidos	< 40 mg/dL ou tratamento medicamentoso para níveis reduzidos
<i>Mulheres</i>	< 39 mg/dL	< 50 mg/dL ou tratamento medicamentoso para níveis reduzidos	< 50 mg/dL ou tratamento medicamentoso para níveis reduzidos
Pressão arterial	≥ 140/≥ 90 mmHg	≥ 130/≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para HAS	≥ 130/≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para HAS
Glicemia de jejum	IGT, IFG, ou DM tipo 2	≥ 100 mg/dL ou tratamento medicamentoso para DM	≥ 100 mg/dL ou tratamento medicamentoso para DM
Microalbuminúria	albumina/creatinina > 30 mg		

Legenda: OMS – Organização Mundial da Saúde; NCEP ATPIII (2005) – Painel de Tratamento III do Programa Nacional de Educação para o Colesterol; IDF/AHA (2009) – Federação Internacional de Diabetes/American Heart Association; DM – *diabetes mellitus*; HDL – colesterol de lipoproteínas de alta densidade; HAS – hipertensão arterial sistêmica; IGT – tolerância à glicose diminuída (glicemia pós-prandial de 2 horas 140-199 mg); IFG – glicemia de jejum prejudicada (glicemia de jejum 100–126 mg / dL); IR – resistência à insulina

Fonte: Elaborado pela autora (2020), traduzido de DeFilipp *et al.* (2017).

Esses fatores levam a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, desta forma os indivíduos da população em geral com SM apresentam duas vezes mais chances de desenvolver doenças cardiovasculares do que aqueles sem SM (GRUNDY *et al.*, 2005). E os pacientes pós-TCTH, em especial, têm um risco substancial de desenvolver SM e doença cardiovascular a longo prazo, com uma prevalência estimada de SM entre 31 e 49% entre os submetidos a TCTH (DEFILIPP *et al.*, 2017).

Portanto a SM não é uma entidade discreta conhecida por ser causada por um único fator. A síndrome demonstra uma extensa variação entre os diferentes indivíduos (GRUNDY *et al.*, 2005). E algumas condições individuais associadas incluem envelhecimento, disfunção hormonal, sedentarismo, tabagismo e até mesmo exposição a drogas potencialmente cardiotoxícas (GRUNDY *et al.*, 2005).

Bui, Horwich e Fonarow (2011) listaram os principais fatores de risco relacionados a insuficiência cardíaca. Entre esses fatores os mais importantes incluem idade, sexo masculino, HAS, hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio, doença valvar cardíaca, obesidade (IMC > 30kg/m²) – que pode dobrar o risco de IC – e diabetes. Os fatores de risco clínicos menores incluem tabagismo, dislipidemia,

doença renal crônica, albuminúria, distúrbios da respiração durante o sono, anemia, aumento da frequência cardíaca, fatores de risco dietéticos, estilo de vida sedentário, baixo nível socioeconômico e estresse psicológico. Os autores citam, ainda, fatores imunomediados como cardiomiopatia periparto e infecciosos – virais, parasitários (doença de Chagas) e bacterianos. Avaliam fatores de risco genéticos e morfológicos, sem deixar de relatar os precipitadores de risco tóxicos como álcool, cocaína e terapias oncológicas (BUI; HORWICH; FONAROW, 2011).

Em relação aos pacientes oncológicos é importante prever o potencial de doenças cardíacas, já que o risco pode ser suficientemente alto antes mesmo do início do condicionamento para TCTH. Desta forma Armenian *et al.* (2011) descreveram um risco aumentado para doenças cardiovasculares para esse grupo específico de pacientes e ainda propõem recomendações de abordagem específicas.

Os autores recomendam que os pacientes que, por exemplo, tenham realizado quimioterapia em alta dose com antraciclinas, radioterapia próxima a área cardíaca ou que possuam outros fatores de risco cardiovasculares clássicos associados sejam considerados com risco aumentado para o desenvolvimento de disfunção cardíaca. Dessa forma, eles podem receber atenção voltada à cardioproteção – incluindo drogas cardioprotetoras como dexrazoxane ou formulações de drogas menos tóxicas a função cardíaca como doxorubicina lipossomal, desde que não atrapalhe o tratamento do câncer; além de controle de fatores de risco modificáveis e acompanhamento ecocardiográfico regular para os pacientes de alto risco para desenvolver disfunção cardíaca (ARMENIAN *et al.*, 2011).

A IC recebe ênfase já que seu diagnóstico traz um risco substancial de morbimortalidade, ou seja mais de 2,4 milhões de pacientes hospitalizados têm IC como diagnóstico primário ou secundário, e quase 300.000 mortes anualmente são diretamente atribuíveis à IC (BUI; HORWICH; FONAROW, 2011). Há ainda uma tendência de crescimento da prevalência de IC nos países em desenvolvimento visto a progressão de doenças agudas para crônicas, o envelhecimento da população e o aumento dos fatores de risco (BUI; HORWICH; FONAROW, 2011).

No cenário do TCTH, a ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia entre 5% e 30% nos estudos clínicos e é mais frequente em pacientes que se apresentam com os outros fatores de risco já citados (incluindo terapias tóxicas prévias como antraciclinas e radioterapia torácica). Além disso os efeitos cardiotoxicos clássicos são cumulativos e têm relação com a

dose, a velocidade de infusão, a associação de drogas e com insuficiências hepática e renal (KALIL FILHO *et al.*, 2011; LENNEMAN; SAWYER, 2016).

2.4.2 Definição e classificação

A IC é traduzida como uma síndrome complexa e rodeada de diversas etiologias em que o coração não consegue bombear o sangue e atender a demanda dos tecidos ou necessita de pressões de enchimento muito elevadas para isso. Pode ser subdividida em insuficiência cardíaca crônica e insuficiência cardíaca aguda, onde a primeira demonstra um caráter progressivo e persistente e a segunda requer tratamento imediato devido a instalação mais rápida dos sinais e sintomas (ROHDE *et al.*, 2018).

A alteração relacionada a IC mais conhecida é a redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), no entanto podemos encontrar tanto essa redução do volume sistólico quanto um defeito do enchimento ventricular – disfunção diastólica. E ambas determinam os sintomas e sinais típicos de IC, que resultam da redução do débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou esforço (ROHDE *et al.*, 2018).

Os sinais clínicos de IC podem ser pouco específicos principalmente nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica devido aos processos adaptativos do sistema linfático do indivíduo e não devem ser utilizados como critérios isolados no diagnóstico. No entanto alguns sinais e sintomas de congestão são mais específicos e reconhecidos pelas diretrizes publicadas, podendo ser de grande valia no diagnóstico e acompanhamento do paciente com IC. Entre eles estão a terceira bulha, dispneia e ortopneia, edema sistêmico, turgência de veias jugulares – importantes principalmente na IC descompensada (GIRERD *et al.*, 2018; ROHDE *et al.*, 2018). Sinais típicos de baixo débito cardíaco incluem hipotensão arterial, alterações do nível de consciência, oligúria, pulso filiforme e extremidades frias (ADÃO *et al.*, 2013). Didaticamente esses sinais e sintomas são utilizados na formulação ferramentas clínicas e índices prognósticos, como a classificação funcional NYHA (Quadro 6) e o escore EVEREST (AMBROSY *et al.*, 2013; BENNETT *et al.*, 2002; GIRERD *et al.*, 2018).

Quadro 6 – Sistema de classificação da New York Heart Association (NYHA) de 1994

Capacidade funcional	Avaliação objetiva
<p>Classe I. Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitação resultante da atividade física.</p> <p>A atividade física comum não causa fadiga indevida, palpitações, dispneia ou dor tipo angina.</p>	A. Nenhuma evidência objetiva de doença cardiovascular.
<p>Classe II. Pacientes com doença cardíaca, resultando em leve limitação da atividade física.</p> <p>Eles estão confortáveis em repouso. Atividade física comum resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou dor tipo angina.</p>	B. Evidência objetiva de doença cardiovascular mínima.
<p>Classe III. Pacientes com doença cardíaca, resultando em limitação acentuada da atividade física.</p> <p>Eles estão confortáveis em repouso. Atividade física menos que a comum causa fadiga, palpitações, dispneia ou dor tipo angina.</p>	C. Evidência objetiva de doença cardiovascular moderadamente grave.
<p>Classe IV. Pacientes com doença cardíaca, resultando em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto.</p> <p>Sintomas de insuficiência cardíaca ou angina podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto aumenta.</p>	D. Evidência objetiva de doença cardiovascular grave.

Fonte: Elaborado pela autora (2020), adaptado de Bennett *et al.* (2002).

2.4.3 Propedêutica laboratorial e de imagem

A etiologia da IC relacionada ao tratamento oncológico levou a uma classificação de cardiotoxicidade própria pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) e citada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, levando em consideração a fração de ejeção de ventrículo esquerdo mensurada no ecocardiograma (ECO), subdividindo a toxicidade cardíaca em Grau I, Grau II e Grau III (KALIL FILHO *et al.*, 2011). O ecocardiograma pode ser sensível para detectar disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, promovendo a identificação e o tratamento precoce de uma disfunção sistólica assintomática¹. E permite a medição de vários parâmetros, incluindo função sistólica e diastólica, dimensões anatômicas e pós-carga e neste contexto as alterações da função diastólica podem ocorrer antes que a disfunção sistólica em pacientes recebendo quimioterapia – subclínica. A avaliação do ECO, tanto da função

sistólica quanto dos índices diastólicos, sofre potencialmente uma variabilidade inter e intraobservador, bem como alterações na hemodinâmica do paciente – condições como frequência cardíaca, pré-carga e pós-carga, que pode variar ao longo do tratamento (MORANDI *et al.*, 2005).

Além dos métodos clássicos de diagnóstico e classificação da insuficiência cardíaca – como anamnese, exame físico e eletrocardiograma (ECG) e ECO – estudos recentes têm citado novas opções de exames de rastreio que prometem maior sensibilidade, como a dosagem da troponina ultrasensível e do peptídeo natriurético cerebral séricos, a ressonância magnética cardíaca e o ECO com avaliação da deformação miocárdica (ecocardiograma strain) (MORANDI *et al.*, 2005) (Quadro 7).

Quadro 7 – Estratégias não invasivas para detecção e monitoramento precoces da toxicidade cardíaca

Estratégia	Sensibilidade/especificidade	Vantagens	Desvantagens	Perspectivas
ECG	baixo/baixo	Prontamente disponível, barato	Valor preditivo ruim	Dispersão basal do QT e QTc pode prever toxicidade cardíaca associada à ciclofosfamida em HD, aplicável a todos os pacientes
ECO	alto/baixo	Prontamente disponível, relativamente barato	Baixo valor preditivo, variabilidade inter e intraobservador, dependente de variáveis hemodinâmicas	Examine os parâmetros diastólicos em vez de sistólicos e / ou integre-se aos índices de ecoDoppler em candidatos a quimioterapia em HD com histórico de exposição à antraciclina
Troponina cardíaca	alto/alto	Prontamente disponível, barato, detecta dano/necrose do miocárdio	Pode não detectar danos que afetam principalmente o interstício e não o miocárdio	Pode refletir danos cardíacos devido à exposição anterior à antraciclina, pode estratificar pacientes com diferentes riscos de eventos cardíacos após a quimioterapia HD com antraciclina

Quadro 7 – Estratégias não invasivas para detecção e monitoramento precoces da toxicidade cardíaca

Estratégia	Sensibilidade/especificidade	Vantagens	Desvantagens	Perspectivas
Peptídeos natriuréticos	alto/alto	Prontamente disponível, barato, detecta comprometimento do ventrículo esquerdo independente de dano/ necrose	Não avaliado	Pode refletir toxicidade cardíaca associada à antraciclina antes da FEVE

Fonte: Elaborado pela autora (2020), adaptado de Morandi *et al.* (2005).

As troponinas são proteínas reguladoras associadas à actina, normalmente não presentes no soro. Portanto, um aumento no nível de troponina cardíaca (cTnI e cTnT) no soro é um marcador sensível e específico para necrose miocárdica (MORANDI *et al.*, 2005). A troponina cardíaca – TnI – surge com um aumento de sua concentração sérica logo após a administração de alguns quimioterápicos é associada a anormalidades do ventrículo esquerdo, como a redução na espessura da parede e dilatação – e ainda pode aumentar seus níveis com o aumento da dose acumulada e a gravidade da injúria. Os peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético atrial, ANP e peptídeo natriurético cerebral, BNP) são hormônios cardíacos liberados em resposta a estresses induzidos por carga atrial ou ventricular, e seus níveis plasmáticos são inversamente correlacionados com medidas da função cardíaca. Os dados existentes sugerem uma forte correlação entre a medição do peptídeo natriurético e disfunção miocárdica após quimioterapia com antraciclina em dose padrão (MORANDI *et al.*, 2005). Alterações relacionadas a deformação miocárdica e a biomarcadores cardiovasculares específicos, como a cTnI e peptídeos natriuréticos, durante o tratamento do câncer podem representar perturbações sutis no sistema cardiovascular e ter valor prognóstico para o desenvolvimento de IC antes que haja uma queda na FEVE (LENNEMAN; SAWYER, 2016). No entanto tais métodos ainda apresentam fragilidades e limitações, sem um consenso de utilização na prática clínica, baseadas na falta de estudos clínicos que demonstrem o real benefício em utilizar essas novas técnicas para tomada de decisão de iniciar ou interromper uma terapia oncológica (PAULA *et al.*, 2019).

Em relação a estudos clínicos que associaram a quimioterapia em alta dose realizada no condicionamento pré-TCTH e troponina I, Cardinale *et al.* (2000), concluíram que a elevação enzimática, tanto Troponina I e CK-MB, relacionada a danos cardíacos nos permitem prever um espectro contínuo de eventos clínicos futuros de insuficiência cardíaca sintomática, ou seja, desenvolvimento de disfunção sistólica ventricular nos meses seguintes a terapia em alta dose. Nessa população de pacientes, a cTnI pode ser considerada um marcador sensível e confiável de pequenos danos cardíacos agudos, com implicações clínicas e prognósticas relevantes. Por outro lado, os valores normais de troponina I, após quimioterapia em alta dose, parecem identificar pacientes com menor risco em desenvolver dano cardíaco (CARDINALE *et al.*, 2000).

De forma geral, podemos classificar os métodos de monitoramento entre aqueles que identificam lesão funcional global do coração (fração de ejeção de ventrículo esquerdo) e aqueles que buscam identificar lesão precoce do cardiomiócito (biomarcadores: troponina e peptídeos natriuréticos), visando prevenir lesões miocárdicas graves e irreversíveis e exercendo importantes implicações terapêuticas – visto que, a redução da FEVE maior que 10% e/ou redução para valores absolutos menores que 50% é um critério aceito e validado para suspensão do tratamento quimioterápico (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

2.5 CARDIOTOXICIDADE

O termo cardiotoxicidade, que também pode ser empregado como “disfunção cardíaca relacionada à terapêutica do câncer/quimioterapia”, foi adotado para descrever a disfunção do ventrículo esquerdo relacionada ao tratamento do câncer, bem como o tipo de lesão miocárdica. Podendo se desenvolver de maneira aguda, subaguda ou crônica (VARMA, 2017).

A cardiotoxicidade aguda ou subaguda pode ser observada a qualquer momento, desde o início da quimioterapia até 14 dias após o término do tratamento e é caracterizada por alterações eletrocardiográficas na repolarização ventricular, prolongamento do intervalo QT e por arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite (KALIL FILHO *et al.*, 2011; VARMA, 2017). Já a toxicidade cardíaca crônica pode ser diferenciada em dois

subtipos, com base no início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de 1 ano após o término da quimioterapia e o segundo subtipo ocorre mais de 1 ano após a quimioterapia. Se manifesta como disfunção sistólica e/ou diastólica do VE, que pode progredir para cardiomiopatia congestiva grave e morte. A forma progressiva crônica de início precoce ocorre em aproximadamente 2-5% dos pacientes, durante a terapia ou no primeiro ano após o tratamento. A cardiotoxicidade crônica tardia ocorre pelo menos 1 ano após o término da terapia em aproximadamente 2-10% dos pacientes – ambas dependem da droga quimioterápica e dos fatores de risco do paciente (KALIL FILHO *et al.*, 2011; VARMA, 2017), e se manifestam como cardiomiopatia dilatada em adultos, que pode ser progressiva. No entanto, a cardiotoxicidade mais tardia pode não se tornar clinicamente evidente até 10 a 20 anos após a quimioterapia para câncer (VARMA, 2017).

Diversas são as manifestações clínicas de cardiotoxicidade, incluindo: arritmias ventriculares e supraventriculares, isquemia miocárdica aguda com ou sem supra de ST, disfunção ventricular esquerda assintomática, hipertensão arterial sistêmica, doença pericárdica e eventos tromboembólicos. Entretanto a insuficiência cardíaca se destaca por sua maior frequência e gravidade (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

A lesão miocárdica também é subdividida em Tipo I e Tipo II e essa classificação é baseada no tipo de alteração histopatológica e na evolução clínica dos pacientes acometidos – tratados com determinado tipo de quimioterápico (KALIL FILHO *et al.*, 2011; VARMA, 2017).

A cardiotoxicidade Tipo I é causada principalmente pelas antraciclina e agentes alquilantes, é dose dependente e irreversível. A lesão permanente dos miócitos é caracterizada por apoptose que resulta em fibrose e perda da função cardíaca. Ocorrem geralmente de forma aguda e subaguda, relacionada a redução da fração de ejeção em 5-25% dos casos tratados com antraciclina e 10-20% dos que fizeram uso de ciclofosfamida e ifosfamida (agentes alquilantes) (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

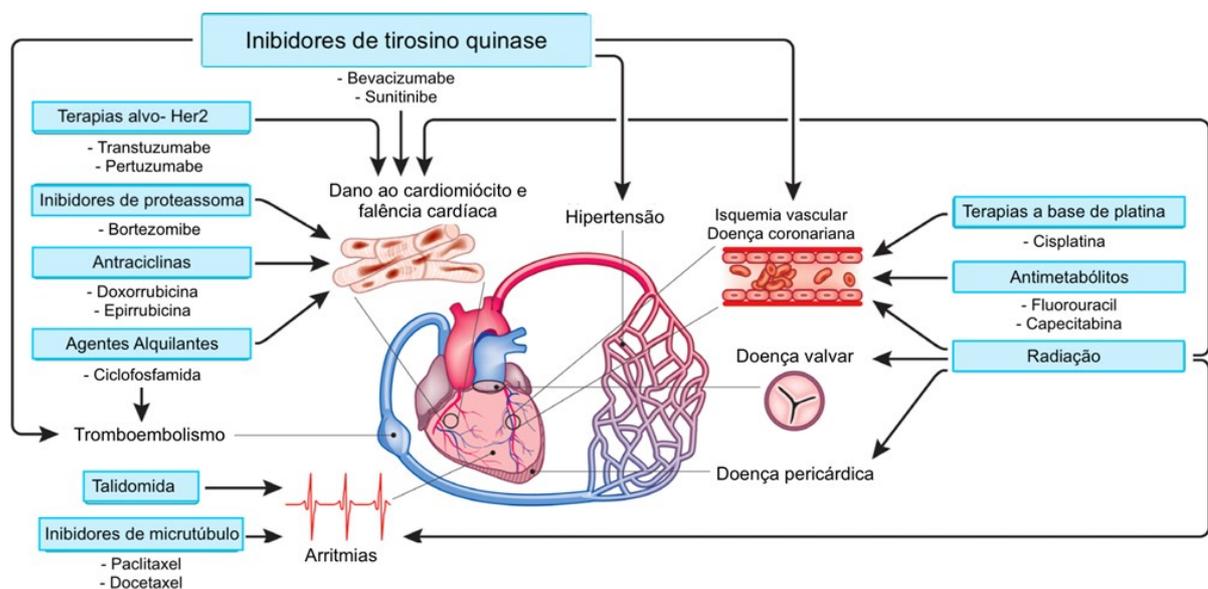
Cardiotoxicidade Tipo II não envolve as drogas comumente utilizadas no condicionamento pré-TCTH, mas eventualmente podem fazer parte do tratamento primário da doença oncológica, antes que o paciente seja encaminhado ao transplante. O mecanismo de lesão aos cardiomiócitos e posterior disfunção cardíaca ocorre de forma transitória e reversível, sem que haja relação com a dose e demonstrando resultados de melhor prognóstico. Achados de biópsia endomiocárdica

(por microscopia eletrônica) nesses casos revelaram uma aparência benigna ultraestrutural (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Este segundo grupo tem como representantes os anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina-quinase e transtuzumab, sendo que este último pode causar disfunção ventricular em 28% dos casos (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

2.5.1 Quimioterápicos relacionados a cardiotoxicidade

São reconhecidos diversos efeitos cardiovasculares adversos relacionados a terapia oncológica (LENNEMAN; SAWYER, 2016) (Figura 1). Entre os quimioterápicos envolvidos na terapia das doenças onco-hematológicas, que mais frequentemente são encaminhadas para o tratamento com TCTH, estão as antraciclina, os agentes alquilantes, agentes quimioterápicos à base de platina, antimetabólitos, inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais, alcaloides da vinca, entre outros (KALIL FILHO *et al.*, 2011; LENNEMAN; SAWYER, 2016).

Figura 1 – Efeitos colaterais cardiotoxícos do tratamento quimioterápico e de radiação



Fonte: Elaborada pela autora (2020), adaptada de Lenneman e Sawyer (2016).

As antraciclina são empregadas no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo leucemias e linfomas e dentre as principais drogas desta classe então a daunorrubicina, idarrubicina, doxorubicina, mitoxantrona e epirrubicina. Seu mecanismo de ação antineoplásico inclui a interrupção da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e RNA, inibição da topoisomerase II (levando a quebras de DNA e impedindo o reparo da ligase), remoção de histonas limitando o reparo do DNA e formação de radicais livres mediados por ferro que danificam o DNA (LENNEMAN; SAWYER, 2016). A fisiopatologia da cardiotoxicidade relacionada a essas drogas está envolvida com peroxidação lipídica – balanço negativo das proteínas sarcoméricas, stress oxidativo, apoptose e necrose das células cardíacas (CRUZ; DUARTE-RODRIGUES; CAMPELO, 2016). Como já é conhecido, o efeito cardiotoxíco da doxorubicina é dose dependente e cumulativo – fato citado por Lenneman, que afirma que na dose cumulativa de 400 mg/m², existe um risco de 5% de desenvolver IC, que aumenta para 25% quando utilizada a dose total de 700mg/m² (LENNEMAN; SAWYER, 2016; SHAN; LINCOFF; YOUNG, 1996).

Os agentes alquilantes, por sua vez, também são fármacos comumente utilizados no tratamento das neoplasias, como câncer de bexiga, endométrio, mama e neoplasias hematológicas – incluindo o uso em altas doses no TCTH. E entre as principais drogas estão a ciclofosfamida, ifosfamida e bussulfano (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Como nas antraciclina o risco também está relacionado a dose: > 150 mg/kg e 1,5 g/m²/dia de ciclofosfamida; ≥ 12,5 g/m² de ifosfamida; > 600 mg de busulfan (KALIL FILHO *et al.*, 2011). O mecanismo preciso da cardiotoxicidade da ciclofosfamida é desconhecido. Sugere-se a hipótese de injúria endotelial, seguida do extravasamento dos metabólitos tóxicos, resultando em dano aos cardiomiócitos, hemorragia intersticial e edema. Isso pode causar inicialmente redução na complacência ventricular e alteração na função diastólica, evoluindo para disfunção sistólica posteriormente (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

O melfalan também se engloba entre os agentes alquilantes. Morandi *et al.* (2005) afirmam que esta droga, mesmo em alta dose, isoladamente não mostra relação com cardiotoxicidade, mas quando associada a outros agentes, a IC pode estar manifesta até como sua forma sintomática e mais grave (MORANDI *et al.*, 2005; OLIVIERI *et al.*, 1998). Segundo estudo de Olivieri *et al.* (1998) o tratamento com melfalan em alta dose, administrado por via intravenosa, geralmente é bem tolerado até uma dose de 200 mg/m² e a cardiotoxicidade aguda é um efeito colateral

inesperado. Nesse mesmo estudo, foi observada uma frequência absoluta de fibrilação atrial de 33% e 22% nos pacientes que receberam melfalan em alta dose isoladamente, no entanto o autor atribui a incidência relativamente alta da arritmia a idade média relativamente alta em sua população de transplantes e ao tratamento prévio com ciclofosfamida em uma dose maior que 7 g/m^2 – que pode ter facilitado a fibrilação atrial nos pacientes (OLIVIERI *et al.*, 1998).

Teoricamente, qualquer quimioterápico tem potencial para causar toxicidade e ela pode ocorrer anos após a conclusão da terapia (ARMENIAN *et al.*, 2011; KALIL FILHO *et al.*, 2011). Em longo prazo, esses pacientes têm um risco quase três vezes maior de complicações cardiovasculares, quando comparados com controles pareados por idade (ARMENIAN *et al.*, 2011).

2.5.2 Cardiotoxicidade relacionada a radioterapia

A radioterapia é usada no tratamento de vários tipos de tumores, inclusive como condicionamento de TCTH alogênico. E, assim, como as complicações cardiovasculares da quimioterapia, a toxicidade à radioterapia se mostra como uma preocupação adicional no manejo do paciente oncológico. Principalmente quando irradiação é localizada no tórax pode causar danos ao pericárdio, miocárdio, valvas e artérias coronárias, sendo o pericárdio a estrutura mais frequentemente acometida, manifestando-se clinicamente como pericardite (aguda e subaguda), derrames pericárdicos ou sequelas tardias que afetam todo o sistema cardiovascular (KALIL FILHO *et al.*, 2011; LENNEMAN; SAWYER, 2016). Os efeitos tardios da toxicidade relacionada à radiação se manifestam em uma média de 10 a 15 anos após a exposição e contribuem para o desenvolvimento de doença pericárdica (pericardite constrictiva), cardiomiopatia restritiva, anormalidades valvulares, doença coronariana prematura, doença vascular periférica, cardiomiopatia (sistólica e diastólica), arritmias, e disfunção autonômica (ADAMS *et al.*, 2003; LENNEMAN; SAWYER, 2016). A incidência de cardiotoxicidade induzida por radioterapia é maior com altas doses de irradiação, maior volume exposto, menor idade no momento da exposição, maior tempo decorrido desde o tratamento, uso de outra quimioterapia adjuvante como as antraciclinas e fatores de risco metabólicos simultâneos (hipertensão arterial

sistêmica, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus) (BOERMA, 2012; KALIL FILHO *et al.*, 2011; LENNEMAN; SAWYER, 2016).

Galper *et al.* (2011) demonstraram, em uma análise retrospectiva de 1.279 sobreviventes ao linfoma de Hodgkin tratados com radiação mediastinal, um aumento cumulativo na doença cardíaca de 2,2% em 5 anos e 15% em 20 anos.

A fisiopatologia da disfunção cardíaca relacionada a radioterapia não está claramente delineada, no entanto está associada à fibrose no miocárdio, válvulas, endotélio vascular e pericárdio. No entanto, evidências experimentais sugerem que a cardiotoxicidade é resultado de lesão indireta de miócitos causada por danos microvasculares e macrovasculares (LENNEMAN; SAWYER, 2016). A injúria vascular causada pela radioterapia pode estar presente em aproximadamente 50% dos pacientes que, mesmo assintomáticos, desenvolvem defeitos de perfusão miocárdica. E quando há manifestação clínica, se mostra como angina e até morte súbita, esse último associado ao comprometimento da artéria descendente anterior (KALIL FILHO *et al.*, 2011). O desenvolvimento de doença arterial coronariana pode ocorrer em média após 82 meses da exposição à radiação (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Além disso, é evidenciado um espessamento fibroso, ainda não bem explicado, no pericárdio e valvas cardíacas (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Tal fato não pode ser explicado por alterações microvasculares, porque as válvulas são amplamente avasculares (LENNEMAN; SAWYER, 2016).

2.5.3 Prevenção da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico

No paciente que será submetido a tratamento potencialmente cardiotóxico, como o TCTH, a avaliação cardiológica deve ser iniciada antes mesmo da realização do tratamento quimioterápico em questão. Anamnese e exame físico devem ter atenção especial ao aparelho cardiovascular, obtenção de um ECG de 12 derivações em repouso e avaliação basal da função ventricular esquerda pelo ECO (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Após essa etapa é importante frisar que o paciente deve ser acompanhado, do ponto de vista cardiovascular, de forma contínua. Visto que as manifestações clínicas podem ser precoces, embora raras, como um quadro clínico de miocardite aguda fulminante e/ou arritmias ventriculares graves; ou até mesmo, se

apresentarem vários anos após a finalização do tratamento (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

Desta forma o ECO bidimensional é amplamente aceito para avaliação da função ventricular – sendo uma opção para avaliação e monitoramento dos pacientes submetidos a quimioterapia (KALIL FILHO *et al.*, 2011). A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia sugere uma periodicidade do monitoramento da cardiotoxicidade relacionada às antraciclina, variando com a dose dessas medicações – para doses maiores que 400mg/m² de doxorrubicina é indicada a avaliação antes do início e após o término da quimioterapia, durante o tratamento quando atingida as doses de 200, 300, 350 mg/m², além de avaliação com 3, 6 e 12 meses após o término do tratamento (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

A desvantagem deste tipo de estratégia, entretanto, é a de que o diagnóstico de cardiotoxicidade se estabelece apenas quando a lesão já está estabelecida e, na sua maior parte, é irreversível (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Portanto, outras estratégias têm surgido como a restrição da dose cumulativa para reduzir o potencial risco cardiotoxicológico, uso de formulações como a doxorrubicina lipossomal que permitem dose cumulativa mais alta com menor taxa de danos ao miocárdio e aplicação de cardioprotetores (MORANDI *et al.*, 2005; VARMA, 2017).

O dexrazoxano é único cardioprotetor aprovado pelo *Food and Drug Administration* e recomendado pelas diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica para pacientes que recebem uma dose total de doxorrubicina maior que 300 mg/m². Trata-se de um antioxidante que funciona quelando ferro e reduzindo assim a formação de radicais livres, pois acredita-se que o mecanismo de toxicidade cardíaca associada à antraciclina é a formação de radical livre com subsequente peroxidação lipídica. O dexrazoxano reduz consistentemente os efeitos cardiotoxicológicos das antraciclina, permitindo o uso seguro de doses mais altas de antraciclina. No entanto, essa proteção não pôde ser alcançada na maioria dos estudos, e ainda não se sabe se o dexrazoxano fornece qualquer proteção contra doenças cardiovasculares tardias. É importante ressaltar que foi evidenciado que o dexrazoxano não afeta a atividade antitumoral das antraciclina (MORANDI *et al.*, 2005).

Já é bem consolidado que, na população geral, a atividade física está relacionada com melhor qualidade de vida e redução dos riscos de doenças cardiovasculares e metabólicas. Tem sido documentado que o sedentarismo aumenta

o risco de alguns tipos de câncer e, após o diagnóstico, a atividade física pode reduzir o risco de recorrência e mortalidade. A imobilidade, o aumento da atividade inflamatória, alterações pró coagulantes e efeitos adversos do tratamento no paciente com câncer estão relacionados ao aumento do risco de HAS, *diabetes mellitus* (DM) e doença coronariana e pode aumentar o risco de mortalidade mesmo nos pacientes que estejam considerados curados. Nesses pacientes capacidade cardiopulmonar pode apresentar decréscimo significativo pela imobilidade, perda muscular, ganho de peso, anemia, comprometimento cardiovascular e/ou pulmonar, intervenções cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia (KALIL FILHO *et al.*, 2011). No caso dos pacientes submetidos a TCTH a reabilitação que inclui exercício físico é proposta ainda durante a hospitalização, devido ao risco de declínio funcional (ALMEIDA *et al.*, 2019a).

O estudo de Almeida *et al.* (2019a) corrobora que durante o processo de TCTH, a força muscular respiratória diminui ainda mais, uma vez que os pacientes do grupo controle apresentaram redução da pressão inspiratória máxima (comparando os pacientes antes e após a terapia) e os pacientes que realizaram treinamento da musculatura inspiratória melhoraram a pressão inspiratória máxima – já é sabido que em outras populações a força do músculo respiratório tem papel na predição da mortalidade e no desenvolvimento de doenças cardiovasculares que são altamente prevalentes na população pós-TCTH, sugerindo que possivelmente essas variáveis também tem impacto em pacientes que são submetidos a transplante (ALMEIDA *et al.*, 2019b).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a injúria cardíaca após quimioterapia em alta dose utilizada no condicionamento de pacientes submetidos a TACTH.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a incidência e o grau de cardiotoxicidade precocemente através de estudo ecocardiográfico e dosagem laboratorial de troponina I em pacientes submetidos ao TACTH;
- b) Avaliar associação entre os fatores de risco cardiovasculares pré-TACTH e os desfechos de cardiotoxicidade – clínicos e ecocardiográficos.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo longitudinal, retrospectivo-prospectivo, observacional, quantitativo que pretendeu avaliar a incidência e o grau de cardiotoxicidade precoce após regime de condicionamento para TACTH.

4.2 POPULAÇÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes submetidos a TACTH no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e no Hospital Monte Sinai em Juiz de Fora, entre março de 2018 a maio de 2019, outubro de 2019 (Anexo A) e aqueles que concordaram em fazer parte do estudo e assinaram o TCLE após orientações e esclarecimentos sobre a pesquisa.

Foram excluídos aqueles pacientes em que não foi possível obter informações suficientes sobre situação clínica, incluindo a não realização dos exames solicitados.

Os pacientes encaminhados aos serviços em questão para TACTH, foram abordados pessoalmente pela pesquisadora durante a internação para explicação dos objetivos da pesquisa e em caso de concordância, assinatura do TCLE.

4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados, foi utilizado instrumento elaborado pelo próprio pesquisador (Apêndice A).

No instrumento foram coletados dados relativos às características dos pacientes como idade, sexo, hábitos de vida como fumo e álcool, presença de doenças cardiovasculares pré-existentes, peso e altura do paciente para cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC), dados sobre o diagnóstico e resposta pré transplante, indicação de TACTH e tratamento oncológico realizado pré condicionamento, além de possíveis intercorrências cardiológicas durante esse período, tipo de mobilização, quantidade de células com marcação CD34 coletadas, regime de condicionamento

adotado e data da infusão de células-tronco hematopoiéticas, dados de exame físico pré e pós regime de condicionamento e resultados de exames propedêuticos realizados pré e pós transplante, entre eles: troponina I e ECO. Além de avaliação de desfechos de óbito por qualquer causa posteriormente ao TACTH.

Para avaliação de questões sobre o tipo diagnóstico, estadiamento, tratamentos anteriores e resposta aos tratamentos, foram coletados e avaliados por meio do registro dos prontuários em consulta pré-TACTH. Foram coletados dados referentes a data do diagnóstico, estadiamento, quantidade de ciclos e protocolos de quimioterapia pré-TACTH, realização ou não de tratamento com radioterapia em área de torácica/próxima a área cardíaca e protocolo de mobilização adotado.

Foram utilizadas informações de prontuário relativo ao momento pré-transplante pois são descritos o estadiamento inicial do paciente e a resposta ao tratamento pré-TACTH. Além disso, encontrava-se no prontuário dados de exame físico e exames propedêuticos avaliados em consulta.

4.4 COLETA DE DADOS

Os pacientes foram acompanhados nos dois serviços diariamente durante toda a internação pelo médico hematologista especialista em transplante de medula óssea, médicos residentes em hematologia e médicos plantonistas ou de outras especialidades e equipe de enfermagem do serviço.

Diante dos dados e evolução clínica desses profissionais, a pesquisadora se ateve em observar alterações clínicas referentes ao aparelho cardiovascular. Ou seja, sinais que nos remetem a congestão pulmonar e sistêmica, pressões de enchimento de ventrículo esquerdo (VE) aumentadas e baixo débito cardíaco. Desta forma, as informações coletadas foram: frequência cardíaca (bradicardia ou taquicardia), aferição de pressão arterial (hipertensão ou hipotensão), sinais de esforço respiratório (dispneia e uso de musculatura acessória), ganho de peso (mais que 1 kg acima do peso de entrada em 24 h), débito urinário (menor que 100 ml/h), sinais de congestão pulmonar (crepitações a ausculta pulmonar, edema de membros inferiores ou ascendente) a fim de identificar sinais clínicos de insuficiência cardíaca. E, posteriormente a alta hospitalar, as mesmas informações foram coletadas nos relatos de consulta pós transplante.

O paciente foi avaliado pela pesquisadora de forma específica e direcionada ao aparelho cardiovascular antes da realização da quimioterapia em alta dose, durante o nadir após o condicionamento e quando houve relato de alterações clínicas relacionadas ao aparelho cardiovascular.

Foi utilizado no acompanhamento do paciente pós-TACTH, a avaliação da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE). O exame de ECO foi realizado antes da quimioterapia de condicionamento, ou seja, pré-TACTH e trinta a sessenta dias após o regime de condicionamento.

Os exames ecocardiográficos foram realizados no serviço de cardiologia do hospital em que o paciente estava sendo assistido ou em serviço de preferência ou autorizado pelo serviço de saúde que atende o paciente.

Para definição de cardiotoxicidade foi considerado quando houve redução maior que 10% na FEVE, segundo os critérios adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (KALIL FILHO, 2011), descritos abaixo⁸:

a) Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;

Grau II: redução da FEVE maior que 20% ou abaixo do normal (FEVE: 50%);

Grau III: insuficiência cardíaca sintomática.

Entre os diferentes métodos de análise da função sistólica do ventrículo esquerdo pelo exame ecocardiográfico, o mais frequentemente utilizado e adotado no serviço de cardiologia e ecocardiograma do HU/UFJF e descrito nos laudos dos demais serviços de ecocardiografia, foi a avaliação da FEVE pelo método unidimensional e corrigida pela fórmula de Teichholz, em exame realizado pela técnica bidimensional.

A dosagem laboratorial de troponina I foi avaliada pré condicionamento (basal) e reavaliada após a quimioterapia durante o período de nadir hematológico e 30 dias após o término da infusão do protocolo de condicionamento. É considerado um sinal de cardiotoxicidade a elevação dos níveis de troponina I acima do limite de referência do laboratório que realizou a análise. Os exames poderiam ser realizados no laboratório que atende o hospital em que o paciente esteve internado ou em serviço de preferência ou autorizado pelo serviço de saúde que atende o paciente.

Os exames foram coletados e analisados pelo laboratório do hospital em que o paciente se encontrava internado e os métodos para detecção de troponina I foram o imunocromatográfico e quimiluminescência – os valores de referência variaram de acordo com o laboratório.

4.5 DEFINIÇÕES

O tratamento oncológico pré-TCTH foi escolhido e realizado pelo médico responsável pelo encaminhamento do paciente ao serviço.

O protocolo, número de ciclos e adição ou não de tratamento com radioterapia geralmente varia com a doença de base e estadiamento ao diagnóstico. Desta forma foram descritos todos os protocolos de quimioterapia utilizados por cada paciente, incluindo o número de ciclos de cada um deles e soma da dose total de quimioterapia marcadamente cardiotoxicidade realizada pré transplante, que inclui antraciclina (idarrubicina e doxorubicina) e agentes alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida).

Os pacientes que foram separados entre aqueles que foram ou não submetidos a radioterapia em área de mediastino. Os pacientes foram ainda agrupados como risco aumentado para o desenvolvimento de disfunção cardíaca, ou seja, pacientes que tenham realizado doses elevadas de antraciclina, radioterapia próxima a área cardíaca ou que possuam outros fatores de risco cardiovasculares clássicos associados (Quadro 8).

Quadro 8 – Recomenda-se que pacientes com câncer que atendam a algum dos seguintes critérios sejam considerados com risco aumentado de desenvolver disfunção cardíaca

1) Tratamento que inclui qualquer um dos seguintes:

- Antraciclina em altas doses (por exemplo, doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, epirrubicina $\geq 600 \text{ mg/m}^2$);
- Radioterapia em altas doses (RT $\geq 30 \text{ Gy}$) onde o coração está no campo de tratamento;
- Antraciclina em doses mais baixas (por exemplo, doxorubicina $< 250 \text{ mg/m}^2$, epirrubicina $< 600 \text{ mg/m}^2$) em combinação com doses mais baixas RT ($< 30 \text{ Gy}$) onde o coração está no campo de tratamento.

2) Tratamento com dose baixa de antraciclina (por exemplo, doxorubicina $< 250 \text{ mg/m}^2$, epirrubicina, $< 600 \text{ mg/m}^2$) ou

transtuzumab sozinho e presença de qualquer um dos seguintes fatores de risco:

- Vários fatores de risco cardiovasculares (\geq dois fatores de risco), incluindo tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade, durante ou após o término da terapia
 - Idade avançada (\geq 60 anos) no tratamento do cancer
- Função cardíaca comprometida (por exemplo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo limítrofe [50% a 55%], história de infarto do miocárdio, doença cardíaca valvar moderada ou grave) a qualquer momento antes ou durante o tratamento

3) Tratamento com doses baixas de antraciclina (por exemplo, doxorubicina $< 250 \text{ mg/m}^2$, epirubicina $< 600 \text{ mg/m}^2$), seguida de trastuzumab (terapia sequencial)

Fonte: Elaborado pela autora (2020), adaptado de Armenian *et al.* (2017).

Para o estadiamento de linfomas foi utilizado o sistema de Ann Arbor e para mieloma múltiplo o sistema de estadiamento Durie/Salmon ou Sistema Internacional de Estadiamento (International Staging System –ISS).

Nos serviços avaliados os pacientes foram mobilizados e estratificados entre aqueles que receberam G-CSF isolado ou associado a ciclofosfamida.

Quando utilizado G-CSF isoladamente, a administração do mesmo se deu por no mínimo 4 dias quando era realizada avaliação da contagem de células CD34 positivo em sangue periférico (SP) por citometria de fluxo, podendo ser mantido por até 7 dias.

Aqueles pacientes que falharam a mobilização com G-CSF isolado, foram submetidos a uma segunda mobilização com G-CSF mais ciclofosfamida, na dose de 1.500 mg/m^2 e, depois de três dias pós quimioterapia, o G-CSF na dose de 10 mcg/kg/dia , até alvo de células-tronco em sangue periférico. A dosagem mínima de células com marcação de CD34 para realização do TACTH foi de $2,0 \times 10^6/\text{células/kg}$ detectado pelo método de citometria de fluxo em exame de sangue periférico.

O condicionamento quimioterápico foi escolhido conforme doença oncológica de base e condições clínicas do paciente.

Após a infusão de células-tronco hematopoiéticas, foi administrado G-CSF conforme doença de base com os seguintes critérios, a saber: a) a partir de D+5 até a enxertia para os pacientes com diagnóstico de linfoma e b) a partir do D+8 com mieloma múltiplo até a enxertia. Sendo, para esse fim, considerado enxertia o momento em que o paciente atinge uma contagem de neutrófilos maior que $500/\text{mm}^3$ por pelo menos 3 dias consecutivos.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), registrado com o nº CAAE 82181417.5.1001.5133 (Anexo A),

Foram seguidos os parâmetros contidos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que dispõe sobre pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2013). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) foi aplicado em duas vias, sendo uma entregue ao participante e a outra arquivada pelo pesquisador responsável.

Foi garantido o anonimato e a privacidade aos participantes quanto aos dados coletados na pesquisa, sendo respeitado o direito do sujeito de não participar da pesquisa ou de desistir de fazer parte da mesma em qualquer momento, será também explicitado os riscos e benefícios com a participação voluntária (BRASIL, 2013).

Por se tratar de estudo observacional, constando de avaliação por meio de exame físico e coleta de dados de prontuário, trata-se de pesquisa que previa um risco mínimo, ou seja, o mesmo risco como conversar, tomar banho e ler não havendo interferência do pesquisador em nenhum aspecto do bem estar físico, psicológico e social, com respeito à intimidade do participante (BRASIL, 2013).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram transcritos para os programas de análise estatística. Parte das análises foram feitas com o auxílio do *software* estatístico *R Core*

Team, adotando-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Também foi utilizado o *software* Excel.

A análise dos dados foi feita comparando-se os resultados de ECO pré e pós tratamento. Aqueles com redução absoluta da FEVE maior 10% foi considerado cardiotoxicidade grau 1 e maior que 20% ou com declínio abaixo do valor de referência de 50% classificado como cardiotoxicidade grau 2. Foi adotada a nomenclatura “grau 0” para aqueles exames ecocardiográficos em que a fração de ejeção aumentou, se manteve estável, ou apresentou um declínio menor que 10%.

Para os resultados de troponina I, coletados pré-condicionamento, durante o nadir pós-quimioterapia de condicionamento e 30 dias após o TACTH foram considerados como cardiotoxicidade todos os resultados superiores ao valor de referência de cada laboratório.

Para análise de piora da performance cardíaca pela FEVE no ECO foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para testar normalidade e após, o teste não paramétrico de Wilcoxon e o teste paramétrico Teste T pareado.

Para descrever o perfil da amostra foram elaboradas tabelas de frequência e o teste de Fisher para verificar a associação entre as variáveis de fatores de risco e desfecho. As variáveis de desfecho incluem diferença entre a FEVE pré e pós-TACTH, hipertensão arterial, hipotensão arterial, sinais de congestão e alterações clínicas do sistema cardiovascular pós-TACTH.

Foram considerados como fatores de risco para cardiotoxicidade manifestada como insuficiência cardíaca algumas características dos paciente pré-TACTH e relacionadas a esse procedimento: idade, sobrepeso, tabagismo, comorbidades cardiovasculares prévias, diagnóstico oncológico, estadiamento avançado, tratamento quimioterápico prévio incluindo ciclofosfamida e doxorubicina, radioterapia em área de mediastino, ausência de resposta completa pré TACTH, complicações cardiovasculares durante o tratamento oncológico, mobilização com G-CSF e ciclofosfamida, celularidade das células com marcação CD34 recebida, tempo entre o diagnóstico e o TACTH e protocolo de condicionamento para TACTH que inclui ciclofosfamida em altas doses.

Para melhor análise da idade em relação à presença de toxicidade cardíaca, a idade no TACTH foi estratificada em 4 grupos (35, 35-44, 45-54 e 55 anos), seguindo referência de Armenian *et. al.* (2011) que também discorrem sobre incidência de ICC após TACTH.

Todos esses fatores de risco foram relacionados à presença de cardiotoxicidade grau I e II pelo ECO e a presença de alterações no exame físico do paciente durante a internação relacionada a sinais de congestão cardíaca.

Foi utilizado o “ ρ de Pearson” na análise de correlação entre duas variáveis lineares: doses de quimioterapias cardiotoxícas (ciclofosfamida e doxorubicina) pré-TACTH e diferença entre ECO pré e pós transplante. Para essas mesmas variáveis foram elaborados gráficos de dispersão. A correlação de Pearson mede o grau da correlação linear entre duas variáveis quantitativas. É um índice com valores situados entre -1 e 1 inclusive, que reflete a intensidade de uma relação linear entre dois conjuntos de dados. Quando o resultado se aproxima de 1, as duas variáveis têm uma correlação positiva, ou seja, quanto maior for a primeira maior será a segunda. E quando se aproxima de -1 a correlação é negativa, quanto maior for a primeira variável, menor será a segunda. Além disso quando o resultado se aproximar de 0 significa, também se acerca o fato de que as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra ou não têm correlação.

Para melhor demonstrar a importância da relação entre duas variáveis, além da correlação e do gráfico de dispersão, foi realizada a regressão linear – com a intenção de explicar a diferenças de toxicidades da ciclofosfamida e da doxorubicina. Após estimar os parâmetros das duas regressões, realizou-se o teste T para avaliar a significância das variáveis explicativas (ciclofosfamida e doxorubicina).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram avaliados 36 pacientes submetidos a TACTH no período do estudo. A mediana de idade foi de 53 anos (23 – 69 anos), sendo que a maioria dos pacientes eram do sexo feminino (52,7%). Trinta e três pacientes realizaram o ECO pré e 30 a 60 dias pós-TACTH, desses 7 (21,2%) apresentaram cardiotoxicidade avaliada por esse exame. E desses, 4 apresentaram cardiotoxicidade grau I e 3 pacientes grau II. As principais características clínicas da população que também são consideradas fatores de risco para cardiotoxicidade estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características da população e alterações clínicas do aparelho cardiovascular pós-transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

continua

Alterações clínicas do aparelho cardiovascular após quimioterapia de condicionamento					
Variáveis	Sim		Não		p
	n	%	n	%	
Idade					0,3603
≤ 34	5	16,1	0	0,0	
35 a 44	5	16,1	1	20,0	
45 a 54	7	22,6	3	60,0	
≥ 55	14	45,2	1	20,0	
IMC					0,3017
≤ 25	9	29,0	0	0,0	
> 25	22	71,0	5	100,0	
Óbito					1
Sim	3	9,7	0	0,0	
Não	28	90,3	5	100,0	
Tabagismo					0,1464
Sim	12	38,7	0	0,0	
Não	19	61,3	5	100,0	

continuação

Variáveis	Sim		Não		p
	n	%	n	%	
Comorbidades cardiovasculares					0,6504
Sim	17	54,8	2	40,0	
Não	14	45,2	3	60,0	
Doença de base doença de células plasmáticas					1
Sim	18	58,1	3	60,0	
Não	13	41,9	2	40,0	
Estadiamento avançado					0,01366
Sim	22	71,0	0	0,0	
Não	9	29,0	4	100,0	
Evento cardiovascular anterior durante tratamento quimioterápico					1
Sim	1	3,2	0	0,0	
Não	30	96,8	5	100,0	
Quimioterapia pré TMO incluindo antraciclina ou agentes alquilantes					0,08429
Sim	29	93,5	3	60,0	
Não	2	6,5	2	40,0	
Ciclofosfamida					0,3549
< 9000 mg	16	51,6	4	80	
≥ 9000 mg	15	48,4	1	20	
Doxorrubicina					0,6457
< 400 mg	20	64,5	4	80,0	
≥ 400 mg	11	35,5	1	20,0	
Radioterapia em área de mediastino					1
Sim	5	16,1	0	0,0	
Não	26	83,9	5	100,0	
Risco aumentado de desenvolver disfunção cardíaca					0,1858
Sim	27	87,1	3	60,0	
Não	4	12,9	2	40,0	
Resposta completa pré-TMO					1
Sim	17	54,8	3	60,0	
Não	14	45,2	2	40,0	

continua

Variáveis					conclusão
	Sim		Não		p
	n	%	n	%	
Tempo entre o diagnóstico e TMO					0,01515
≤ 365	6	19,4	4	80,0	
> 365	25	80,6	1	20,0	
Mobilização com filgrastima e ciclofosfamida					0,1389
Sim	0	0,0	1	20,0	
Não	31	100,0	4	80,0	
Celularidade bolsa recebida maior que 3,5 x 10 ⁶ (células CD34+)					
Sim	8	29,6	1	25,0	1
Não	19	70,4	3	75,0	
Protocolo de condicionamento incluindo ciclofosfamida em alta dose					1
Sim	13	41,9	2	40,0	
Não	18	58,1	3	60,0	

Nota: Os p-valores apresentados na tabela foram obtidos pelo teste de Fischer

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Ainda em relação ao ecocardiograma, apenas dois paciente realizaram o exame no mesmo serviço e com o mesmo ecocardiografista. Dos pacientes que realizaram o ECO pré e pós TACTH no mesmo serviço, sete exames foram realizados no serviço de cardiologia e ecocardiograma do HU UFJF, mas seis deles com examinadores diferentes. Três pacientes não realizaram os exames no HU, mas em mesmo serviço e com examinadores diferentes. E a maioria dos pacientes, 22 deles, só puderam realizar exames ecocardiográficos pré e pós TACTH em serviços diferentes e conseqüentemente com ecocardiografistas diferentes.

Vinte e um pacientes (56,7%) realizaram o exame de TnI pré TACTH, no nadir pós quimioterapia de condicionamento e 30 dias após o tratamento. Desses, apenas um paciente apresentou alteração do exame no nadir pós-quimioterapia – associada a evento de arritmia cardíaca (fibrilação atrial de alta resposta com instabilidade hemodinâmica) – e um paciente teve o exame positivo 30 dias após o transplante. Ambos os eventos não foram associados a alteração precoce da FEVE no ECO realizado após TACTH.

Entre os 15 pacientes que não puderam realizar o exame, destacamos os seguintes fatores de risco: 66,6% (n = 10) apresentavam estadiamento avançado no diagnóstico; 80% (n = 12) com intervalo maior que um ano entre o diagnóstico e o TCTH; 20% (n = 3) realizaram tratamento com radioterapia em área de mediastino; 93,3% (n = 14) realizaram quimioterapia pré TACTH incluindo antraciclinas ou agentes alquilantes. Enquanto que, dos os 21 pacientes que realizaram o exame de troponina, encontramos: 57,1% (n=12) apresentavam estadiamento avançado no diagnóstico; 66,6% (n = 14) com intervalo maior que um ano entre o diagnóstico e o TCTH; 9,5% (n = 2) realizaram tratamento com radioterapia em área de mediastino; 85,7% (n = 18) realizaram quimioterapia pré TACTH incluindo antraciclinas ou agentes alquilantes.

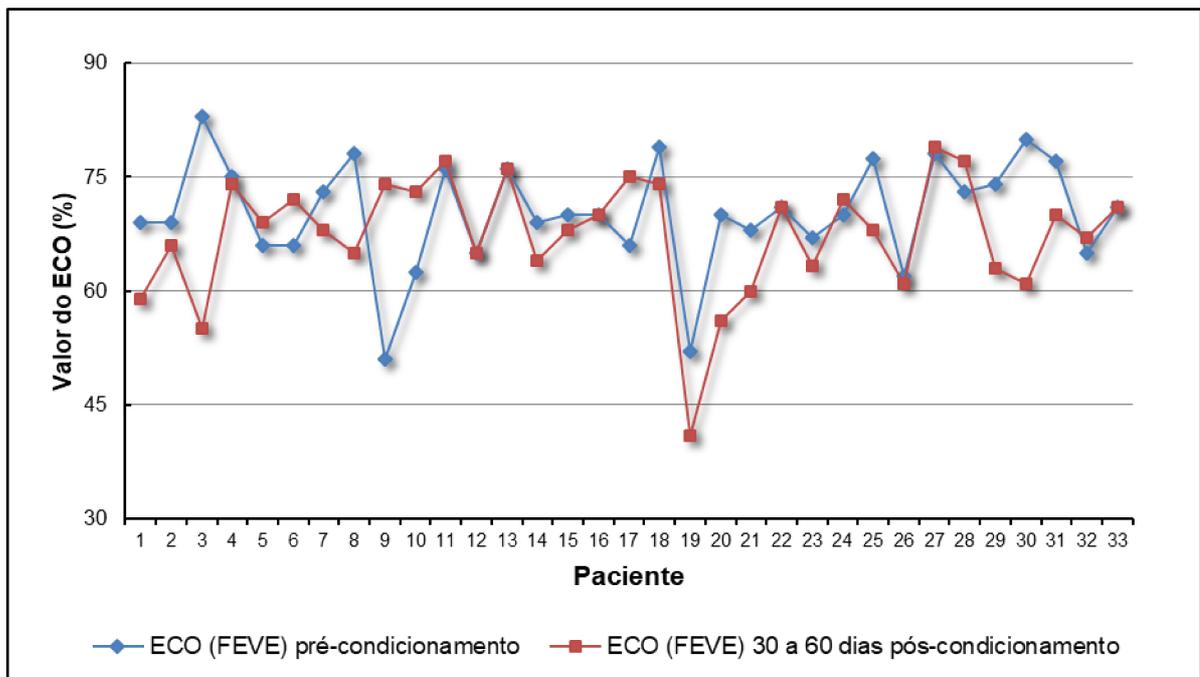
Os fatores de risco foram correlacionados à toxicidade cardíaca representada pelo declínio da FEVE no ECO e evidenciou uma maior tendência à cardiotoxicidade Grau II, nos pacientes com idade mais avançada – dos que apresentaram esse grau de cardiotoxicidade 66,7% (n = 2) tinham mais que 55 anos de idade, além disso 25% (n = 1) dos pacientes com toxicidade cardíaca grau I também estavam no grupo com idade mais avançada. Entre os pacientes que apresentaram toxicidade grau II pelo ECO, 100% (n = 3) levaram mais que 1 ano para a realização do TACTH em relação da data do diagnóstico – demonstrando uma maior possibilidade de cardiotoxicidade também nesses pacientes ($p = 0,06$). Houve ainda uma maior propensão a disfunção no ECO naqueles pacientes que realizaram quimioterapia pré-TACTH incluindo antraciclina ou agentes alquilantes ($p = 0,09$). Naqueles expostos a mais que 9000mg de ciclofosfamida no tratamento oncológico pré-TCTH, os 3 pacientes que apresentaram cardiotoxicidade grau II pelo ECO estavam no grupo que utilizou esse agente alquilante na dose acima da citada ($p = 0,18$). As correlações (p-valores) foram obtidas pelo teste de Fischer.

5.2 CARDIOTOXICIDADE AVALIADA PELO ECOCARDIOGRAMA

Foram coletadas as medidas da FEVE observadas nos exames de ecocardiograma realizados antes do TACTH e 30 a 60 dias após esse tratamento e, posteriormente calculada a diferença entre esses valores. Nessa avaliação foi evidenciado declínio, manutenção ou aumento da FEVE no segundo exame em relação ao primeiro, sendo que 10 mostraram com um aumento desse parâmetro. Os

pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro incluiu todos os pacientes que realizaram o ECO e o segundo foram excluídos os pacientes que evoluíram com aumento da FEVE no ECO realizado entre 30 e 60 dias após o TACTH. Em relação ao primeiro grupo não há evidências suficientes para dizer que há diferença na média entre os exames pré e pós-TACTH ($p = 0.05277$, pelo teste de Wilcoxon pareado). No entanto, observamos um p-valor muito próximo a 5%, sendo possível que haja diferença entre as médias que demonstraram uma queda de 70,26% para 67,40%, com desvio padrão de 7,14 e 7,80, respectivamente (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Relação entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo do ecocardiograma pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas



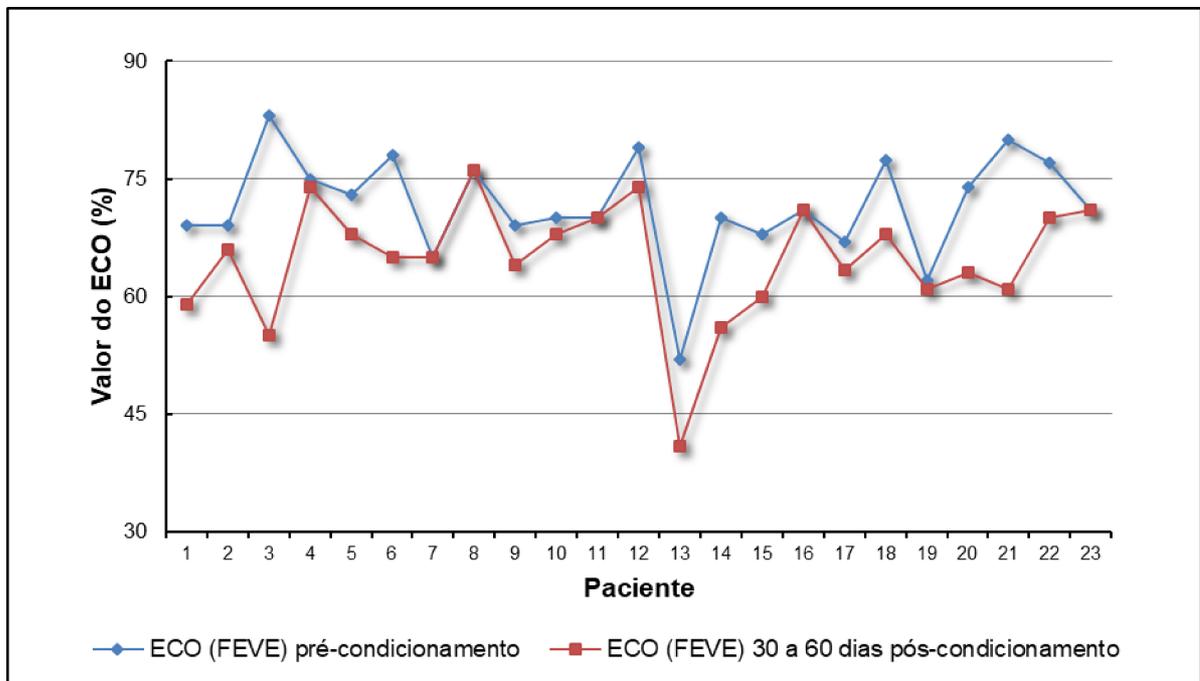
Notas: ECO – ecocardiograma
FEVE – fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Quando excluídos aqueles pacientes que evoluíram com um aumento da FEVE no ECO pós TACTH, a análise da diferença entre as médias do ECO pré e pós condicionamento respeita a suposição de normalidade e o teste T pareado foi utilizado obtendo-se um p-valor de 0,00013, ou seja, há um nível de significância de 5% e

evidências suficientes para dizer que há diferença entre as médias – desta forma a média e desvio padrão do ECO pré condicionamento é de 71,53% e 6,67 e a média e desvio padrão do ECO pós condicionamento é de 64,75% e 7,65 (Gráficos 2 e 3).

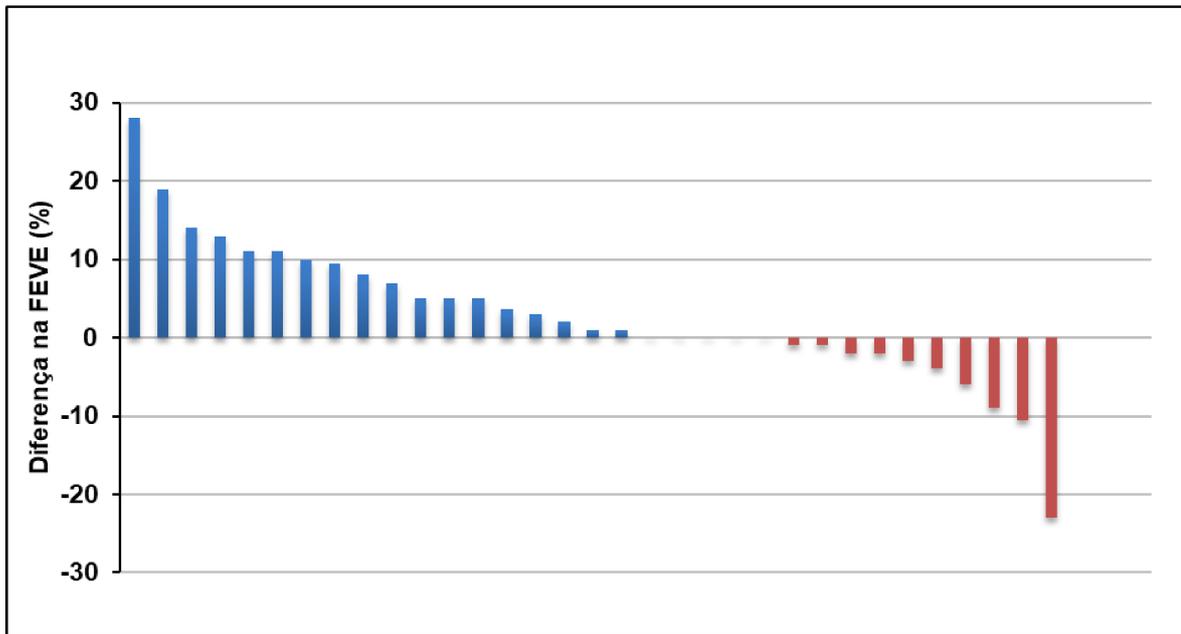
Gráfico 2 – Relação entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo do ecocardiograma pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas (excluindo os pacientes que tiveram a fração de ejeção de ventrículo esquerdo do ecocardiograma mais elevada no ecocardiograma pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas)



Notas: ECO – ecocardiograma
FEVE – fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Gráfico 3 – Diferença entre as médias de fração de ejeção de ventrículo esquerdo no ecocardiograma pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas

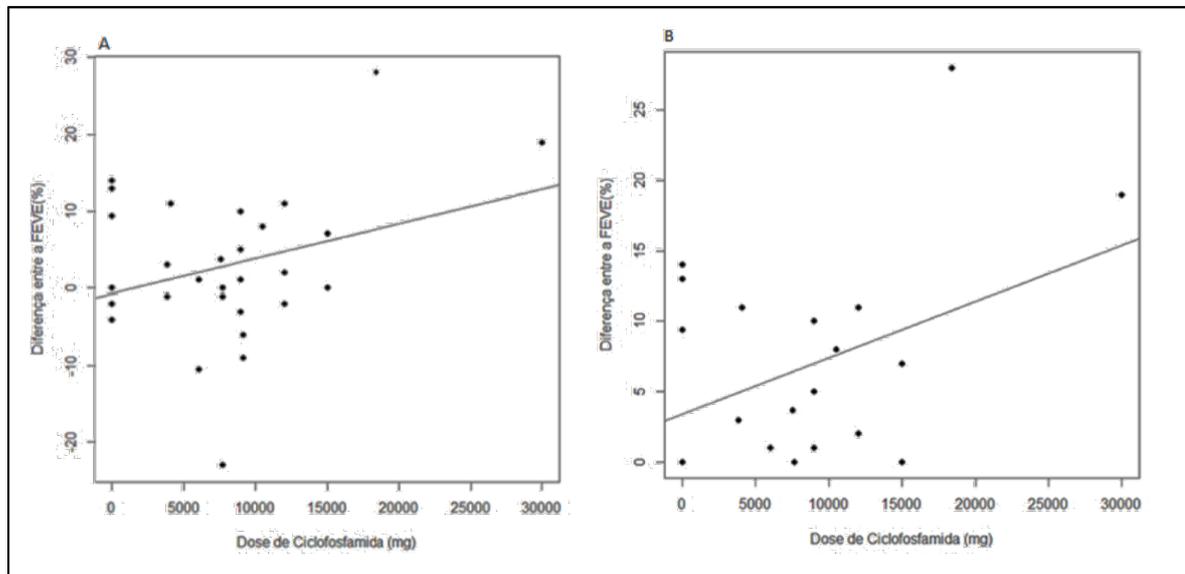


Fonte: Elaborado pela autora (2020).

5.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E CARDIOTOXICIDADE AVALIADA PELO ECOCARDIOGRAMA

Correlacionando a dose total de ciclofosfamida e doxorrubicina (utilizadas no tratamento pré-TACTH) e a diferença entre a medida da FEVE pré e pós-TACTH – observamos que quando administrada uma dose maior que 9 gramas de ciclofosfamida existe um impacto sobre a FEVE – demonstrada pela correlação “ ρ de Pearson”, que foi de 0,31 e 0,40, quando avaliamos, respectivamente, todos os pacientes e o grupo em que excluimos aqueles com elevação da FEVE no ECO pós TACTH (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Relação entre o uso de ciclofosfamida e a fração de ejeção de ventrículo esquerdo pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas

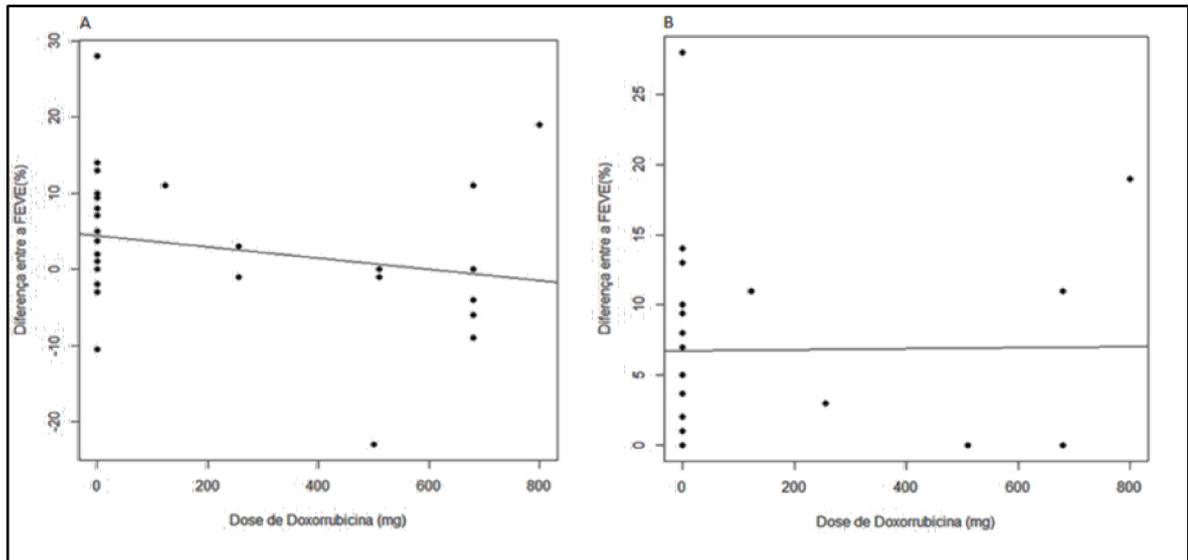


Legenda: A – todos os pacientes avaliados
 B – excluídos os pacientes avaliados apresentaram elevação da fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

No entanto a mesma correlação não foi demonstrada para os pacientes que utilizaram mais que 400mg de doxorubicina e foram avaliados pelo exame de ECO – neste caso a correlação foi de -0,23 e 0,01, quando avaliados todos os pacientes e o grupo em que foram excluídos aqueles com aumento na FEVE (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Gráfico da relação entre o uso de doxorrubicina e a fração de ejeção de ventrículo esquerdo pré e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas



Legenda: A – todos os pacientes avaliados

B – excluídos os pacientes avaliados apresentaram elevação da fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Quando comparamos os gráficos de dispersão que relacionam cardiotoxicidade com uso de ciclofosfamida e cardiotoxicidade com uso de doxorrubicina, percebemos uma relação mais importante com a primeira droga – onde há uma tendência positiva, em que quanto maior a dose de ciclofosfamida maior a toxicidade cardíaca pelo ECO. E quando avaliamos o uso de doxorrubicina, o gráfico não evidencia tanto a correlação quanto a primeira droga. Apesar de não poder condicionar um valor de referência a partir do qual é evidenciada a correlação, o gráfico nos demonstra esse fato.

E, na avaliação de todos os pacientes, quando realizada a regressão linear simples onde a ciclofosfamida era a variável resposta, foi obtido um p-valor de 0.07 e para a regressão onde a doxorrubicina era a variável resposta, foi obtido um p-valor de 0.18, ou seja, comparando os dois p-valores, o da ciclofosfamida é bem mais próximo de 0.05, inferindo que a ciclofosfamida tenha papel mais relevante na toxicidade cardíaca representada pela diferença entre a FEVE antes e após TACTH. Fato também demonstrado na avaliação do grupo em que excluímos aqueles

pacientes que evoluíram com melhora ou estabilidade ne FEVE pós transplante - para a regressão onde a ciclofosfamida era a variável resposta, foi obtido um p-valor de 0,06 e para a regressão onde a doxorubicina era a variável resposta, foi obtido um p-valor de 0,94.

Levando-se em consideração os protocolos de condicionamento utilizados no TACTH, entre os 33 pacientes em que foi possível comparar os exames de ECO, 11 pacientes realizaram protocolos que incluíam ciclofosfamida, neste caso a correlação de Pearson foi de 0,23. Em relação aos protocolos com melfalan em alta dose a correlação de Pearson de foi -0,54. Demonstrando, que na amostra analisada a ciclofosfamida influenciou positivamente, ou seja, quanto maior a dose de maior a toxicidade. E quanto maior a dose utilizada do melfalan menor a toxicidade.

5.4 CARDIOTOXICIDADE MANIFESTADA POR ALTERAÇÕES CLÍNICAS DO APARELHO CARDIOVASCULAR PÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Na avaliação física do paciente durante a internação para TACTH, após a quimioterapia de condicionamento 86% (n = 31) apresentaram alterações clínicas relacionada ao aparelho cardiovascular, como taquicardia, hipertensão, hipotensão, edema e crepitações pulmonares. E 31% (n = 11) dos doentes apresentaram sinais mais específicos de congestão.

Houve uma maior tendência de que os pacientes que apresentavam idade avançada e fatores de risco modificáveis como sobrepeso, tabagismo e comorbidades cardiovasculares apresentassem um maior risco de evoluir com alterações clínicas do aparelho cardiovascular após quimioterapia de condicionamento, em relação aos pacientes que não apresentavam esses fatores além da doença oncológica. Foi apresentada uma relação significativa entre alterações do exame do aparelho cardiovascular com estadiamento avançado e tempo entre o diagnóstico e realização de TCTH (p = 0,01 e p = 0,01, respectivamente). A realização de protocolos de quimioterapia que incluíam antraciclina e agentes alquilantes não apresentou significância estatística, mas sim uma maior propensão desses pacientes evoluírem com alterações clínicas relacionadas ao aparelho cardiovascular (p = 0,08).

Enquanto que as alterações clínicas mais especificamente relacionadas a sinais de congestão, como terceira bulha, edema de MMII progressivo, crepitações pulmonares e turgência de jugulares, mostrou uma correlação significativa com realização de radioterapia em área que envolve o coração ($p = 0,02$) e uso de doxorubicina em dose maior que 400mg pré-TACTH ($p = 0,01$).

6 DISCUSSÃO

O TCTH é a única opção curativa para uma infinidade de doenças hematológicas malignas. E apesar dos avanços significativos no padrão de atendimento oncológico, as doenças cardiovasculares surgiram como uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes do TCTH sem recidiva ou malignidade secundária (GAVRIILAKI *et al.*, 2019). A evolução dos tratamentos oncológicos e melhores taxa de sobrevida ao câncer devem vir acompanhadas de um melhor acompanhamento e controle das complicações relacionadas a essa terapêutica, visto que as complicações cardiovasculares têm altas taxas de morbimortalidade.

Segundo Armenian *et al.* (2011), poucos estudos, até o momento, avaliaram a associação entre o risco de ICC pós-TACTH e exposições terapêuticas prévias (como antraciclinas e radiação torácica) e fatores de risco cardiovascular, já que pacientes submetidos a TACTH correm maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares por causa da terapêutica pré-TCTH.

Assim como nós, Chung *et al.* (2008) evidenciaram sinais de cardiotoxicidade precoce – aproximadamente 4 a 6 semanas após TACTH. Os autores avaliaram 39 pacientes e observaram redução na FEVE, traduzida em cardiotoxicidade, em 31% (n = 10) – trazendo uma análise próxima a nossa, em que percebemos sinais de cardiotoxicidade avaliada pelo ECO em 21,2% (n = 7) da amostra. De acordo com a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia há ocorrência entre 5% e 30% de disfunção ventricular sistólica e diastólica nos pacientes submetidos a terapias oncológicas (KALIL FILHO *et al.*, 2011). A variação na incidência provavelmente reflete a seleção dos pacientes, diferenças nos regimes de condicionamento do TACTH e a falta de um sistema universal para a classificação dos eventos cardiotóxicos. Como demonstrado por Armenian *et al.* (2011), a incidência de IC também pode aumentar com o passar dos anos de forma cumulativa.

Segundo Chung *et al.* (2008) e Ghafoor *et al.* (2019), os sintomas cardiovasculares relacionados aos agentes alquilantes geralmente se apresentam dentro da primeira semana e o primeiro mês de terapia. Sendo assim, o período pós-condicionamento estudado em nossa amostra é passível de detectar eventos cardiovasculares. No entanto, não encontramos relação entre o uso de agentes

alquilantes em alta dose utilizados no TACTH (como a ciclofosfamida e o melfalan) e disfunção cardíaca no ECO. Diferentemente de estudos das décadas de 1970 e 1980 em que regimes combinados incluindo ciclofosfamida levavam a uma incidência de até 43% de cardiotoxicidade, nos últimos anos a porcentagem de pacientes com toxicidade cardíaca que receberam ciclofosfamida em alta dose (até 7 g/m²) e como agente único diminuiu para quase zero, com a adoção de um esquema de administração multifracionado (MORANDI *et al.*, 2005).

Várias combinações amplamente utilizadas de ciclofosfamida em alta dose não estão associadas a um risco aumentado de cardiotoxicidade, da mesma forma quando a mesma medicação é utilizada como agente único. No entanto, Morandi *et al.* (2005) referem que o risco de toxicidade cardíaca associada à ciclofosfamida pode ser aumentado pela administração concomitante de citarabina ou mitoxantrona. Os autores também referem que o melfalano, em alta dose, não demonstrou ser cardiotóxico, com exceção a presença de fibrilação atrial (MORANDI *et al.*, 2005) – também documentada em uma das pacientes de nossa casuística, após ter realizado essa medicação como esquema de condicionamento (melfalano 200 mg/m², dividido em dois dias). O evento ocorreu após infusão das células-tronco, utilizando-se DMSO como criopreservante, que também possui potencial arritmogênico. Tais fatos podem corroborar que, mesmo utilizando quimioterápicos em alta dose, a cardiotoxicidade pode ser controlada a partir de esquemas de infusão fracionados e bem definidos, além controle cardiovascular rigoroso.

Desta forma é pressuposto que nem só a quimioterapia em alta dose realizada no condicionamento do TACTH interfere na presença de disfunção cardíaca. Morandi *et al.* (2005) citam que, além das alterações relacionadas ao transplante, a disfunção cardíaca pré-quimioterapia em alta dose e o histórico de exposição prévia à doxorubicina em dose ≥ 400 mg/m² são fatores de risco para cardiotoxicidade. Também mencionam (MORANDI *et al.*, 2005) autores que, em estudo com pacientes pediátricos, relacionam o dano cardíaco, associado à ciclofosfamida em alta dose usada no TACTH, àqueles que fizeram uso de ciclofosfamida em dose ≥ 170 mg/kg ou que receberam dose ≥ 120 mg/kg e que também ≥ 100 mg/m² de doxorubicina antes do transplante. Em nossos estudos evidenciamos que em quadro semelhante já houve uma maior tendência a cardiotoxicidade pelo ECO nos pacientes que realizaram quimioterapia pré-TACTH incluindo antraciclina ou agentes alquilantes (p = 0,09).

Ainda em relação à terapia pré-transplante, demonstramos maior presença de alterações clínicas relacionadas aos sinais de congestão nos pacientes que fizeram uso de doxorubicina, em dose maior que 400 mg pré-TACTH ($p = 0,01$) e também nos que realizaram radioterapia em área que envolve o coração ($p = 0,02$). Estadiamento avançado e tempo entre o diagnóstico e o TACTH maior que um ano também mostraram correlação com sinais clínicos relacionados ao aparelho cardiovascular ($p = 0,01$ e $p = 0,01$, respectivamente). Além disso, entre os pacientes que apresentaram toxicidade Grau II pelo ECO, 100% ($n = 3$) levaram mais de um ano para a realização do TACTH em relação a data do diagnóstico – demonstrando uma maior possibilidade de cardiotoxicidade também nesses pacientes ($p = 0,06$) – grupo que provavelmente realizou várias linhas de quimioterapia antes do condicionamento pré transplante. De forma semelhante Murbraech *et al.* (2015) encontraram correlação significativa entre disfunção de ventrículo esquerdo e dados clínicos dos pacientes como menor idade no diagnóstico, maior tempo de observação desde o diagnóstico primário, dose de doxorubicina de 300 mg/m^2 , radioterapia em área cardíaca maior que 30 Gy e três ou mais linhas de quimioterapia antes do TACTH. Galper *et al.* (2011) perceberam eventos cardíacos, como doença arterial coronariana, arritmias, doença valvular e doença pericárdica, aos 5, 10, 15, 20 e 25 anos com incidência de 2,2%, 4,5%, 9,6%, 16% e 23,2%, respectivamente.

Ghafoor *et al.* (2019) corroboram que os pacientes com comprometimento cardiovascular preexistente têm um risco muito maior de insuficiência cardíaca progressiva e que os fatores de risco tradicionais para doença vascular coronariana, como inatividade física, obesidade, resistência à insulina, deficiência de vitamina D e tabagismo, aumentam a probabilidade de dano cardiovascular após a terapia onco-hematológica e TCTH. A obesidade, além de ser reconhecidamente um fator de risco cardiovascular, ainda pode levar a uma exposição aumentada a drogas como a ciclofosfamida, utilizadas em alta dose no transplante, devido a parâmetros farmacocinéticos alterados – mesmo quando realizado o cálculo da dose sobre o peso ideal (BACHANOVA *et al.*, 2016).

Apesar de não se demonstrar uma relação significativa entre IMC > 25 , tabagismo e comorbidades cardiovasculares com a disfunção do ECO e as alterações clínicas relacionadas ao aparelho cardiovascular – encontramos uma parcela de nossos pacientes com essas características no grupo de casos que evoluíram com cardiotoxicidade, ou seja: dos sete pacientes que apresentaram disfunção cardíaca

pelo ECO (Grau I ou Grau II) cinco tinham IMC > 25, um era tabagista e quatro deles possuíam algum tipo de comorbidade cardiovascular (como HAS, diabetes e dislipidemia). Baker *et al.* (2020) também não encontraram correlação entre eventos cardíacos e história de tabagismo pré-transplante, apesar de ser um fator sabidamente associado à síndrome metabólica e doença cardiovascular.

Chung *et al.* (2008) demonstraram uma redução na FEVE média de 62%, nos exames de base, para 55% nos exames realizados seis semanas após quimioterapia de condicionamento e transplante. Nossa mensuração nos pacientes que apresentaram manutenção ou queda da FEVE pós-transplante, onde a média do ECO pré-condicionamento foi de 71% e após a terapia de 64% ($p = 0.00013$) é concordante, pois ambos evidenciam uma queda de 7% na FEVE pré e pós-TACTH.

A toxicidade cardíaca induzida por quimioterapia pode ocorrer com e sem aumento da troponina. Essa alteração laboratorial geralmente acontece dentro de 1 mês após o transplante e é reversível, mas pode estar associado à insuficiência cardíaca clínica evidente conforme estudo de Chung *et al.* (2008). Os autores relatam, ainda semelhante à forma estudada em nosso trabalho, que em uma avaliação da função cardíaca um mês após quimioterapia em altas doses com TACTH, houve um declínio na FEVE somente 12 meses após, naqueles pacientes com aumento da TnI (CHUNG *et al.*, 2008). Em nosso estudo foram dois pacientes com alteração do exame de TnI até 30 dias após quimioterapia em alta dose, dentre os 21 que realizaram o exame. Os estudos nos atentam para que, mesmo que esses pacientes ainda não apresentem sinais clínicos e ecocardiográficos de IC, a monitorização da função cardiovascular desses pacientes é necessária.

A não padronização dos exames propedêuticos e melhor determinação entre os intervalos de monitorização cursam como limitações do estudo. Cardinale *et al.* (2006) citam que ainda é preciso definir o melhor momento para que a amostra do exame de TnI traga sua maior sensibilidade e a especificidade. Referem que os pacientes que persistem com elevação de TnI um mês após quimioterapia foi consistente com comprometimento cardíaco e foi maior que nos pacientes que apresentaram apenas um aumento transitório desse marcador (CARDINALE *et al.*, 2006). No entanto, em nosso grupo não foi possível delimitar um intervalo padrão entre as dosagens – já que após a alta hospitalar os pacientes, muitas vezes residentes em outras cidades, não puderam realizar a coleta no dia proposto. Em relação ao ECO também percebemos variações interobservador, entre métodos de

avaliação da FEVE e aparelhos diferentes na realização do exame – já que nem todos os pacientes puderam realizar o exame no serviço de ecocardiografia do HU-UFJF, além de fatores relacionados ao próprio paciente, como janela acústica inadequada e estado hemodinâmico do paciente no momento de realização do exame. Em nosso estudo, dos 33 pacientes que realizaram o ECO, 22 deles só conseguiram realizar exames ecocardiográficos pré e pós TACTH em serviços diferentes e consequentemente com ecocardiografistas diferentes.

Harari (2018) define estudos de vida real como uma forma de melhor representar a população com a qual normalmente temos que lidar em nossa prática clínica cotidiana. Apesar de ser considerada uma limitação de nosso estudo - por lidar intrinsecamente com toda a complexidade dos pacientes que encontramos em nossa rotina, incluindo diferentes manifestações de doenças, comorbidades, adesão variável ao tratamento, técnicas diferentes de realização de exames propedêuticos - o presente estudo reflete como os exames propedêuticos realmente são realizados na prática clínica diária.

A exposição terapêutica pré-TACTH esteve associada a um risco aumentado de IC após o transplante, no presente estudo. Podemos considerar que a exposição a antraciclinas e agentes alquilantes são fatores de risco independentes para IC e a quimioterapia em altas doses para condicionamento não contribuiu significativamente para o risco. Esses dados nos ajudam a identificar pessoas em risco cardiovascular aumentado, medidas de monitoramento e tratamento precoce, bem como abordagem de comorbidades e fatores de risco modificáveis, como adoção de estilo de vida saudável, suspensão do tabagismo e tratamento cardiológico especializado. Embora Chung *et al.* (2008) tenham estimado um tamanho da amostra de 27 pacientes, com base na incidência de toxicidade cardíaca relatada nos pacientes que receberam quimioterapia com ciclofosfamida em altas doses (25%), o nosso estudo avaliou também os que receberam outros tratamentos menos cardiotoxicos que a ciclofosfamida – o que pode tornar necessário um número de pacientes maior que os 36 de nossa casuística, para que tenhamos resultados mais claros sobre a toxicidade cardíaca no contexto do TACTH com diferentes protocolos de quimioterapia em alta dose. Assim, estudos prospectivos com um maior número de pacientes, com padronização entre os testes que identificam sinais de disfunção cardíaca antes e após a terapêutica com métodos capazes de detectar IC ainda em fase subclínica ou quando a lesão cardíaca ainda não está instalada de forma irreversível, são

necessários para fortalecer os achados de nosso estudo e beneficiar os pacientes, evitando a instalação clínica da IC.

7 CONCLUSÃO

- a) A injúria cardíaca esteve presente nos pacientes submetidos a TACTH, no entanto está mais associada a terapêutica em que o paciente foi exposto previamente ao transplante, que a quimioterapia em alta dose de seu condicionamento (melfalan e associações contendo ciclofosfamida). Fato evidenciado por uma diferença significativa entre a FEVE pré e pós TACTH.
- b) A incidência deste evento foi de 21,2% determinada pela avaliação ecocardiográfica e foi subdividida em Grau I, II e III. Desses pacientes, quatro apresentaram cardiotoxicidade Grau I e três Grau II.
- c) A dosagem laboratorial de troponina não foi conclusiva como marcador de lesão cardíaca precoce.
- d) Há correlação entre a exposição pré-transplante a uma dose maior que 400 mg de doxorubicina pré-TCTH e radioterapia em área que envolve o coração com presença de sinais clínicos de congestão cardíaca.
- e) Não foi observada correlação direta entre fatores de risco cardiovasculares clássicos e cardiotoxicidade, tanto por desfechos clínicos ou exames propedêuticos.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, M. *et al.* Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. **Seminars in Radiation Oncology**, Philadelphia, v. 13, n. 3, p. 346–356, 2003. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
- ADÃO, R. *et al.* Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 32, n. 5, p. 395–409, 2013. DOI: 10.1016/j.repc.2012.11.002.
- ALMEIDA, L. B. *et al.* Functional capacity change impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, Hagerstown, v. 98, n. 6, p. 450–455, 2019a. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001125.
- ALMEIDA, L. B. *et al.* Safety and feasibility of inspiratory muscle training for hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled study. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, 2019b. DOI: 10.1007/s00520-019-05209-x.
- AMBROSY, A. P. *et al.* Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. **European Heart Journal**, Oxford, v. 34, n. 11, p. 835–843, 2013. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs444.
- ARMENIAN, S. H. *et al.* Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 34, p. 5537–5543, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7428.
- ARMENIAN, S. H. *et al.* Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. **Blood**, Washington, v. 118, n. 23, p. 6023–6029, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358226.
- ARMENIAN, S. H. *et al.* Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 20, n. 24, p. 6314–6323, 2014. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3490.
- ARMENIAN, S. H. *et al.* Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 8, p. 893–911, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
- BACHANOVA, V. *et al.* Adjusting cyclophosphamide dose in obese patients with lymphoma is safe and yields favorable outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 22, n. 3, p. 571–574, 2016. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.012.
- BACIGALUPO, A. *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 15, n. 12, p. 1628–1633, 2009. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.

BAKER, J. K. *et al.* Cardiotoxicity in hematopoietic stem cell transplant: keeping the beat. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, New York, 2020. DOI: 10.1016/j.clml.2019.12.027.

BENNETT, J. A. *et al.* Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. **Heart & Lung**, St. Louis, v. 31, n. 4, p. 262–270, 2002. DOI: 10.1067/mhl.2002.124554.

BOERMA, M. Experimental radiation-induced heart disease: past, present, and future. **Radiation Research**, Bozeman, v. 178, n. 1, p. 1–6, 2012. DOI: 10.1667/RR2933.1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 12, p. 59, 13 jun. 2013.

BUI, A. L.; HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, London, v. 8, n. 1, p. 30–41, 2011. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165.

CARDINALE, D. *et al.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 36, n. 2, p. 517–522, 2000. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00748-8.

CARDINALE, D. *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. **Circulation**, Hagerstown, v. 114, n. 23, p. 2474–2481, 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.

CHOW, E. J. *et al.* Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 20, n. 6, p. 794–800, 2014. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.02.012.

CHUNG, T. *et al.* Subacute cardiac toxicity following autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with normal cardiac function. **Heart**, London, v. 94, n. 7, p. 911–918, 2008. DOI: 10.1136/hrt.2007.123299.

COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 17, p. 1813–1826, 2006. DOI: 10.1056/NEJMra052638.

CRUZ, M.; DUARTE-RODRIGUES, J.; CAMPELO, M. Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclina: estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 35, n. 6, p. 359–371, 2016. DOI: 10.1016/j.repc.2015.12.004.

DEFILIPP, Z. *et al.* Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 52, n. 2, p. 173–182, 2017. DOI: 10.1038/bmt.2016.203.

EAVES, C. J. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. **Blood**, Washington, v. 125, n. 17, p. 2605–2613, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-12-570200.

GALPER, S. L. *et al.* Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. **Blood**, Washington, v. 117, n. 2, p. 412–418, 2011. DOI: 10.1182/blood-2010-06-291328.

GAVRIILAKI, E. *et al.* Early prediction of cardiovascular risk after hematopoietic cell transplantation: are we there yet? **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 25, n. 10, p. e310–e316, 2019. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.012.

GHAFOOR, S. *et al.* Cardiac dysfunction in hematology oncology and hematopoietic cell transplant patients. In: DUNCAN, C. N.; TALANO, J.-A. M.; MCARTHUR, J. A. (Org.). **Critical care of the pediatric immunocompromised hematology/oncology patient**. New York: Springer, 2019. p. 211–235.

GIRERD, N. *et al.* Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. **JACC: Heart Failure**, New York, v. 6, n. 4, p. 273–285, 2018. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.09.023.

GRATWOHL, A.; MOHTY, M.; APPERLEY, J. The EBMT: history, present, and future. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 11–17. Disponível em: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Hagerstown, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

HARARI, S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. **European Respiratory Review**, Sheffield, v. 27, n. 149, p. 180080, 2018. DOI: 10.1183/16000617.0080-2018

HOŁOWIECKI, J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, Krakow, v. 118, n. 11, p. 658–663, 2008.

HÜBEL, K. Mobilization and collection of HSC. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 117–122. Disponível em: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

JOHNSON, P.; MCKENZIE, H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. **Blood**, Washington, v. 125, n. 11, p. 1717–1723, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-09-551556.

KALIL FILHO, R. *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 2, p. 01–52, 2011.

KWAK, J.-Y. Treatment of Diffuse Large B cell lymphoma. **The Korean Journal of Internal Medicine**, Seoul, v. 27, n. 4, p. 369, 2012. DOI: 10.3904/kjim.2012.27.4.369.

LENNEMAN, C. G.; SAWYER, D. B. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. **Circulation Research**, Baltimore, v. 118, n. 6, p. 1008–1020, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633.

LIPSHULTZ, S. E. *et al.* Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 128, n. 17, p. 1927–1995, 2013. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099.

LUMINARI, S. *et al.* Follicular lymphoma - treatment and prognostic factors. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 1, p. 54–59, 2012. DOI: 10.5581/1516-8484.20120015.

MILLS, W. *et al.* BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 13, n. 3, p. 588–595, 1995. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.3.588.

MORANDI, P. *et al.* Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 35, n. 4, p. 323–334, 2005. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704763.

MURBRAECH, K. *et al.* Heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem-cell transplantation: a national cross-sectional study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 24, p. 2683–2691, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8125.

MURDYCH, T.; WEISDORF, D. J. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, v. 28, n. 3, p. 283–287, 2001. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703133.

NAGLER, A. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen – a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 31, n. 28, p. 3549–3556, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8114.

NAGLER, A.; SHIMONI, A. Conditioning. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 99–108. Disponível em: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

NIEDERWIESER, D. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow

Transplantation Group including the global survey. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 51, n. 6, p. 778–785, 2016. DOI: 10.1038/bmt.2016.18.

OLIVIERI, A. *et al.* Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose melphalan in five patients autotransplanted with blood progenitor cells. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, v. 21, n. 10, p. 1049–1053, 1998. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701217.

PAULA, B. H. R. *et al.* Opções contemporâneas de rastreamento da cardiotoxicidade relacionada a tratamentos oncológicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 65, n. 3, p. E-07388, 2019. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.388.

PERZ, J. B. *et al.* LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 39, n. 1, p. 41–47, 2007. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705544.

RAJKUMAR, S. V.; KUMAR, S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 91, n. 1, p. 101–119, 2016. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.

RAMBALDI, A. *et al.* Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, London, v. 16, n. 15, p. 1525–1536, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00200-4.

ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018. DOI: 10.5935/abc.20180190.

SANTOS, K. B. *et al.* Lomustine use in combination with etoposide, cytarabine and melphalan in a brief conditioning regimen for auto-HSCT in patients with lymphoma: the optimal dose. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 49, n. 9, p. 1239–1240, 2014. DOI: 10.1038/bmt.2014.121.

SHAN, K.; LINCOFF, A. M.; YOUNG, J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 125, n. 1, p. 47, 1996. DOI: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00008.

SHINYASHIKI, R. **A coragem de confiar**: o medo é o seu pior inimigo. São Paulo: Gente, 2011.

STORB, R. HSCT: historical perspective. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook**: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 3–9. Disponível em: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

VARMA, A. Cardio-oncology: an integrated discipline or just a portmanteau? **The Journal of Lancaster General Hospital**, Lancaster, v. 12, n. 4, p. 12, 2017.

WUCHTER, P. Processing, cryopreserving and controlling the quality of HSCs. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook**: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 127–130. Disponível em: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

APÊNDICE A – Formulário de coleta de dados

Instrumento de coleta de dados da pesquisa intitulada Injúria cardíaca após quimioterapia em alta dose para transplante de medula óssea.

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Pront.: _____
 CPF: _____ Profissão: _____
 Sexo: F M Idade: ____ Data de nascimento: __/__/____

Endereço: _____ Nº: _____
 Bairro: _____ Cidade: _____

DATA: ____/____/____

Altura: ____ cm Peso: ____ kg IMC: ____

HISTÓRICO PESSOAL

Etilista Sim Não Frequência: _____

Tabagista Sim Não Frequência: _____

Alergias: Sim Não Qual(is): _____

Dislipidemia: Sim Não

Hipertensão arterial sistêmica: Sim Não

Diabetes mellitus: Sim Não

Outras patologias: _____

Medicações em uso: _____

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

- Diagnóstico: _____
 Data do Diagnóstico: ____/____/____
- Estadiamento: _____
- Radioterapia: Sim Não
 Quantas sessões realizadas: _____
 Local de realização da radioterapia: _____
- Quimioterapia: Sim Não
 _____ ciclos realizados
 Protocolo (s) Quimioterápico utilizado: _____

- Apresentou evento cardiovascular em alguma fase do tratamento anterior?
 Sim Não
- Resposta pré-TMO: _____
- TMO autólogo:
 Tipo de mobilização: _____
 Data Mobilização: _____
 Número de células CD34: _____
 Data da Coleta: _____
- Protocolo de Condicionamento e doses:

- Data da infusão de células-tronco: _____
- Data do nadir pós condicionamento: _____
- Óbito pós TMO: _____

[?] Exame físico alterado em qualquer dia de internação após término do protocolo de condicionamento:

- Hipertensão: Sim Não Pressão arterial: _____ mmHg
- Hipotensão: Sim Não
- Taquicardia: Sim Não Frequência cardíaca: _____ bpm
- Esforço respiratório: Sim Não Frequência respiratória: _____ irpm
- Uso de musculatura acessória: Sim Não
- Febre ou infecção documentada: Sim Não
- Débito urinário (menor que 100mL/h): Sim Não Débito em 24h: _____ mL
- Ganho de peso (maior que 1Kg em relação ao peso de entrada em 24h):
 Sim Não peso: _____ kg
- Sinais de congestão: Sim Não

Descrição: _____

EXAMES PROPEDEÚTICOS

[?] Data de coleta de troponina I (pré condicionamento): ____/____/____

Valor de referência: _____

Maior que o valor de referência: Sim Não Resultado: _____

[?] Data de coleta de troponina I (nadir hematológico pós quimioterapia): ____/____/____

Maior que o valor de referência: Sim Não Resultado: _____

[?] Data de coleta de troponina I (30 dias pós quimioterapia): ____/____/____

Maior que o valor de referência: Sim Não Resultado: _____

[?] Data do Ecocardiograma (pré condicionamento): ____/____/____

FEVE: _____ %

FEVE menor que 50%: Sim Não

Outras alterações relevantes: _____

[?] Data do Ecocardiograma (trinta a sessenta dias pós condicionamento): ___/___/___

FEVE: _____ %

- Redução da FEVE maior que 10%: Sim Não

- Redução da FEVE maior que 20% ou menor que o normal (50%): Sim Não

Outras alterações relevantes: _____

[?] Data do Ecocardiograma (pós-condicionamento – se alterações clínicas): ___/___/___

FEVE: _____ %

- Redução da FEVE maior que 10%: Sim Não

- Redução da FEVE maior que 20% ou menor que o normal (50%): Sim Não

Outras alterações relevantes: _____

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	<p style="text-align: center;">HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</p> <p style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável: Abrahão Elias Hallack Neto

Endereço: Rua Catulo Breviglieri s/n Hospital Universitário UFJF Juiz de Fora – MG.

Fone: (32) 98889 9881

E-mail: abrahallack@ig.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“INJÚRIA CARDÍACA APÓS QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA”**. Neste estudo pretendemos avaliar a toxicidade cardíaca após quimioterapia em alta dose para TMO utilizando métodos diagnósticos para avaliação da função cardíaca - como ecocardiograma e exame laboratorial (troponina I), em pacientes submetidos a TMO no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). A toxicidade cardíaca são alterações relacionadas a função do coração, que podem ocorrer após tratamento de neoplasias hematológicas e relacionada a quimioterapias ou radioterapia utilizadas pré TMO. Exames como ecocardiograma e dosagem de troponina no sangue podem auxiliar no diagnóstico precoce dessas alterações cardíacas, possibilitando uma melhor avaliação e início de tratamento precoce pelo médico.

Para este estudo realizaremos uma entrevista sobre seu tratamento anterior, medicamentos utilizados, alergias, se já possui doenças ou faz uso de medicamentos para controle de doenças cardiovasculares, tabagismo e se, no momento do transplante já existe evidências de doença cardíaca relacionada ou não ao tratamento prévio. Realizaremos também um exame físico e o acompanharemos durante toda a internação. Você realizará ecocardiograma antes do TMO (já incluído nos exames pré transplante), quando houver necessidade clínica e após 30 a 60 dias do TMO, além de exames de sangue (troponina I) que fazem parte da rotina laboratorial do tratamento – antes do TMO, logo após a quimioterapia e no nadir hematológico. E exame físico médico do sistema cardiovascular e pulmonar, que também já faz partes dos cuidados do paciente em pós TMO. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em risco mínimo, ou seja, o mesmo risco como conversar, tomar banho e ler não havendo interferência do pesquisador em nenhum aspecto do bem-estar físico, psicológico e social, com respeito à intimidade do participante - por se tratar de estudo observacional, constando de avaliação por meio de exame físico e coleta de dados de prontuário. A pesquisa contribuirá para a avaliação criteriosa dos pacientes contendo anamnese e exame físico voltado para o rastreamento dos sinais e sintomas de toxicidade cardíaca, além de possibilitar tratamento precoce de eventuais alterações da função do coração relacionadas ao tratamento ou a presença de doenças cardiovasculares prévias.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“AVALIAÇÃO DE INJÚRIA CARDÍACA PÓS QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de _____.

_____ Nome e assinatura do(a) participante	Data
_____ Nome e assinatura do(a) pesquisador	Data
_____ Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF
Hospital Universitário Unidade Dom Bosco, 2º. Andar Fone 4009-5336
E-mail: cep.hu@uff.edu.br

ANEXO A – Declarações de Infraestrutura e concordância



DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA E CONCORDÂNCIA

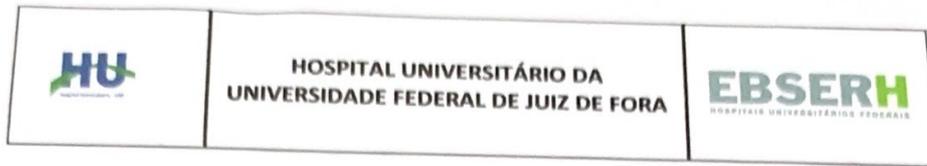
Referente ao projeto de pesquisa projeto de pesquisa de título “Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para Transplante de Medula Óssea.”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Abrahão Elias Hallack Neto, Kátia Regina Lopes Alves, Kelli Borges dos Santos, que tem por objetivo: Avaliar a injúria cardíaca após quimioterapia em alta dose utilizada no condicionamento de pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea, eu, Dimas Augusto C. de Araújo, chefe do serviço/setor Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da UFJF, declaro:

Ter anuência para realização dos procedimentos da pesquisa, e
Existência da infraestrutura necessária a realização da mesma.

Juiz de Fora, 13 de NOVEMBRO de 20 17

(FAVOR ASSINAR E CARIMBAR)

Prof. Dr. Dimas Augusto C. de Araújo
Superintendente do HU
UFJF / EBSEH
SIAPE: 1446660



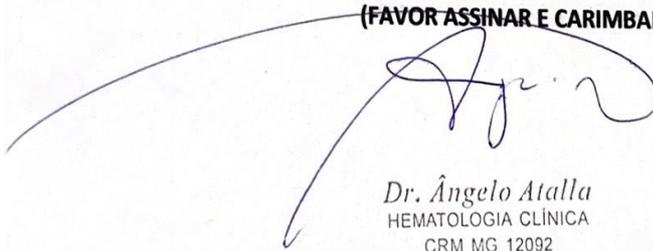
DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA E CONCORDÂNCIA

Referente ao projeto de pesquisa projeto de pesquisa de título “Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para Transplante de Medula Óssea.”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Abrahão Elias Hallack Neto, Kátia Regina Lopes Alves, Kelli Borges dos Santos, que tem por objetivo: Avaliar a injúria cardíaca após quimioterapia em alta dose utilizada no condicionamento de pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea, eu, Angelo Atalla (Nome), chefe do serviço/setor Transplante de Medula Óssea do Hospital Monte Sinai, declaro:

Ter anuência para realização dos procedimentos da pesquisa, e
Existência da infraestrutura necessária a realização da mesma.

Juiz de Fora, 25 de outubro de 20 17

(FAVOR ASSINAR E CARIMBAR)


 Dr. *Ângelo Atalla*
 HEMATOLOGIA CLÍNICA
 CRM MG 12092



DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA E CONCORDÂNCIA

Referente ao projeto de pesquisa projeto de pesquisa de título "Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para Transplante de Medula Óssea", sob a responsabilidade dos pesquisadores Abrahão Elias Hallack Neto, Kátia Regina Lopes Alves e Kelli Borges dos Santos, que tem por objetivo: Avaliar a injúria cardíaca após realização de quimioterapia em alta dose utilizada no condicionamento de pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea, eu,

RONALDO RODRIGUES DA COSTA, chefe do serviço/setor
ULAC do Hospital Universitário da UFJF, declaro:

Ter anuência para realização dos procedimentos da pesquisa, e

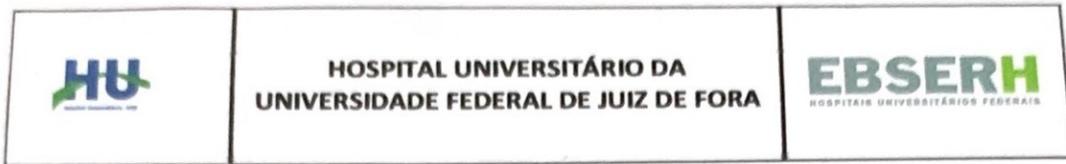
Existência da infraestrutura necessária a realização da mesma, com a condição de fornecimento, pelos pesquisadores, de todos os kits com os reagentes específicos para a realização do exame laboratorial de troponina.

Juiz de Fora, 18 de DEZEMBRO de 20 17

(FAVOR ASSINAR E CARIMBAR)

2/ 

Ronaldo Rodrigues da Costa
Farmacêutico
Chefe da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas
HU-UFJF / EBSERH
CRF 9645 / Siape 1360130



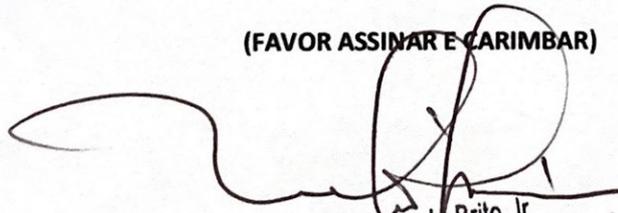
DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA E CONCORDÂNCIA

Referente ao projeto de pesquisa projeto de pesquisa de título “Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para Transplante de Medula Óssea.”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Abrahão Elias Hallack Neto, Kátia Regina Lopes Alves, Kelli Borges dos Santos, que tem por objetivo: Avaliar a injúria cardíaca após quimioterapia em alta dose utilizada no condicionamento de pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea, eu, Hélio Lima de Brito Jr., chefe do serviço/setor de CARDIOLOGIA do Hospital Universitário da UFJF, declaro:

Ter anuência para realização dos procedimentos da pesquisa, e
Existência da infraestrutura necessária a realização da mesma.

Juiz de Fora, 18 de dezembro de 2017

(FAVOR ASSINAR E CARIMBAR)


Dr. Hélio Lima de Brito Jr.
Cardiologia, Arritmia e Marcapasso
UFJF

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética pela Plataforma Brasil

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de injúria cardíaca pós quimioterapia em alta dose para Transplante de Medula Óssea.
Pesquisador Responsável: Abrahão Elias Hallack Neto
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 82181417.5.1001.5133
Submetido em: 16/01/2018
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_941886

+ DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

Apreciação [⚡]	Pesquisador Responsável [⚡]	Versão [⚡]	Submissão [⚡]	Modificação [⚡]	Situação [⚡]	Exclusiva do Centro Coord. [⚡]	Ações
PO	Abrahão Elias Hallack Neto	1	16/01/2018	09/02/2018	Aprovado	Não	   

+ HISTÓRICO DE TRÂMITES

LEGENDA:

(*) Apreciação

PO = Projeto Original de Centro Coordenador	POp = Projeto Original de Centro Participante	POc = Projeto Original de Centro Coparticipante
E = Emenda de Centro Coordenador	Ep = Emenda de Centro Participante	Ec = Emenda de Centro Coparticipante
N = Notificação de Centro Coordenador	Np = Notificação de Centro Participante	Nc = Notificação de Centro Coparticipante

(*) Formação do CAAE

Ano de submissão do Projeto						Tipo do centro			Código do Comitê que está analisando o projeto										
n	n	n	n	n	n	a	a	.	dv	.	t	x	x	x	.	l	l	l	l
Sequencial para todos os Projetos submetidos para apreciação						Digito verificador			Sequencial, quando estudo possui Centro(s) Participante(e) e/ou Coparticipante(s)										