

1 2 9 0



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO OLIVEIRA DUARTE MORAIS

***Cardiotoxicidade às antraciclinas nos doentes jovens com  
Linfoma de Hodgkin: Análise de fatores protetores, fatores de  
risco e outcomes***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE MARTA ISABEL DE CORREIA PEREIRA  
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO

Abril/2022

**Cardiotoxicidade às antraciclinas nos doentes jovens com Linfoma de Hodgkin: Análise de fatores protetores, fatores de risco e outcomes.**

PEDRO OLIVEIRA DUARTE MORAIS<sup>1</sup>

MESTRE MARTA ISABEL DE CORREIA PEREIRA<sup>1,2</sup>

PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Praceta Professor Mota Pinto,  
3004-561, Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: [pedro24243@gmail.com](mailto:pedro24243@gmail.com)

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	<b>4</b>
<b>PALAVRAS-CHAVE:</b> ANTRACICLINAS; CARDIOTOXICIDADE; LINFOMA DE HODGKIN; INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. ....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>KEYWORDS:</b> ANTHRACYCLINES; CARDIOTOXICITY; HODGKIN'S LYMPHOMA; HEART FAILURE .....	5
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>LINFOMA DE HODGKIN</b> .....	7
<b>AS ANTRACICLINAS: ESTRUTURA E MECANISMOS CITOTÓXICOS</b> .....	8
<b>CARDIOTOXICIDADE DAS ANTRACICLINAS</b> .....	9
<b>VIGILÂNCIA DA CARDIOTOXICIDADE</b> .....	13
<b>VIGILÂNCIA DA CARDIOTOXICIDADE EM DOENTES COM LINFOMA</b> .....	17
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
<b>POPULAÇÃO</b> .....	19
<b>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b> .....	19
<b>PROTOCOLO DO ESTUDO</b> .....	20
<b>VARIÁVEIS DE ESTUDO</b> .....	20
<b>APLICAÇÃO DE CRITÉRIOS DE CARDIOTOXICIDADE</b> .....	21
<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	22
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO</b> .....	23
<b>CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA</b> .....	23
<i>Tipo de Linfoma</i> .....	23
<i>Estadiamento</i> .....	23
<i>Índices de Prognóstico</i> .....	24
<b>CARACTERIZAÇÃO DO REGIME TERAPÊUTICO</b> .....	25
<i>Esquemas de quimioterapia e doses administradas</i> .....	25
<i>Radioterapia</i> .....	26
<i>Profilaxia anti-cardiotóxica</i> .....	26
<b>CARACTERIZAÇÃO DO STATUS ANATÓMICO E FUNCIONAL MIOCÁRDICO</b> .....	26
<i>Screening da cardiotoxicidade</i> .....	27
<i>Impacto da terapêutica sobre a função miocárdica</i> .....	28
<i>Cálculo de scores de cardiotoxicidade</i> .....	29
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPETIVAS FUTURAS</b> .....	36
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>

## RESUMO

Não obstante a constante inovação no desenvolvimento de novos quimiofármacos e no desenho de protocolos de tratamento que os combinem, o recurso a antraciclinas continua a ser central no tratamento de doentes com Linfoma de Hodgkin (LH). A eficácia destes esquemas terapêuticos é hoje consensual, quer como agentes modificadores da evolução da doença, quer mesmo como agentes com potencial curativo; por oposição, a cardiotoxicidade associada aos mesmos constitui uma limitação à sua plena utilização, mormente em doentes com comorbilidades, principalmente do foro cardíaco.

Assim, a avaliação criteriosa da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas revela-se de extrema importância na tentativa de melhor adaptar e personalizar os esquemas ao doente, bem como de avaliar e prever o impacto sobre a saúde e as repercussões sobre a qualidade de vida que estes tratamentos poderão vir a ter a curto e longo-prazo.

Através deste estudo, fizemos uma avaliação retrospectiva de doentes diagnosticados com LH em idade adulta jovem nos últimos 10 anos, que foram submetidos a quimioterapia com protocolos que incluíssem antraciclinas, utilizando como marcadores de cardiotoxicidade a avaliação da função cardíaca seriada pré, durante e após quimioterapia, incluindo estudos da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) por angiografia de radionuclídeos ou por ecocardiografia, e marcadores bioquímicos de disfunção cardíaca. Foi investigada a co-ocorrência de eventuais fatores de risco potenciadores de cardiotoxicidade, incluindo a realização de radioterapia e a presença de fatores de risco cardiovasculares modificáveis, entre outros, bem como a coexistência de possíveis características protetoras.

Adicionalmente, aplicaram-se critérios internacionais consensuais de estadiamento que permitem classificar os doentes em graus de toxicidade cardíaca, e confrontaram-se as linhas de orientação para a prevenção, diagnóstico e profilaxia da cardiotoxicidade a antraciclinas emitidas pelas sociedades de Cardiologia e de Hematologia e Oncologia Médica. Identificaram-se, desta forma, oportunidades de melhoria no seguimento destes doentes, nomeadamente, a análise seriada de parâmetros ecográficos e de marcadores de função cardíaca, em intervalos de tempo mais ou menos apertados, em função de risco de cardiotoxicidade pré-determinado por um score.

**Palavras-Chave:** Antraciclinas; Cardiotoxicidade; Linfoma de Hodgkin; Insuficiência Cardíaca.

## ABSTRACT

Despite the constant innovation in the development of new chemotherapy regimens and in the design of treatment protocols that combine them, the use of anthracyclines remains central in the treatment of patients with Hodgkin's Lymphoma (HL). The effectiveness of these therapeutic regimens is now consensual, either as agents modifying the evolution of the disease, or even as agents with curative potential; on the other hand, the cardiotoxicity they induce constitutes a limitation to their full use, especially in patients with cardiovascular comorbidities.

Thus, the careful evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity is extremely important in order to better adapt and personalize the regimens to the patient, as well as to predict the impact on health and the repercussions on the quality of life that these treatments may have both in the short and long term.

Through this study, we retrospectively evaluated patients diagnosed with HL in young adulthood in the last 10 years, who underwent chemotherapy with protocols that included anthracyclines, analyzing cardiotoxic effects on serial pre- and post-chemotherapy assessments of cardiac function, including studies of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) by radionuclide angiography or by echocardiography, and on biochemical markers of cardiac dysfunction. The co-occurrence of possible risk factors that could potentiate cardiotoxicity was investigated, including the use of radiotherapy and the presence of modifiable cardiovascular risk factors, among others, as well as the coexistence of possible protective characteristics.

Additionally, international consensus criteria that allow the staging of patients according to degrees of cardiac toxicity were applied, and the guidelines for the prevention, diagnosis, and prophylaxis of anthracycline-induced cardiotoxicity to issued by medical societies of Cardiology, Hematology and Medical Oncology were compared, identifying opportunities for improvement in the clinical follow-up of these patients, mainly, serial analysis of echographic data and cardiac biomarkers, more or less frequently, in function of the pretreatment score for cardiotoxicity.

**Keywords:** Anthracyclines; Cardiotoxicity; Hodgkin's Lymphoma; Heart Failure

## INTRODUÇÃO

Os *outcomes* dos doentes com patologia neoplásica têm melhorado significativamente nas últimas décadas, tendo, para isso, sido preponderante a criação de novos métodos de diagnóstico e rastreio, que permitissem criar janelas terapêuticas compatíveis com o tratamento do cancro em estádios precoces. Paralelamente, o desenvolvimento farmacológico no âmbito da oncologia e o conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e progressão do cancro, revolucionaram os métodos de tratamento existentes, na medida em que permitiram superar as barreiras macroscópicas do ato cirúrgico, possibilitando um tratamento dirigido, mais eficaz e com taxas de remissão de doença muito superiores.

O advento das antraciclinas, nomeadamente, da doxorrubicina e da sua formulação lipossómica, bem como do seu precursor daunorrubicina, isolados a partir da bactéria *Streptomyces peucetius*, não só surgiram como um importante alicerce para a produção de antibióticos, como também, através da descoberta do seu potencial anti-tumoral, abriram novas perspetivas no tratamento oncológico<sup>1</sup>. Desta forma, as antraciclinas emergiram como um dos mais preponderantes grupos de quimiofármacos da atualidade, razão pela qual se encontram listadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um dos Fármacos Essenciais (“Essencial Medicines”).<sup>2</sup>

Hoje, estima-se que um em cada 5 homens ou mulheres vão desenvolver cancro ao longo da vida, sendo que 1 em cada 8 homens e 1 em cada 11 mulheres, vão acabar por falecer do mesmo.<sup>1,3</sup>

Paradoxalmente ao aumento da esperança de vida dos doentes oncológicos, constatou-se um incremento da frequência de patologia do foro cardíaco nesta população, tendo essa sido descrita como um dos principais e mais comuns efeitos adversos das antraciclinas. Surge, desta forma, um derradeiro paradigma no tratamento oncológico, uma vez que “o doente oncológico de hoje, é o doente cardíaco do amanhã”<sup>1</sup> e tanto a patologia oncológica como a de foro cardíaco constituem o cerne epidemiológico da morbi-mortalidade dos países desenvolvidos.

As antraciclinas ocupam um papel primordial em diversos esquemas de quimioterapia, sendo comumente utilizadas no tratamento do cancro da mama, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, sarcomas de tecidos moles, carcinoma do ovário, carcinoma da bexiga, carcinoma do pulmão de células não-pequenas e de células pequenas, carcinoma da tiroide, hepatocarcinoma, carcinoma gástrico, tumor de Wilms e neuroblastoma, entre outros.<sup>4</sup>

Segundo a base de dados internacional de epidemiologia oncológica, *Globocan*, durante o ano de 2020, em Portugal, observaram-se 233 novos casos de Linfomas Hodgkin (LH), e 2098 novos casos de Linfomas não-Hodgkin (LNH), tornando-se a oitava neoplasia mais comum em Portugal.<sup>55</sup>

### **Linfoma de Hodgkin**

Os Linfomas de Hodgkin apresentam uma distribuição bimodal, estabelecendo, desta forma, dois picos de incidência, o primeiro nos adultos jovens e o segundo em doentes com mais de 55 anos. Não obstante os fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia ainda não se encontrarem completamente descortinados, pensa-se que fatores genéticos, alterações da regulação imunológica ou até mesmo vírus, como o vírus Epstein-Barr (EBV), possam ser vias potenciadoras do desenvolvimento dos LH. A infeção por HIV merece especial atenção, não só por promover um risco consideravelmente maior para o desenvolvimento de LH, bem como pelo facto de esses doentes apresentarem quadros mais severos, piores *outcomes* e apresentações clínicas atípicas.<sup>6</sup>

Graças aos desenvolvimentos no âmbito da radioterapia e da conjugação da mesma com a quimioterapia, a população de doentes com LH apresenta hoje uma probabilidade de sobrevivência global a 5 anos de 87%, sendo que mais de 80% dos doentes diagnosticados em idade inferior a 60 anos tem elevada probabilidade de cura. A despeito das elevadas taxas de cura e remissão destes doentes, importa destacar a elevada probabilidade dos mesmos virem a desenvolver efeitos adversos da radioquimioterapia instituída, destacando-se as toxicidades cardíaca e pulmonar.<sup>6-8</sup>

As diferentes abordagens de tratamento destes doentes variam consoante a idade, a classificação histológica (LH clássico versus LH de predomínio linfocítico), o estadiamento, os fatores de prognóstico, a presença de sintomas B (febre > 38,0°C, sudorese noturna profusa, perda inexplicável de mais de 10% do seu peso habitual, nos últimos 6 meses)<sup>9</sup> e a presença de doença “*bulky*” (doença volumosa, cujos critérios de definição continuam imprecisos, conforme revisto por Buteau, et al., em 2020)<sup>10</sup>. O sistema de estadiamento mais comumente utilizado é a *Classificação de Lugano*<sup>11</sup>, que se baseia no sistema de *Ann Arbor*, mas incorpora a utilização da tomografia de emissão de positrões com 18-fluorodesoxiglicose (PET-FDG) como exame central na identificação de massas metabolicamente ativas, no sentido de individualizar o esquema de quimioterapia ao grau de disseminação da doença; a comparação da PET-FDG inicial com PETs de reavaliação intermédia e final permite uma adequação contínua da intensidade ao longo do tratamento em função da resposta do doente, possibilitando, desta forma, diminuir a dose cumulativa para o mínimo efetivo indispensável,

minimizando os efeitos adversos dos tratamentos.<sup>7</sup> Paralelamente ao estadiamento, deverá ser realizada uma avaliação prognóstica através das escalas do *German Hodgkin Study Group (GHSG)*<sup>12</sup> e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*<sup>13</sup>, bem como o Score Prognóstico Internacional de Hasenclever (IPS)<sup>14</sup>, aplicado em situações de doença em estágio avançado.<sup>6,7</sup>

Ao contrário do tratamento dos LH clássicos e LH de predomínio linfocítico do adulto, onde é consensual o recurso a esquemas do tipo ABVD (*Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina*), o tratamento das crianças e adolescentes com LH é mais controverso, devido ao legado das antraciclina e do impacto que estas podem ter numa população que, ainda, tem uma longa esperança de vida.<sup>7,15</sup>

Pese embora os tratamentos sistémicos com recurso à quimioterapia se terem tornado os principais protagonistas na abordagem dos doentes com LH, a modalidade de tratamento combinado (MTC), associando radioterapia à quimioterapia ainda hoje ocupa um papel crucial na melhoria do *outcome* destes doentes, nomeadamente, quando não é atingida uma primeira remissão completa (RC) com a terapêutica sistémica. A radioterapia nos doentes com LH de predomínio linfocítico, em estágio inicial, continua a ser uma abordagem de primeira linha, podendo não ser realizado tratamento farmacológico sistémico.<sup>16</sup>

### **As Antraciclina: estrutura e mecanismos citotóxicos**

Conforme supracitado, as antraciclina são cruciais no tratamento dos LH e LNH, estimando-se que 57-70% dos doentes idosos com linfoma terão realizado protocolos quimioterápicos integrando estes fármacos.<sup>1</sup>

Atualmente, já são sintetizadas comercialmente várias antraciclina e antracenedionas com semi-vidas e biodisponibilidades variáveis, sendo a doxorubicina, a mitoxantrona, a epirubicina, a idarrubicina e a daunorubicina as mais comumente utilizadas na prática clínica. Do ponto de vista químico, as antraciclina são constituídas por um anel tetracíclico ligado a um açúcar, que contém anéis adjacentes de quinonas e hidroquinonas, o que permite o ganho e perda de eletrões, mecanismo este essencial para a criação de radicais livres como mecanismo de lesão celular.<sup>1</sup>

De facto, estão descritos, na literatura, dois mecanismos que explicam a atividade antitumoral das antraciclina: (i) Produção de espécies reativas de oxigénio; (ii) Inibição das topoisomerasas e intercalação no DNA.<sup>1,17</sup>

#### *Espécies reativas de oxigénio*

Conforme descrito, a doxorubicina apresenta uma quinona nos seus anéis adjacentes, o que lhe permite funcionar como uma molécula aceitadora de eletrões, ou



seja, na presença de enzimas como a NADH desidrogenase, a xantina oxidase e o citocromo P450 redutase, essa quinona vai sofrer oxidação, com formação de uma semiquinona. Por sua vez, essa semiquinona, dada a sua instabilidade e hiper-reatividade, vai interagir com moléculas de O<sub>2</sub>, formando radicais superóxido, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, que, seguidamente, através da *reação de Fenton*, irão levar à formação radicais hidroxilo, OH<sup>•</sup>. A formação contínua destes radicais livres, a uma taxa superior à da sua eliminação, leva a que estes se acumulem e desencadeiem lesões celulares a vários níveis, desde lesões diretas na molécula de DNA, a alterações nas membranas celulares por peroxidação lipídica.<sup>1,17</sup>

#### *Papel das topoisomerases e a intercalação da doxorrubicina no DNA*

As topoisomerases de DNA são enzimas responsáveis pela regulação da morfologia da dupla cadeia de DNA durante o processo de replicação, recombinação e remodelação da cromatina. Existem dois subtipos de topoisomerases II, a Top2alfa e Top2beta, sendo a primeira a mais expressa nas células malignas e nas células não-neoplásicas não-cardíacas, ao passo que a segunda é predominantemente expressa nos cardiomiócitos. Consoante a topoisomerase à qual a doxorrubicina se ligue é despoletado um mecanismo de lesão celular diferente. O efeito citotóxico principal das antraciclina é conseguido através da intercalação da doxorrubicina na molécula de DNA, ocorrendo a formação de um complexo ternário Top2-doxorrubicina-DNA, que impede a replicação celular, o que acaba por culminar em morte celular. Por outro lado, a interação da doxorrubicina com a Top2beta, resulta na supressão do *PPAR* (*peroxisome proliferator-activated receptor*) e, por conseguinte, na disfunção mitocondrial, por alterações do metabolismo oxidativo.<sup>1</sup>

#### **Cardiotoxicidade das Antraciclina**

A despeito da eficácia destes fármacos, existe grande preocupação no legado que os mesmos deixam nos doentes, decorrente do aumento do risco cardiovascular e da morbi-mortalidade subsequentes.<sup>1</sup>

As alterações morfo-funcionais cardíacas secundárias à quimioterapia com antraciclina, não só têm um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, como também aumentam a suscetibilidade dos mesmos para fenómenos isquémicos e até para o desenvolvimento de cardiomiopatias em idades precoces.

A incidência de cardiotoxicidade iatrogénica às antraciclina varia significativamente consoante os *cut-offs* de normalidade e os modelos utilizados para a definir. Isto é particularmente importante, uma vez que muitos dos doentes apresentam-se assintomáticos durante períodos mais ou menos longos após o início da lesão

miocárdica, não sendo, portanto, a ausência de sintomas um critério de exclusão de patologia cardíaca secundária à quimioterapia. De facto, para definir cardiotoxicidade, a sintomatologia revela-se como um critério insuficiente e muitas vezes tardio, pelo que urge a necessidade de complementar o mesmo com achados imagiológicos e alterações nos doseamentos de biomarcadores.<sup>1,18,19</sup>

De acordo com o intervalo de tempo desde a exposição às antraciclina e o aparecimento de sintomatologia, podemos classificar a cardiotoxicidade como: 1) aguda (correspondendo a <1% dos casos), ocorrendo dentro de um período de duas semanas desde o término do tratamento com uma dose ou ciclo de antraciclina, e sendo frequentemente reversível; 2) crónica de início precoce (a mais comum), que se apresenta no primeiro ano após a exposição, como uma cardiomiopatia dilatada hipocinética, culminando com o desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca (IC); e 3) crónica de início tardio, desenvolvendo-se anos ou décadas após o fim da quimioterapia. Ambas as formas crónicas estão associadas a pior prognóstico, com escassa resposta à terapêutica, sendo mesmo consideradas irreversíveis.<sup>19-21</sup>

Cardinale et al., realizaram um estudo prospetivo com 2625 doentes tratados com antraciclina, no qual se constatou que 9% dos doentes desenvolveram cardiotoxicidade dependente de dose, sendo que 98% dos casos de toxicidade cardíaca documentados ocorreram no primeiro ano de seguimento. Estes resultados permitiram desmistificar a classificação de cardiotoxicidade crónica *precoce versus tardia* na população de adultos, uma vez que o postulado prévio, de que a toxicidade cardíaca do adulto seria uma manifestação tardia, tinha como mote estudos retrospectivos que, provavelmente, catalogaram erradamente a toxicidade como “tardia” por ter escapado o seu diagnóstico em fases mais precoces. Esta classificação errónea pode ser explicada pelo facto dos critérios de classificação usados nesses estudos se terem baseado em sintomas de IC. Deste modo, Cardinale et al. postulam que a realização de uma avaliação seriada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) possa permitir um diagnóstico mais precoce, em fase pré-sintomática.<sup>1,19</sup>

Noutro artigo, Cardinale et al. avançam que se fossem realizados doseamentos sequenciais de biomarcadores, como a troponina I, a cardiotoxicidade poderia ser diagnosticada em fases agudas da doença, concluindo que o que outrora fora classificado como diferentes manifestações de cardiotoxicidade, é na verdade “o mesmo fenómeno em diferentes estádios de evolução”.<sup>19,20</sup>

Existe evidência de que a faixa etária dos doentes nos quais é instituída a quimioterapia com antraciclina tem repercussões diretas nos *outcomes* e na probabilidade de desenvolver toxicidade cardíaca. Emergem, desta forma, duas populações alvo: a dos doentes idosos, com mais de 65 anos, e a população pediátrica

com idade inferior a 7 anos.<sup>1</sup> A primeira correlaciona-se mais com o desenvolvimento de sintomas a curto prazo, dado que é uma população com patologia de base cardíaca degenerativa e com outras comorbilidades cardiovasculares associadas, nomeadamente a hipertensão arterial.<sup>1</sup> A segunda população, por outro lado, está mais associada a manifestações tardias, isto porque não têm as alterações de base subjacentes à idade que predis põem à precipitação de sintomas a curto prazo; no entanto, alguns estudos apontam para que as mitocôndrias dos miócitos da população pediátrica tenham uma maior predisposição para a apoptose, por ativação da via do BCL2-BH3, ao contrário das mitocôndrias do adulto.<sup>22</sup> Deste modo, as crianças tendem a ter um curso de doença subclínico, mas que irá culminar com o aparecimento de uma cardiomiopatia dilatada em idade precoce, em consequência do processo de maturação cardíaca alicerçada num tecido previamente lesado.<sup>1,17</sup>

Armstrong et al. realizaram um estudo numa população de doentes tratados com antraciclina que permitiu corroborar que existe envelhecimento cardíaco secundário às antraciclina, uma vez que, no estudo, a média de  $VO_2$  máximo de sobreviventes a cancro da mama com 50 anos era de 19,5 mL/kg/min, o que se equipara sensivelmente à média de  $VO_2$  máximo de uma pessoa saudável com 70 anos.<sup>1,23</sup>

Swain et al., através de uma análise conjunta de três ensaios sobre cancro da mama e um sobre cancro do pulmão tratados com antraciclina, documentaram um risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que variava na razão direta com a dose administrada: 4,7% para 400 mg/m<sup>2</sup>, 26% para 550 mg/m<sup>2</sup>, e 48% para 700 mg/m<sup>2</sup>, determinando que o limite cumulativo de dose para um doente que não tenha realizado radioterapia torácica prévia é de 450 mg/m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

Para além da idade e da dose cumulativa de antraciclina administrada, o sexo feminino em idade pediátrica, a existência de antecedentes de radioterapia torácica, um diagnóstico de patologia cardiovascular, nomeadamente a hipertensão arterial (associada a um risco relativo de 5.6% de morte por evento cardíaco), e o excesso de massa gorda corporal são preditores de eventos cardiovasculares secundários a estes esquemas de quimioterapia.<sup>1</sup>

A morbi-mortalidade cardíaca também se correlaciona com o subtipo de antraciclina usado, tendo a doxorubicina um perfil de segurança muito mais estreito em comparação com a epirrubina. A mitoxantrona e as antraciclina em formulação lipossómica são menos tóxicas (Tabela 1), sendo usadas em esquemas de tratamento de outras neoplasias não-hematológicas, nomeadamente no cancro da mama. Pese embora o seu melhor perfil de segurança, as formulações lipossómicas são mais dispendiosas e não são universalmente disponíveis; por outro lado, embora a

mitoxantrona seja menos cardiotoxicidade, existe evidência de algum prejuízo em termos de eficácia clínica.<sup>1,20,24</sup>

**Tabela 1-** Doses de antraciclina equivalentes à doxorubicina e avaliação da toxicidade relativa.

<b>Antraciclina</b>	<b>Cardiotoxicidade Relativa</b>	<b>Incidência de IC/DVES</b>
<b>Doxorrubicina</b>	1	3-5% aos 400 mg/m <sup>2</sup>
<b>Epirubicina</b>	0,7	0,9-11,4% aos 900 mg/m <sup>2</sup>
<b>Idarrubicina</b>	0,53	5% aos 150 mg/m <sup>2</sup>
<b>Doxorrubicina Lipossomal</b>	0,5	2% aos 900 mg/m <sup>2</sup>

Insuficiência Cardíaca (IC), Disfunção ventricular esquerda sistólica (DVES). Adaptado de McGowan et al.[25]

Noutro estudo que reuniu 63566 mulheres tratadas no contexto de cancro da mama, foi observado que em 9 anos de seguimento, a morte por doença cardiovascular supera a morte provocada por uma recidiva do cancro (15,9% vs 15,1%).<sup>26</sup> Paralelamente, foi documentado por McGowan et al. que doentes em idade pediátrica, tratados com antraciclina, têm um risco de 13% de morrer de eventos cardiovascular, após 45 anos de sobrevivência e que a incidência de morte cardíaca anual, após 30 anos de sobrevivência, supera a taxa de recidiva tumoral (0,14% vs 0,05%).<sup>27</sup>

Urge, portanto, equacionar, cada vez mais, a morbi-mortalidade secundária ao tratamento, no prognóstico global de um doente sobrevivente de cancro.<sup>1</sup>

É necessário igualmente clarificar se os mecanismos pelos quais as antraciclina desencadeiam toxicidade são os mesmos mecanismos responsáveis pela sua ação anti-tumoral ou se existem, paralelamente, mecanismos independentes que expliquem o desenvolvimento desta toxicidade.<sup>17</sup>

Como supramencionado, uma das vias através das quais as antraciclina promovem morte celular baseia-se numa desregulação dos mecanismos oxidativos, com formação de radicais livres de oxigénio, (*radical oxygen species, ROS*). Importa denotar que a quantidade de radicais livres formados varia na razão direta com o número de mitocôndrias existentes nas células, uma vez que são nestas que se localizam as enzimas responsáveis pelo início da cascata de reações de oxidação-redução, nomeadamente a NADH desidrogenase. Os cardiomiócitos, em consequência da sua natureza funcional, são células com uma percentagem de mitocôndrias 35-40% superiores às restantes células, tornando-os, deste modo, mais sensíveis à ação das

antraciclina, dado que irão produzir proporcionalmente mais radicais livres de oxigénio. Aliado a isso, paradoxalmente, os cardiomiócitos também apresentam baixos níveis de enzimas antioxidantes, tais como a peroxidase, a catalase e superóxido dismutase.<sup>1,17</sup> Desta forma, para a mesma dose e intervalo de exposição, esta população celular acumula mais radicais de oxigénio, estreitando, assim, o limiar para o qual as células entram em stress oxidativo, o que explica a apresentação fenotípica preferencial destes fármacos, a patologia do foro cardíaco.

A cardiolipina é um fosfolípido que faz parte da constituição da membrana interna da mitocôndria e que tem um papel crucial na produção bioenergética mitocondrial de ATP. A doxorubicina tem elevada afinidade para a cardiolipina, complexando com a mesma, e originando uma molécula inerte; perante a diminuição da concentração de cardiolipina funcional, ocorre disfunção mitocondrial por compromisso da produção de ATP e desregulação de vias produtoras de ROS.<sup>17,28</sup>

Por outro lado, a produção basal de óxido nítrico (NO·) é um mecanismo fundamental para a modulação da contractilidade cardíaca, bem como para a regulação da resistência vascular periférica e gestão da distribuição do sangue no organismo. A quimioterapia com antraciclina desencadeia um aumento da concentração de NO·; embora a presença de valores basais de NO em intervalos fisiológicos seja necessária e fundamental, um incremento desmesurado da sua concentração está associado ao desenvolvimento de cardiomiopatias dilatadas e insuficiência cardíaca congestiva.<sup>17</sup>

As vias de lesão celular mediadas pelas topoisomerasas II cada vez mais se têm revelado como mecanismo explicativo do desenvolvimento de cardiotoxicidade secundária às antraciclina, sendo mesmo apontada como o mecanismo subordinante nesse contexto.<sup>1</sup> Estudos realizados em ratos corroboram esta afirmação, uma vez que, quando se procedeu ao bloqueio da Top2beta - topoisomerase que, como previamente referido, tem maior expressão ao nível dos cardiomiócitos - constatou-se uma redução da disfunção mitocondrial, evidenciando, desta forma, a relevância destes mecanismos na cardiotoxicidade.<sup>29,30</sup>

### **Vigilância da cardiotoxicidade**

No estudo conduzido por Cardinale et al., a introdução de tratamento com enalapril e/ou carvedilol no momento de deteção das primeiras alterações agudas na FEVE, permitiu uma recuperação parcial (com melhoria da FEVE em 5%) em 71% dos pacientes, e uma recuperação total (com retorno da FEVE aos níveis basais) em 11% dos doentes. Por outro lado, nas formas crónicas, a plasticidade do tecido cardíaco revelou ser mais limitada, sendo estes doentes refratários ao tratamento.<sup>1,19,20</sup>

Emerge, deste modo, a necessidade de criar programas de vigilância, considerando que os mecanismos de cardiotoxicidade são um processo contínuo, onde gradualmente se vai reduzindo a plasticidade miocárdica, de forma a permitir a deteção deste processo degenerativo numa fase o mais precoce possível, para que haja uma janela terapêutica que permita uma recuperação da função cardíaca.

A avaliação da função cardíaca com determinação da FEVE por via da angiografia de radionuclídeos por metodologia *multigated acquisition scan* (MUGA) tem sido amplamente utilizada neste contexto. Contudo, com o aumento da acuidade do ecocardiograma e dado o seu melhor perfil de segurança, por evitar o recurso a radiação, este tem-se revelado como uma ferramenta crítica no *screening* destes doentes. O ecocardiograma, hoje, através da análise da deformação contráctil do miocárdio (*global longitudinal strain*, GLS) permite a determinação de disfunção miocárdica (variação superior a 15% entre medições), ainda antes de esta se manifestar com declínio da FEVE, superando desta forma a acuidade da MUGA. Outra abordagem possível para a determinação da GLS é através de Ressonância Magnética (RM); no entanto, dado o seu custo efetivo, esta opção cai para segunda linha sendo apenas usada quando não existe uma boa janela acústica no ecocardiograma (como nos obesos, ou doentes com antecedentes de mastectomia).<sup>18,31</sup>

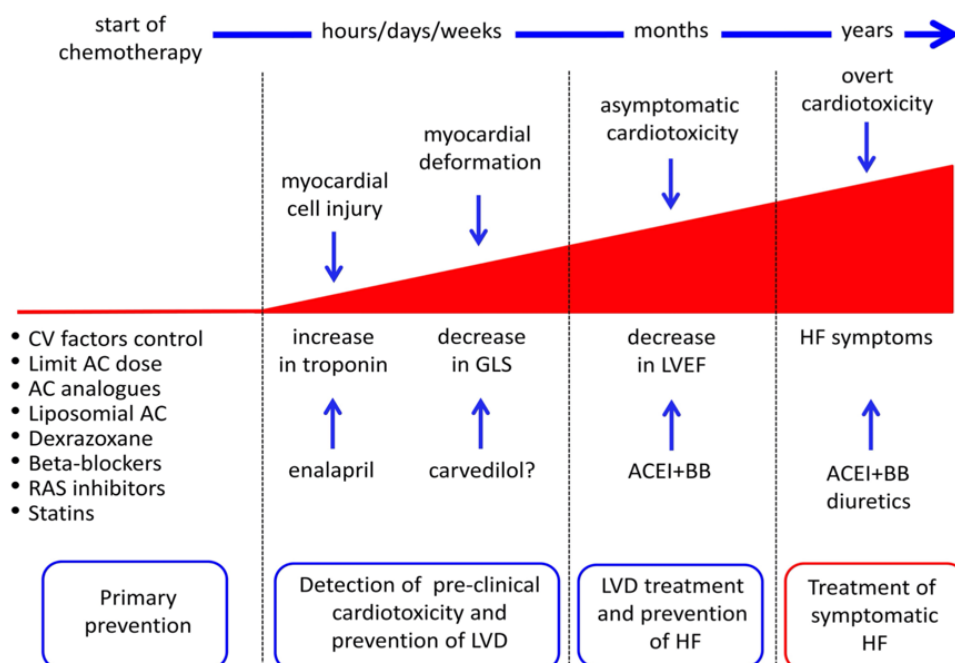
Paralelamente aos métodos imagiológicos, a avaliação da utilização de marcadores serológicos de disfunção cardíaca, como as troponinas, os péptidos natriuréticos BNP e Pro-BNP, e a mieloperoxidase na vigilância destes doentes, permitiu um incremento significativo da acuidade diagnóstica e da sensibilidade destes programas.<sup>18,31</sup>

Estes protocolos de vigilância apresentam, ainda, zonas cinzentas na definição da abordagem do doente, principalmente quanto aos *timings* de pesquisa daqueles biomarcadores. Por outro lado, é relativamente consensual a realização de uma avaliação pré-quimioterápica, Figura 2A, que permita a determinação do risco individualizado de um doente vir a desenvolver cardiotoxicidade iatrogénica ao tratamento instituído, quer pelo seu estado funcional (*performance status*, calculado com base em escalas standardizadas), quer pelo esquema de tratamento que irá realizar, podendo, assim, ser adotada uma vigilância mais ou menos apertada concordante com o risco pré-calculado.<sup>18</sup>

Como já foi referido, Cardinale et al. demonstraram que a cardiotoxicidade às antraciclina não é um evento ou uma agressão isolada, mas sim um processo contínuo degenerativo, onde existem janelas terapêuticas, que se identificadas oportunamente, permitem o tratamento médico antes do atingimento de uma fase tardia refratária.<sup>20</sup>

Deste modo, têm sido desenhados protocolos de vigilância alicerçados neste postulado, para que possa, assim, ser iniciado um tratamento adequado atempadamente.

Noutro estudo do mesmo grupo, verificou-se que a manutenção de normais valores de troponinas ao longo do tratamento com antraciclina, é preditor de uma baixa taxa de eventos cardíacos e de quedas da FEVE futuras, uma vez que o aumento dos doseamentos das troponinas permite identificar lesão dos cardiomiócitos ao nível celular, isto é, ainda antes de ocorrer disfunção miocárdica. Desta forma, o doseamento das mesmas deveria ser feito regularmente após os ciclos de quimioterapia, permitindo, assim, um tratamento em fase pré-clínica, Figura 1.<sup>18,20</sup>



**Figura 1** – Protocolo de vigilância e tratamento da cardiotoxicidade associada às antraciclina. Ac, antraciclina; ACEI, inibidores da enzima de conversão de angiotensina; BB, beta-bloqueadores; CV, cardiovascular; GLS, global longitudinal strain; HF, insuficiência cardíaca; LVD, disfunção ventricular esquerda; RAS, sistemas renina angiotensina. Adaptado de Cardinale et al. [20].

Nesta proposta de protocolo de vigilância é, ainda, abordada a prevenção primária da cardiotoxicidade, através da introdução de fármacos cardioprotetores síncrona com o início da quimioterapia. Vários fármacos têm sido propostos para este efeito, para além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (como o enalapril) ou os beta-bloqueantes (como o carvedilol) acima descritos, destacando-se aqui os antilipídicos probucol e estatinas, bem como o dexrazoxano. Este último, através da sua ação quelante de ferro, previne a ligação das antraciclina ao mesmo, diminuindo a formação de ROS<sup>1,17</sup>. Paralelamente, o dexrazoxano interage com as

topoisomerasas II; contudo, ao passo que, por via da sua ligação à Top2beta, confere cardioproteção, ao ligar-se à Top2alfa vai diminuir a ação antitumoral das antraciclinas.<sup>11</sup>

Numa tentativa de formalizar e sistematizar as várias propostas de prevenção, profilaxia e deteção precoce da cardiotoxicidade, a Sociedade Europeia da Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC) desenhou um programa de vigilância com *guidelines* relativas aos *timings* ideais para a realização de exames complementares de diagnóstico, que variam consoante o risco cardiovascular prévio basal do doente, e que se passam a apresentar na sua íntegra, Figura 2.

**Tabela 2** – Estratificação do risco cardiovascular basal, em fase pré-quimioterapia com antraciclinas. Adaptado de Lyon et al [32].

Risk factor	Score	Level of evidence	References
<b>Previous cardiovascular disease</b>			
Heart failure or cardiomyopathy	Very high	B	10,11
Severe valvular heart disease	High	C	11
Myocardial infarction or previous coronary revascularisation (PCI or CABG)	High	C	10–12
Stable angina	High	C	10–12
Baseline LVEF <50%	High	B	10
Borderline LVEF 50–54%	Medium <sup>2</sup>	C	
<b>Cardiac biomarkers (where available)</b>			
Elevated baseline troponin <sup>a</sup>	Medium <sup>1</sup>	C	13–15
Elevated baseline BNP or NT-proBNP <sup>a</sup>	Medium <sup>1</sup>	C	16,17
<b>Demographic and cardiovascular risk factors</b>			
Age ≥80 years	High	B	10,12,18
Age 65–79 years	Medium <sup>2</sup>	B	10,18–20
Hypertension <sup>b</sup>	Medium <sup>1</sup>	B	11,12,21
Diabetes mellitus <sup>c</sup>	Medium <sup>1</sup>	C	10–12
Chronic kidney disease <sup>d</sup>	Medium <sup>1</sup>	C	
<b>Previous cardiotoxic cancer treatment</b>			
Previous anthracycline exposure	High	B	18–20,22–25
Prior radiotherapy to left chest or mediastinum	High	C	20,22,23,26,27
Previous non-anthracycline-based chemotherapy	Medium <sup>1</sup>	C	24,25,28
<b>Lifestyle risk factors</b>			
Current smoker or significant smoking history	Medium <sup>1</sup>	C	23
Obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	Medium <sup>1</sup>	C	20,29,30
<b>Risk level</b>			

BMI, índice de massa corporal; BNP, péptido natriurético do tipo B; CABG, bypass coronário com excerto; LVEF, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP, fragmento N-terminal do péptido natriurético tipo B; PCI, intervenção coronária percutânea.

“Low Risk”- sem fatores de risco ou um fator de risco médio; “Medium Risk”- fatores de risco médio com um total de 2-4 pontos; “High Risk” - fatores de risco médio com um total de ≥ 5 pontos ou qualquer fator de risco elevado ou muito elevado;

<sup>a</sup>Superior ao limite superior da normalidade do valor de referência do laboratório local.

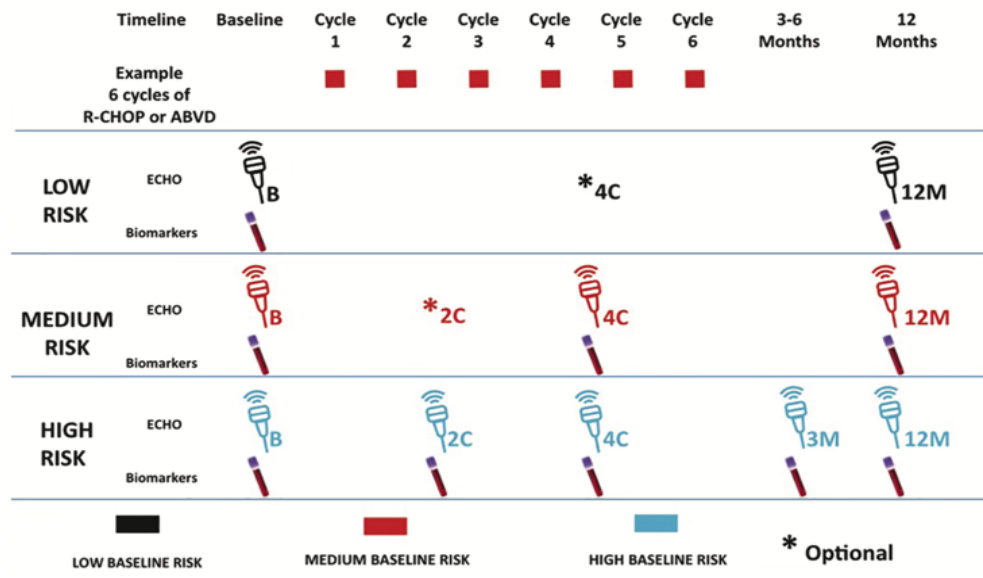
<sup>b</sup>Pressão arterial sistólica >140 mmHg ou pressão arterial diastólica >90 mmHg, ou sob tratamento.

<sup>c</sup>Hemoglobina Glicada >7,0% ou >53 mmHg/mol, ou sob tratamento.

<sup>d</sup>Taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.



## Anthracycline Surveillance Protocol



**Figura 2.** Protocolo de vigilância com recurso a biomarcadores e ecocardiograma para doentes sob quimioterapia com antraciclina, baseado no risco cardiovascular basal. . ABVD, adriamicina (doxorubicina), bleomicina, vinblastina e dacarbazina; B, pré-tratamento basal; C, ciclos de quimioterapia; M, meses após o último ciclo; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona. \*Vigilâncias adicionais (opcional). Adaptado de Pudil et al. [21]

### Vigilância da cardiotoxicidade em doentes com linfoma

Apesar dos avanços dados na última década na clarificação dos mecanismos de cardiotoxicidade iatrogénica das antraciclina, bem como na elaboração de protocolos de prevenção, profilaxia e deteção, os mesmos têm tido como população-alvo principalmente a coorte de doentes oncológicos não-hematológicos - como seria uma consequência expectável da incidência destas neoplasias, pelo que, não existem *guidelines* específicas para a cardioproteção de doentes hemato-oncológicos, nomeadamente dos doentes com linfoma.

Pelo exposto previamente, e pelas suas repercussões, quer na esperança de vida quer na qualidade de vida dos doentes, esta lacuna surge como maior e, ainda, mais premente nos doentes mais jovens.

### Objetivos

Neste contexto, propusemo-nos fazer uma análise retrospectiva de uma coorte volumosa de doentes jovens com Linfoma de Hodgkin tratados com antraciclina, bem

como dos seus antecedentes cardiovasculares, dos protocolos de vigilância da cardiotoxicidade aplicados, e dos seus *outcomes* cardiovasculares agudos e a longo prazo, de forma a dar o primeiro contributo efetivo para a caracterização da população e da prática clínica corrente, visando alcançar futuramente a elaboração de normas de orientação específicas para a população.

## MÉTODOS

### População

Este estudo retrospectivo de tipo coorte foi realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal, incidindo sobre a população de doentes jovens com linfoma tratados no centro hospitalar com protocolos contendo antraciclinas, após obtenção de aprovação do mesmo pela comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

A identificação dos doentes foi alcançada através do confronto de bases de dados de resultados anátomo-patológicos, de resultados de análises de patologia clínica, de históricos de prescrição farmacológica e de registos de diagnósticos clínicos, nas 3 décadas decorridas entre Janeiro de 1990 e Outubro de 2021.

### Critérios de Exclusão

1. Considerando-se a grande variedade de linfomas não-Hodgkin, que na mais recente nomenclatura da Organização Mundial de Saúde de 2016<sup>33</sup> incluem mais de 70 entidades, de linhagens B, T e NK, com comportamentos biológicos muito distintos, estes doentes foram excluídos da análise para evicção de variáveis confundentes dos resultados, sendo incluídos apenas os doentes com diagnóstico de LH.

2. Foi considerado igualmente critérios de exclusão o diagnóstico em idade pediátrica (definido, para este estudo, como uma idade inferior a 18 anos e 0 dias) uma vez que, no CHUC, estes utentes são tratados no Hospital Pediátrico de Coimbra, com protocolos distintos e especialmente adaptados, como previamente descrito na Introdução.

3. No sentido de eliminar o enviesamento dos resultados introduzido pela co-ocorrência de patologia cardíaca secundária ao envelhecimento cardiovascular, e melhor alcançar os objetivos propostos para este trabalho, optou-se por incluir apenas adultos jovens, seguindo a definição de “adolescente e adulto jovem com linfoma” (*adolescents and young adults, AYA*) dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos da América (National Institutes of Health, NIH), que engloba doentes até aos 39 anos de idade, inclusive. Excluíram-se, portanto, doentes com diagnósticos estabelecidos a partir dos 40 anos e 0 dias de idade.

4. O *screening* inicial da qualidade de acesso aos dados clínicos de uma amostra aleatória de doentes evidenciou uma inconsistência de registos disponíveis e de qualidade da informação expectável numa coorte com 3 décadas de evolução. Foi realizada uma revisão e adenda ao protocolo de estudo, excluindo-se os diagnósticos anteriores a Janeiro de 2012, restringindo a amostragem a uma década de seguimento.

### **Protocolo do estudo**

Após a identificação da amostra de doentes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão revistos, foi elaborada uma base de dados adequadamente anonimizada, com registo dos dados obtidos através da consulta dos processos clínicos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

### **Variáveis de estudo**

O protocolo de estudo incluiu a recolha dos seguintes dados:

1) Dados demográficos relativos ao sexo; idade ao diagnóstico; peso, altura, superfície corporal e índice de massa corporal ao início do tratamento; e status vital à data da recolha de informação;

2) Antecedentes farmacológicos (incluindo medicação cardiovascular) e antecedentes cardíacos conhecidos, bem como a presença de fatores de risco cardiovascular modificáveis (FRCV);

3) Subtipo de LH; estadiamento ao diagnóstico (recalculado para aplicação dos critérios atualizados de Lugano, quando necessário); e avaliação prognóstica de acordo com as escalas do GHSG, do EORTC e do IPS;

4) Protocolos terapêuticos utilizados e dose de antraciclina aplicada, bem como o número de ciclos e datas de início e término;

5) Introdução de fármacos cardioprotetores em sincronia com o início da quimioterapia;

6) Utilização de radioterapia, número de Grays e de frações, o alvo anatómico e o tipo de campo de irradiação, bem como a data de início e conclusão;

7) Presença de massas cardíacas ou de derrame pericárdico nos resultados das PET de estadiamento, intermédia e final de tratamento;

8) Tipo de resposta alcançada com a terapêutica de indução da remissão de primeira linha, e data daquela, bem como a data de recidivas subsequentes;

9) Valores seriados (ao diagnóstico, durante a terapêutica e após a mesma) dos marcadores serológicos de cardiotoxicidade (BNP, Pro-BNP e Troponina I); não foram avaliados resultados dos biomarcadores Troponina T nem de mieloperoxidase, uma vez que estes não estão disponíveis no Centro Hospitalar; também se excluíram os biomarcadores lactato-desidrogenase e creatinina-cinase devido ao potencial confundente da própria doença neoplásica e efeitos da quimioterapia;

10) Valores seriados (ao diagnóstico, durante a terapêutica e após a mesma) da avaliação ecocardiográfica da FEVE, GLS e presença de derrame pericárdico; achados eletrocardiográficos seriados;

11) Valores seriados (ao diagnóstico, durante a terapêutica e após a mesma) da avaliação da FEVE por MUGA;

12) Presença de sinais e sintomas característicos de insuficiência cardíaca.

### **Aplicação de critérios de cardiotoxicidade**

A classificação do grau de disfunção cardíaca foi realizada *a posteriori* através da aplicação de dois scores cientificamente reconhecidos (a classificação da ESC e a classificação do Royal Brompton Hospital).<sup>34</sup>

#### Classificação da Sociedade Europeia da Cardiologia (ESC):<sup>34</sup>

- **Normal** - Doente assintomático, com marcadores serológicos e ecográficos normais;
- **Ligeira** - Doente assintomático, com FEVE >50%, com marcadores serológicos elevados ou pelo menos um parâmetro ecográfico alterado (aumento do volume sistólico ventricular esquerdo final (LVESV), apêndice auricular esquerdo (LAA) >30 cm<sup>2</sup>, descida de 10% FEVE para um valor < 53%, GLS maior que (-)18%, 15% de redução relativa da GLS basal, ratio E/E' >14);
- **Moderado** - Doente assintomático, com 40% ≤ FEVE ≤ 50%, com ou sem alterações serológicas ou outros achados ecográficos;
- **Severo** - Doente assintomático, com FEVE < 40% ou critérios IC (IC de fração de ejeção preservada ou IC de fração de ejeção reduzida)

#### Classificação de Royal Brompton Hospital:<sup>35</sup>

- **(I) Cardiotoxicidade Biomecânica** - Sem achados imagiológicos, mas com alterações dos marcadores serológicos: BNP ou troponinas;
- **(II) Cardiotoxicidade Funcional Precoce** - Redução da GLS *de novo* ou disfunção diastólica grau III-IV e marcadores serológicos normais;
- **(III) Cardiotoxicidade Mista precoce** – FEVE normal, com alterações dos marcadores serológicos e da GLS ou disfunção diastólica;
- **(IV) IC de fração de ejeção preservada;**
- **(V) Disfunção Ventricular Esquerda Assintomática** – Redução da FEVE *de novo* para < 50% ou redução da FEVE > 10% para uma FEVE < 55%;
- **(VI) Disfunção Ventricular Esquerda Sintomática** – Redução sintomática da FEVE para < 50% ou redução da FEVE > 10% para uma FEVE < 55%;

### **Análise estatística**

Os dados obtidos foram analisados de forma agregada através da aplicação dos métodos adequados de estatística descritiva. Os resultados foram comparados entre subgrupos de doentes através dos testes de estatística analítica aplicáveis à natureza de cada conjunto de variáveis, com recurso ao software STATA12.1 (StataCorp, Texas, EUA). Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Caracterização da População

Após se proceder à seleção de doentes de acordo com os critérios de elegibilidade, obteve-se uma amostra de 121 doentes, com uma média de idades ao diagnóstico de  $28,0 \pm 6,3$  anos; 47,9% dos quais do sexo masculino (Figura 3). Quatro doentes (3,3%), já tinham falecido à data da realização do estudo, um por linfoma (doença progressiva), um por sépsis e dois doentes de causa não especificada, não sendo, assim, identificadas mortes cardíacas. À data da recolha dos dados, 3,3% dos doentes ainda se encontravam em fase de tratamento ativo.

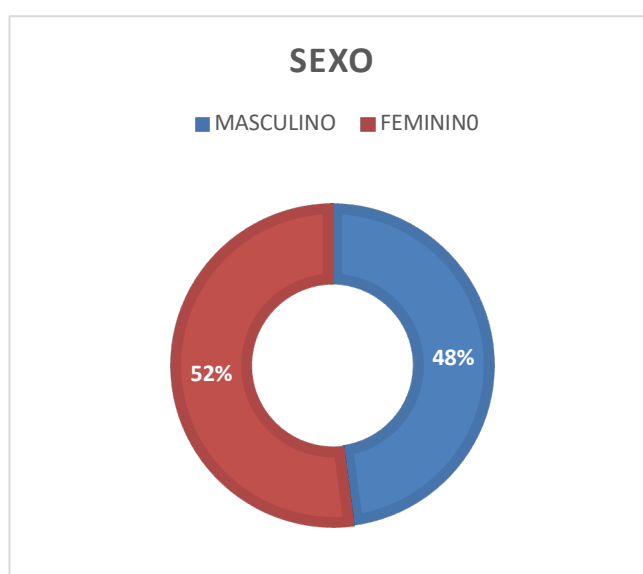


Figura 3 – Gráfico da distribuição estatística por sexo da população estudada

### Caracterização da doença

#### Tipo de Linfoma

Nesta coorte, 97,5% dos doentes foram diagnosticados com Linfoma de Hodgkin Clássico (79,3% do tipo Esclerose Nodular; 5,0% do tipo Rico em Linfócitos; e 3,3% do tipo Celularidade Mista; não foram observados doente com LH com Depleção Linfocítica), correspondendo os restantes 2,5%, aos doentes com Linfoma de Hodgkin de Predomínio Linfocítico (Não Clássico).

#### Estadiamento

Segundo os critérios de estadiamento de Ann Arbor, 2,7% dos doentes estavam no estadio I, 46% em estadio II, 15,3% em estadio III e 36,0% em estadio IV; em 8.3% dos doentes, não foi possível estabelecer um estadio definitivo devido a informação em

falta. Na população total, 30,6% dos doentes evidenciavam sintomas B, 12,6% tinham envolvimento do baço e em 43,2% observou-se doença *bulky* (Figura 4).

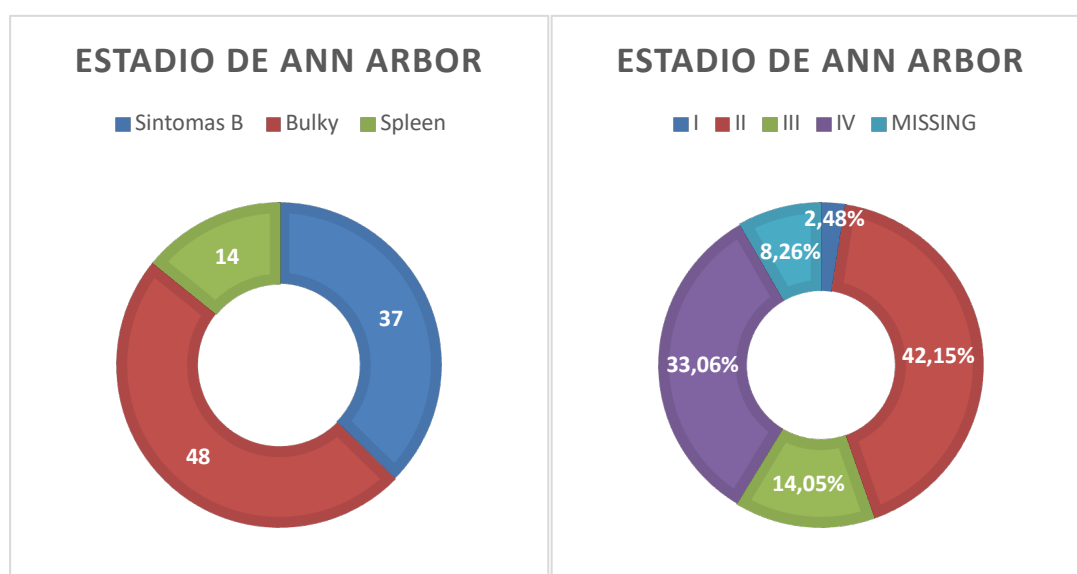
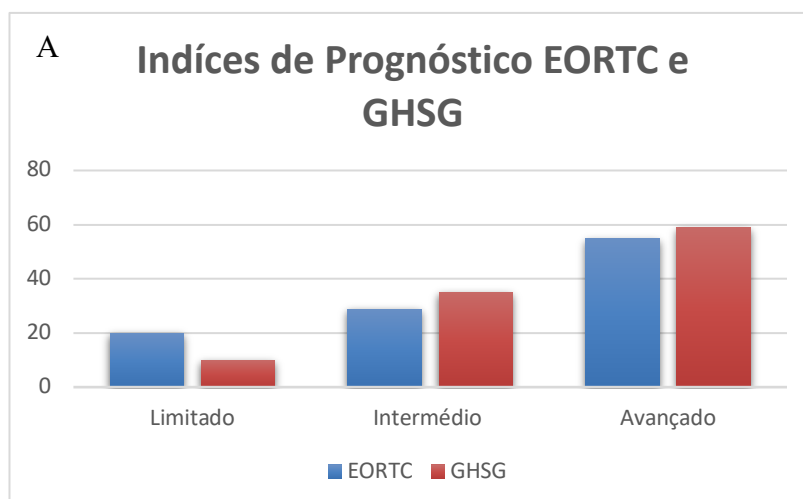


Figura 4 – Análise estatística referente as variáveis estudadas segundo o Estadiamento de Ann Arbor.

#### Índices de Prognóstico

Segundo os critérios do GHSG e do EORTC, apresentavam-se em estágio limitado 9,6% e 19,2% dos doentes, respetivamente; 33,6% e 27,9%, respetivamente, encontrava-se em estágio intermédio, e 56,7% e 52,9%, respetivamente, em estágio avançado (Figura 5-A). Foi também calculado o Índice de Prognóstico de Hasenclever (IPS) nos doentes em estágio avançado, obtendo-se 0 pontos em 3,4%; 1 pontos em 20,7%; 2 pontos em 36,2%; 3 pontos em 18,9%; 4 pontos em 15,5%; e 5 pontos em 5,2% (Figura 5-B).<sup>1</sup>





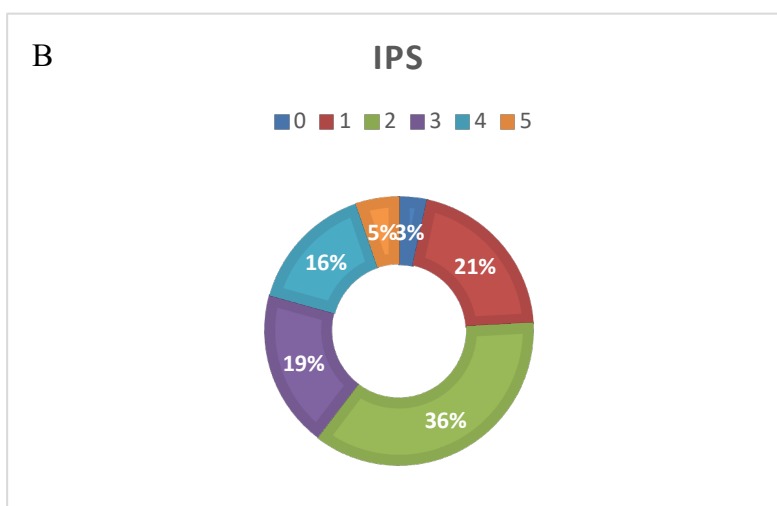


Figura 5 – Análise estatística sobre os índices de prognóstico EORTC, GHSG (A) e IPS (B) na população estudada

### **Caracterização do Regime Terapêutico**

#### Esquemas de quimioterapia e doses administradas

Verificou-se que a maioria dos doentes estudados foram tratados com protocolo ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina, 63,6%) ou suas variantes, incluindo a evicção da bleomicina (AVD) *ab initio* ou em descalção após resposta, em 7,4% dos doentes, e em 0,8% de doentes com LH não-clássico foi adicionado o rituximab ao ABVD (R-ABVD). Em 0,8% dos doentes com LH não-clássico em estágio limitado foi utilizado o tratamento com R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Um pouco mais de um quarto dos doentes (29,8%) foram tratados com intensidade aumentada com BEACOPP (Bleomicina, Etoposido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona), e 0,8% com COPP-ABV (Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisolona, Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina).

Calculando a dose cumulativa de antraciclina administrada durante a terapêutica de indução da remissão, verificou-se que os doentes receberam em média  $253.5 \pm 73.1$  mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina (para uma mediana de 210 mg/m<sup>2</sup>, com um percentil 95 (p95) na dose cumulativa de 400 mg/m<sup>2</sup>).

Relativamente às terapêuticas de segunda-linha ou subsequentes, verificou-se a indicação para reindução com protocolo ESHAP (Etoposido, Metilprednisolona,

Citarabina em alta dose, Cisplastina) em 8,3%, havendo possibilidade de consolidação com auto-transplante de células progenitoras hematopoiéticas em 5,0% e a utilização de brentuximab em 3,3%.

### Radioterapia

A maioria dos doentes (60,6%) foram submetidos a terapêutica combinada, isto é, quimioterapia seguida de radioterapia (Figura 6), sendo que em média foram administrados  $31 \pm 4.5$  Gy (mediana e moda de 30 Gy, com intervalo de 20-36), numa média de  $15.6 \pm 2.4$  frações (mediana e moda de 15 frações, com intervalo de 10-20). Cerca de metade dos doentes tratados com radioterapia (54,6%) foram submetidos a irradiação mediastínica e/ou torácica (podendo acumular outras localizações não cardiotoxícas, como a cervical).

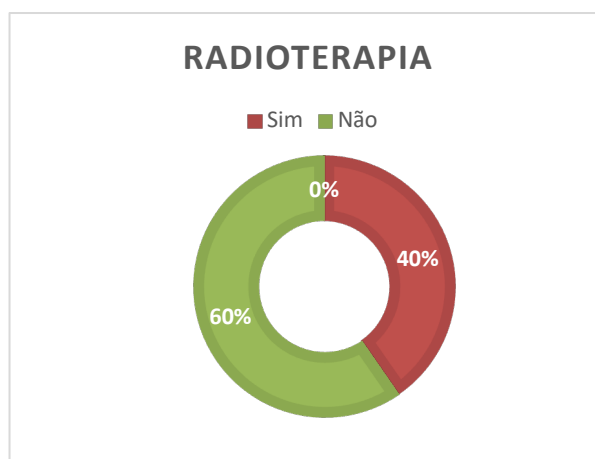


Figura 6 – Análise estatística, doentes submetidos a radioterapia durante o tratamento.

### Profilaxia anti-cardiotóxica

Três doentes (2,5% da coorte), estavam medicados *ab initio* com  $\beta$ -bloqueantes, como parte dos seus antecedentes farmacológicos pessoais, fora de protocolos farmacológicos de prevenção de cardiotoxicidade em fase pré-tratamento. A prescrição de outros fármacos com efeito cardioprotetor (incluindo IECAs, ARAs, estatinas, diuréticos e o dexrazoxano) foram pesquisados no processo clínico dos doentes, não tendo sido encontrado registos de administração profilática dos mesmos.

### **Caracterização do status anatómico e funcional miocárdico**

Documentaram-se relatórios de 94 PET-CT's de estadiamento; nestas, foi relatada evidência de massa cardíaca miocárdica em 3,2% dos exames, a presença de

massa extracardíaca com efeito compressivo sobre o miocárdio em 1,1%, e a ocorrência de derrame pleural em 9,6% e derrame pericárdico em 10,6% dos doentes.

Apenas doentes já fora de tratamento realizaram PET-CT final (isto é, após a quimioterapia ou a quimiorradioterapia combinada); obtiveram-se resultados em 99 indivíduos; apenas um apresentava derrame pleural final, não tendo sido encontrada evidência de massa cardíaca, massa compressiva do miocárdio ou derrame pericárdico, após a conclusão do tratamento, na restante população.

Do total da coorte, 69 doentes (57,0%) realizaram determinação da FEVE por MUGA previamente à introdução da quimioterapia, verificando-se que em fase pré-tratamento a FEVE média estimada por esta metodologia era de  $63,8\% \pm 6,5\%$ , sendo o valor mais baixo de 42% e o mais alto de 77%.

Um total de 14 doentes (11,6%) realizaram ecocardiograma pré-quimioterapia no Centro Hospitalar, sendo documentada por esta metodologia uma FEVE média de  $62,2\% \pm 8,4\%$ , sendo o valor mais baixo de 42% e o mais alto de 79%. Neste subgrupo de doentes estudado ecograficamente, foi observado derrame pericárdico antes do início do tratamento em 5 doentes (4,1%). Nos relatórios finais da ecocardiografia, apenas foi calculado o GLS num doente, o qual foi avaliado durante o protocolo de quimioterapia. O índice de motilidade segmentar (IMS ou *wall motion score index*, WMSI)<sup>36</sup> foi avaliado em fase pré-quimioterapia em 14 doentes; 13 doentes (10,7% da coorte) apresentavam um índice de 1 (“normal”) e 1 doente um índice de 2 (“parede hipocinética”). Em fase pós quimioterapia, o IMS foi determinado em apenas 3 doentes (2,5% da coorte), todos com uma motilidade normal (IMS = 1).

Apenas quatro doentes tiveram FEVE determinada por ambos os métodos, de uma forma temporalmente coincidente, em fase pré-tratamento, com um coeficiente de correlação de apenas 0,4851 (pese embora o muito fraco poder estatístico da análise devido à amostra reduzida).

#### Screening da cardiotoxicidade

Apenas quatro doentes (3,3% da população) realizaram ecocardiograma durante o tratamento, com uma FEVE média de  $60,3\% \pm 4,5\%$  (variando entre 55% e 66%), e documentação de derrame pericárdico num doente. Oito doentes (6,6% da coorte), realizaram avaliação ecográfica pós quimioterapia, identificando-se uma FEVE média de  $61,3\% \pm 3,9\%$  (55% a 69%), não sendo evidente derrame pericárdico em nenhum destes doentes.

Por outro lado, 24,0% da população teve avaliação da FEVE por MUGA durante a quimioterapia, com um valor médio de FEVE de  $64,3\% \pm 5,7\%$ . No final da quimioterapia, 19,8% da população repetiu estudo por MUGA com um valor médio de

64,5%  $\pm$  5,9%. No *follow-up* posterior, observou-se um valor médio de 59,9%  $\pm$  4,7% em MUGA repetida no intervalo de [0,5; 1] anos após o fim do tratamento, 60,4%  $\pm$  5,5% aos [1; 2] anos, 61,5%  $\pm$  5,5% aos [2; 3] anos, 59,7%  $\pm$  4,1% aos [3; 4] anos, 47,0%  $\pm$  8,5% aos [4; 5] anos, e 51% no único doente que repetiu MUGA [5; 6] anos após o fim do tratamento.

É de destacar que o valor mínimo da FEVE pós-terapêutica estimada (englobando as duas metodologias) foi de 54%, pelo que todos os doentes apresentaram preservação da fração de ejeção ventricular esquerda no fim do tratamento.

Relativamente aos marcadores serológicos de cardiotoxicidade, apenas 4 doentes tinham determinação basal de péptidos natriuréticos (3 doentes avaliados com BNP e 1 doente com pró-BNP, com valores normais); 2 doentes foram avaliados durante o tratamento e 2 após o tratamento, apresentando sempre valores normais; o reduzido número de determinações inviabiliza a realização de estatística descritiva ou analítica. Em analogia, o valor basal de troponina I foi determinado em apenas 4 doentes, sendo que apenas 1 doente foi avaliado no decurso do tratamento e 1 doente no final, novamente inviabilizando a aplicação de qualquer metodologia analítica.

#### Impacto da terapêutica sobre a função miocárdica

Conforme descrito acima, todos os doentes mantiveram FEVE preservada no final da terapêutica; assim, não foi aplicável uma divisão da coorte em categorias de depressão da função, conforme as normas de orientação da ESC<sup>37</sup>, e a variável FEVE só pôde ser avaliada como variável contínua.

Estudou-se a relação entre a dose cumulativa de antraciclina a que cada doente foi exposto e a sua FEVE final pós-quimioterapia através da construção de um gráfico de dispersão (*não mostrado*), que não demonstrou linearidade, com linha de tendência estimada de comportamento horizontal. O coeficiente de correlação calculado foi de -0.29, com  $p=NS$ , confirmando, assim, a ausência de correlação estatística entre a dose de doxorubicina administrada por  $m^2$  de superfície corporal e a FEVE final de tratamento.

Para avaliar o impacto da terapêutica combinada com radioterapia sobre o risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade, compararam-se as FEVE médias observadas na sub-coortes tratadas com quimioterapia e com quimiorradioterapia. As duas populações não apresentavam diferenças basais pré-tratamento, revelando-se homogêneas (FEVE média por MUGA de 63,0  $\pm$  7,0% *vs* 63,3  $\pm$  5,9%,  $p=NS$ ). As populações mantiveram-se homogêneas durante a quimioterapia, (63,3  $\pm$  4,5% *vs* 65,8  $\pm$  5,1%,  $p = NS$ ), não se tendo identificado impacto sobre a FEVE após a

terapêutica com radioterapia ( $64,1 \pm 5,2\%$  vs  $64,7 \pm 6,8\%$ ,  $p=NS$ ). Considerando os doentes com estimativa da FEVE por ecocardiografia, os valores basais documentados foram respetivamente,  $60,6 \pm 9,1\%$  vs  $66,5 \pm 8,6\%$ ,  $p=NS$ ; também por esta metodologia, não se identificou impacto da terapêutica com radioterapia sobre a FEVE final ( $62,5 \pm 4,4\%$  vs  $61,7 \pm 1,5\%$ ,  $p=NS$ ).

Considerando apenas o risco de cardiotoxicidade acrescido conferido pela irradiação mediastínica ou torácica, pretendeu-se realizar uma subanálise comparativa da evolução da FEVE na subcoorte submetida a radioterapia nestas localizações e na subcoorte não irradiada, ou com irradiação extratorácica. Tal como verificado na análise prévia, os dois grupos eram basalmente homogéneos, com FEVEs estimadas por MUGA de  $62,3 \pm 2,9\%$  vs  $64,3 \pm 5,0\%$ ,  $p=NS$ . Contudo, verificou-se que nenhum dos doentes submetidos a radioterapia torácica ou mediastínica realizou reavaliação da FEVE após a terapêutica (por metodologia ecográfica ou por MUGA), inviabilizando a possibilidade de comparação dos subgrupos, quer com variáveis discretas (irradiação toracomediastínica *versus* não-irradiação), quer com variáveis contínuas (quantidade de Gy aplicados em localização torácica ou mediastínica).

#### Cálculo de scores de cardiotoxicidade

Os critérios usados para definir cardiotoxicidade tiveram em conta duas classificações internacionalmente aceites, a classificação da ESC e a classificação do Royal Brompton Hospital. Atendendo aos critérios da ESC<sup>34</sup>, foi documentado que 1 doente desenvolveu cardiotoxicidade Moderada às antraciclina durante o tratamento. Um segundo doente apresentava uma FEVE intermédia que seria compatível com critérios de cardiotoxicidade Moderada; contudo, este doente não tinha determinação de FEVE basal antes do protocolo de quimiorradioterapia, não permitindo, portanto, a sua classificação. Não foi possível realizar o cálculo do score de cardiotoxicidade segundo a ESC nos restantes doentes, dada a inexistência de parâmetros ecográficos e serológicos necessários para classificação. Deste modo, não foi possível determinar se algum doente evidenciou cardiotoxicidade ligeira ou se não houve, mesmo, evidência de doença. O baixo número de doentes passíveis de classificação invalidou a realização de estatística analítica de comparação entre as doses de antraciclina recebidas ou os campos de irradiação, e os scores de cardiotoxicidade.

Aplicando os critérios do Royal Brompton Hospital<sup>35</sup> foram identificados 5 doentes (4,1%) com critérios de toxicidade cardíaca de grau V, “*disfunção ventricular esquerda assintomática*”. À semelhança do verificado com os critérios da ESC, um sexto doente, não obstante apresentar critérios de cardiotoxicidade de grau V, não pôde ser classificado, por ausência da determinação da FEVE basal. Nenhum doente apresentou

toxicidade grau IV (“*IC de fração de ejeção preservada*”); por outro lado, não foi possível identificar doentes nos estadios I (“*cardiotoxicidade biomecânica*”), II (“*cardiotoxicidade funcional precoce*”) ou III (“*cardiotoxicidade mista precoce*”), pelos mesmos motivos suprarreferidos. Também neste contexto, a aplicação de testes de estatística analítica foi impossibilitada.

## DISCUSSÃO

A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais reconhecidos das antraciclinas, condicionando um limite máximo de dose cumulativa total (DCT) ao longo da vida; reconhece-se, contudo, que o risco não é um fenómeno dicotómico, mas aumenta gradualmente com o aumento da dose de exposição, com uma incidência de insuficiência cardíaca de 1-2% com uma DCT de 300 mg/m<sup>2</sup> e 3-5% com 400 mg/m<sup>2</sup>, aumentando rapidamente a partir dos 400 mg/m<sup>2</sup> para 5-8% com 450 mg/m<sup>2</sup> e 6-20% com 500 mg/m<sup>2</sup>.<sup>38</sup> Assim, embora uma DCT elevada se associe a alta probabilidade de cardiotoxicidade, a utilização de doses inferiores não é garantia de ausência de lesão miocárdica. É neste contexto que são desenvolvidos protocolos de profilaxia primária e vigilância para deteção da lesão precoce, como o protocolo da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).<sup>21</sup>

A realização deste estudo retrospectivo em doentes tratados com doses de doxorubicina inferiores aos limites máximos recomendados (450-550 mg/m<sup>2</sup>, *Resumo das Características do Medicamento*, Pfizer Inc.), permitiu uma avaliação de dados de vida real e, com isto, a comparação do que é a prática clínica em doentes com Linfoma de Hodgkin e os protocolos adotados para o seu tratamento, com o que se encontra preconizado em *guidelines* de Cardiologia de vigilância de cardiotoxicidade.

Na nossa coorte, tendo em conta a classificação de cardiotoxicidade da ESC<sup>34</sup>, constatou-se que um doente desenvolveu cardiotoxicidade moderada durante o tratamento, com posterior recuperação espontânea. Um segundo doente apresentou valores de FEVE compatíveis com critérios de cardiotoxicidade moderada no decurso do tratamento; contudo, dado não ter documentação do cálculo da FEVE em fase pré-tratamento, nem ter realizado FEVE final, não foi possível compreender se esta baixa fração de ejeção era *de novo* e decorrente da cardiotoxicidade, ou se se devia a uma IC de base, não diagnosticada. Importa salientar que os restantes 119 doentes não foram passíveis de serem classificados segundo os critérios da ESC, devido à ausência de resultados morfofuncionais ou serológicos, não se podendo concluir se os mesmos apresentavam toxicidade ligeira pré-clínica ou se realmente não evidenciaram cardiotoxicidade secundária à quimioterapia. De facto, o maior limitante à possibilidade de classificar os doentes foi a inexistência de um protocolo de doseamento seriado de biomarcadores de cardiotoxicidade que permitissem diferenciar os doentes com cardiotoxicidade ligeira daqueles com ausência de cardiotoxicidade, uma vez que a inexistência de alterações da FEVE, por si só, não é critério de exclusão de cardiotoxicidade.<sup>20</sup> A distinção entre a ausência de cardiotoxicidade e a cardiotoxicidade ligeira, contudo, pode ser encarada como o objetivo principal da cardiovigilância, uma

vez que é a capacidade de deteção da disfunção precoce, ainda em fase assintomática, que vai permitir evitar a progressão da mesma; segundo Cardinale et al., a manifestação sintomática de cardiotoxicidade pode demorar anos a expressar-se desde a ocorrência da lesão miocárdica, aumentando, assim, a probabilidade de o doente se apresentar refratário ao tratamento médico.<sup>20</sup>

Da mesma forma, a coorte foi analisada segundo os critérios do Royal Brompton Hospital de classificação da cardiotoxicidade.<sup>39</sup> À semelhança do que se constatou durante a classificação segundo a ESC, a ausência de uma vigilância seriada quer serológica, quer por ecocardiograma, limitou principalmente a classificação dos doentes que se encontravam em estadios de cardiotoxicidade precoce (estadios I, II e III) e potencialmente reversível, sendo possível classificar 5 doentes com cardiotoxicidade de grau V (*“disfunção ventricular esquerda assintomática”*).

A medição de FEVE por MUGA numa percentagem limitada de doentes submetidos a estes esquemas terapêuticos (57,0% antes do tratamento, 24,0% durante o tratamento e 19,8% após o tratamento), aliada ao facto de que esta vigilância, por si só, se apresenta insuficiente para classificar a cardiotoxicidade dos doentes em estadios precoces, revela uma importante fragilidade no seguimento e vigilância daqueles, uma vez que a população identificada como tendo manifestado cardiotoxicidade pode encontrar-se francamente subestimada. Este aspeto é crítico em duas vertentes da orientação destes doentes: em primeiro lugar, desconhecemos uma fração importante da população que poderia beneficiar de uma vigilância mais apertada ou mesmo de intervenção farmacológica, no sentido de limitar a deterioração morfofuncional cardíaca; por outro lado, estamos a perder janelas de intervenção terapêutica, com aumento do risco de que, quando finalmente identificados, os doentes já não apresentem plasticidade miocárdica para permitir a reversibilidade do quadro ou mesmo a recuperação completa da sua função cardíaca.

A realização deste trabalho permitiu, assim, colocar em evidência a discrepância existente na literatura entre as normas de orientação elaboradas pelas sociedades médicas de Cardiologia, e as de Oncologia Médica e de Hematologia, no que toca à avaliação cardiovascular basal do doente que vai ser submetido a tratamento com antraciclinas, à profilaxia primária da cardiotoxicidade, e aos protocolos de seguimento precoce e tardio para deteção da disfunção miocárdica.

De facto, e contrariamente às propostas elaboradas pela ESC, as linhas de orientação de 2018 da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO)<sup>40</sup> para o diagnóstico, estadiamento e tratamento do LH fazem referência à realização de *“ecocardiografia”* pré-terapêutica, referindo apenas que *“para identificar doentes com risco aumentado de complicações agudas e/ou a longo prazo (...) deverão ser*



*realizados testes de função cardíaca (sic) antes do início do tratamento*". Da mesma forma, as linhas de orientação de 2022 para o diagnóstico, estadiamento e tratamento do LH (v.2.2022, de 23 de Fevereiro) da National Comprehensive Cancer Network dos Estados Unidos (NCCN)<sup>41</sup> consideram como *"útil em casos selecionados"* a *"avaliação da fração de ejeção, se está indicada quimioterapia baseada em antraciclinas"*, sem referência à metodologia preferencial. De uma forma ainda mais restritiva, a Sociedade Britânica de Hematologia (BSH)<sup>42</sup>, nas suas normas de orientação do LH clássico recém-diagnosticado, publicadas em 2022, não faz qualquer recomendação sobre a avaliação basal do risco cardiovascular.

Paralelamente - e também contrariamente às recomendações da ESC -, nem a ESMO, nem a NCCN, nem a BSH fazem qualquer sugestão de acompanhamento seriado funcional ou serológico do doente ao longo do seu tratamento com antraciclinas. Compreende-se, assim, a ausência de resultados observados na nossa coorte que permitam identificar os estádios precoces de cardiotoxicidade, uma vez que se tratam de doentes acompanhados de acordo com normas de orientação internacionais emitidas por estas sociedades.

Relativamente ao seguimento pós-quimioterapia, a ESMO<sup>40</sup> recomenda apenas que *"os doentes devem ser questionados sobre sintomas que indiquem a existência de toxicidade a longo prazo, especialmente afetando o coração (...)"*, sem referência a indicação para estudos morfofuncionais ou pesquisa de biomarcadores serológicos. A BSH<sup>42</sup> apenas sugere que *"os doentes com LH devem receber aconselhamento sobre o seu risco vitalício aumentado de (...) doença cardíaca"*. Da mesma forma, a NCCN<sup>41</sup> apenas recomenda *"articulação com os Cuidados Primários (...) devido ao risco de complicações tardias incluindo (...) doença cardiovascular"*, novamente sem indicação para avaliação morfofuncional ou serológica. Neste contexto, surge a observação na nossa coorte de que apenas 20% da população realizou avaliação da função cardíaca após a conclusão do tratamento.

Por oposição, outro grupo de trabalho da mesma NCCN, nas linhas de orientação de *Survivorship*<sup>43</sup> (seguimento tardio de doentes em remissão) em Oncologia de 2022 (v.1.2022, de 30 de Março), não especificamente aplicável aos doentes com LH, aconselha a realização de ecocardiografia bidimensional com Doppler, no prazo máximo de um ano após o fim da quimioterapia contendo antraciclinas, em doentes que tenham recebido uma dose cumulativa de antraciclina igual ou superior a 250 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (ou equivalente) ou, tendo recebido uma dose inferior, tenham pelo menos um fator de risco para insuficiência cardíaca (onde incluem uma FEVE basal normal-baixa entre 50-54%).

A adoção nacional de um protocolo de vigilância de cardiotoxicidade, elaborado em conjunto entre grupos de trabalho dos Colégios da Especialidade de Cardiologia, Oncologia Médica e Hematologia, com base nas *guidelines* internacionais, poderia colmatar estas fragilidades, permitindo um seguimento mais apertado dos doentes com LH tratados com antraciclinas. Sugere-se, igualmente, que estes mesmos protocolos seriam transponíveis e adaptáveis a doentes com linfomas não-Hodgkin, bem como a outras patologias hemato-oncológicas como as leucemias linfoblásticas agudas, alargando a população que poderia beneficiar desta abordagem multidisciplinar protocolada.

Baseando-nos na literatura publicada na área da cardiotoxicidade iatrogénica, já amplamente citada neste trabalho, sugerimos que o protocolo deveria passar pelo estadiamento basal dos doentes em função do seu risco pré-terapêutico de cardiotoxicidade, determinado segundo escalas já validadas em Cardiologia, sendo posteriormente realizados doseamentos seriados dos biomarcadores Troponina T ou Troponina I, BNP e pro-BNP, a intervalos definidos pelo risco basal pré-determinado. Paralelamente, propomos que a opção pelo ecocardiograma como instrumento para estimativa da FEVE, ao invés da angiografia de radionuclíneos por metodologia MUGA, permitiria uma vigilância mais completa dos pacientes, uma vez que determina outros parâmetros funcionais para além da FEVE, nomeadamente o GLS e, ao mesmo tempo consegue fazer uma avaliação morfológica completa do órgão cardíaco, incluindo as estruturas valvulares e o pericárdio. Acresce, ainda, o facto de o ecocardiograma ser um exame isento de radiação, o que se reveste de particular importância num grupo de doentes cujo tratamento e exames de diagnóstico e seguimento, por si só já envolvem radiação. Como principal limitação desta opção surge o facto de ser um exame dependente do operador, pelo que a sua acuidade diagnóstica tem elevada variabilidade. Segundo Jeremy R. et al., os exames que possibilitam a realização de GLS são particularmente úteis para uma deteção precoce das lesões miocárdicas, sendo, desta forma, preconizada pelo grupo a opção em primeira linha de ecografia bidimensional ou tridimensional com avaliação da GLS, surgindo em segunda linha o recurso a ressonância magnética com avaliação do *strain* e, apenas em terceira linha, o recurso a exames que não permitem a determinação do GLS, nomeadamente a metodologia MUGA.<sup>18</sup>

Na nossa coorte, nos doentes que tiveram avaliação temporalmente sobreponível da FEVE pelas duas metodologias, observou-se apenas uma correlação fraca entre resultados ( $r = 0.48$ ), embora este achado esteja limitado pelo baixo poder estatístico condicionado pela pequena dimensão da amostra.

Considerando as limitações intrínsecas a cada metodologia, bem como potenciais dificuldades logísticas no acesso a cada uma em diferentes centros hospitalares, propomos a opção pela metodologia que localmente não atrase o acompanhamento do doente, acompanhada da confirmação de valores alterados clinicamente relevantes (quer no estadiamento basal do risco de cardiotoxicidade, quer na deteção de toxicidade durante o tratamento) através da repetição por uma metodologia alternativa.

Dada a escassez de acesso e o atraso temporal na obtenção de ecocardiogramas em tempo útil aos *timings* de diagnóstico e terapêutica da doença oncológica, que pode ser observada num grande Centro Hospitalar (em que várias Especialidades – incluindo doentes com patologia cardíaca avançada - competem pela disponibilidade de um recurso limitado), escassez esta espelhada pela baixa percentagem de doentes na nossa coorte que realizaram ecocardiografia, propomos igualmente a elaboração de um protocolo nacional de colaboração entre os Centros Hospitalares e os Cuidados de Saúde Primários, de forma a permitir a realização da avaliação da FEVE em ambulatório.

Um protocolo de colaboração assim desenhado não só permitia ultrapassar a limitação logística de recursos a nível hospitalar (ao dar acesso às várias clínicas de cardiologia existentes em ambulatório), como acrescentaria um incontestável valor na gestão destes doentes, que devem ser vigiados a longo prazo, ao sensibilizar os profissionais dos Cuidados Primários para uma população de doentes que, em última instância, será da sua primária responsabilidade acompanhar em fase de *survivorship*.

Relativamente à profilaxia primária pré-quimioterapia e à profilaxia secundária em doentes com evidência de cardiotoxicidade em estádios precoces, verificámos na nossa coorte que a nenhum dos doentes foi prescrita cardioproteção *ab initio*. Em paralelo, nos doentes com critérios de cardiotoxicidade não foi introduzida diretamente pelo hemato-oncologista terapêutica médica de controlo da evolução ou indução da reversão da cardiotoxicidade (não incluindo aqui a possibilidade de referenciação para consulta de Cardiologia). Segundo a ESC, o momento ideal para o início de tratamento médico nos doentes com cardiotoxicidade moderada ainda não é consensual; no entanto, segundo os estudos conduzidos por Cardinale et al., a introdução de tratamento com enalapril e/ou carvedilol no momento de deteção das primeiras alterações agudas na FEVE permitiu uma recuperação parcial em 71% dos doentes e uma recuperação total em 11%. Por outro lado, nas formas crónicas, a plasticidade do tecido cardíaco mostrou-se mais limitada, sendo estes doentes refratários ao tratamento.<sup>1,19,20</sup> Estes achados levam à proposta de Cardinale et al. de introdução de tratamento médico mal

sejam detetadas alterações nos biomarcadores, ainda antes de ser evidente uma queda da FEVE.<sup>20</sup>

Sugerimos, assim, a inclusão na proposta de protocolo nacional de linhas de orientação sobre farmacoterapia cardioprotetora para profilaxia primária e secundária da cardiotoxicidade, o que permitiria ao hematologista ou hemato-oncologista iniciar diretamente, e de uma forma precoce, uma abordagem com potencial de reversão da lesão miocárdica, ultrapassando a necessidade atual de aguardar por uma consulta de Cardiologia, com o prejuízo que tal acarreta para o doente.

### **Limitações do estudo e perspectivas futuras**

As principais limitações deste estudo foram as inerentes a qualquer análise de índole retrospectiva de tipo coorte, mormente quando o intervalo de seguimento é alargado.

Por um lado, devemos considerar a possibilidade da amostra identificada ficar aquém da população-alvo total, com o potencial viés de seleção que daí advém. Tentou superar-se esta limitação através de confrontação de 4 bases de dados, incluindo os doentes registados em bases de dados de diagnósticos do Centro Hospitalar, os doentes identificados por anatomopatologia, os doentes com informação diagnóstica registada no Serviço de Patologia Clínica e os doentes com prescrição de protocolos de quimioterapia. Admitimos que a população determinada possa subestimar a população real de doentes diagnosticados em idade jovem e tratados com antraciclinas, no período de estudo.

Em segundo lugar, a definição de critérios de inclusão e de exclusão estritos visando a minimização da introdução de variáveis confundentes (das quais a maior a senescência cardíaca associada à idade) originou uma população adulta jovem, com 18 a 39 de idade à data de diagnóstico, cuja probabilidade de desenvolvimento de cardiotoxicidade às antraciclinas poderá não ser representativa da população total, ou cujo protocolo de acompanhamento e vigilância possa estar a ser mais permissivo do que na população cardiovascularmente mais sensível.

Adicionalmente, deverá salientar-se a noção capturada no aforismo de que a *“ausência de evidência não é evidência de ausência”* (atribuído a Carl Sagan, entre outros pensadores). Isto é, o facto de não estar registada em consulta a presença de sintomas do foro cardiovascular não é garantia da ausência de semiologia, mas apenas garantia de ausência de registo da mesma. Da mesma forma, a ausência de relatórios de ecocardiografia no processo do doente (ou de transcrição dos mesmos) não exclui que os mesmos possam ter sido realizados nos Cuidados Primários, consultados visualmente pelo hemato-oncologista assistente, e simplesmente não anexados ao

processo clínico do doente; admite-se, assim, que possamos estar a subestimar o número de ecocardiogramas que foram, realmente, realizados durante a vigilância destes doentes.

Relativamente ao preenchimento da base de dados, esta foi feita por um único indivíduo, sem recurso à redundância, o que poderá originar a introdução do erro não-sistemático não-intencional; idealmente, o preenchimento deveria ter sido feito redundantemente por dois ou mais investigadores, ou verificado *a posteriori* por um investigador independente, de forma que erros na introdução de dados pudessem ser facilmente detetados.

Como forma de ultrapassar estas limitações, sugere-se a realização de estudos de coorte prospetiva, com protocolos de investigação desenhados no sentido de acompanhar o seguimento destes doentes desde o momento do seu diagnóstico, assegurando assim a identificação da totalidade da população-alvo, e garantido um registo exaustivo de dados positivos e negação explícita de achados ausentes, de forma a permitir afirmar a “*evidência de ausência*”.

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste estudo permitiu aflorar lacunas na vigilância dos doentes tratados com antraciclina, nomeadamente, no que toca à inexistência de normas bem definidas e globalmente aceites pelas diversas Especialidades Médicas envolvidas nesta matéria.

Espera-se que o presente trabalho de investigação possa contribuir para o desenvolvimento do projeto de colaboração interdisciplinar proposto, que culmine na elaboração de um protocolo nacional de integração dos Cuidados Primários e Secundários na *“vigilância e profilaxia primária e secundária de cardiotoxicidade em doentes hemato-oncológicos tratados com antraciclina”*, e permita ao doente ter um *survivorship* não só longo em anos, mas amplo em qualidade de vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostava de agradecer à minha família por me terem sempre apoiado, não só na realização deste trabalho, mas também, ao longo de toda a minha formação pessoal e académica.

Um agradecimento muito especial à Mestre Marta Pereira que foi, sem dúvida, uma pessoa que marcou o meu percurso académico, quer como aluno, quer como orientando neste trabalho. Apraz-me saber que pude contar com o seu apoio e disponibilidade incondicional durante a realização da minha tese, sendo que a considero um exemplo a ser seguido quer como docente da faculdade de medicina, quer como médica.

Um agradecimento à Professora Ana Bela Ribeiro, por ter encorajado a realização deste trabalho e pela colaboração na orientação do mesmo.

Um agradecimento ao Dr. Francisco Mano e ao Dr. Rui Caceiro pelo apoio e contributo na realização deste projeto.

Por fim, agradeço a todos os restantes colegas e amigos que me apoiaram neste percurso, sem os quais o mesmo não seria em nada semelhante com o que pude vivenciar.

Termino a minha dissertação dedicando este trabalho ao meu irmão, Miguel Oliveira Duarte Morais, que sempre foi e sempre será um exemplo para mim.

## REFERÊNCIAS

1. McGowan, J. v *et al.* Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* **31**, (2017).
2. WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng (1).
3. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **71**, (2021).
4. nopparit. *P H Y S I C I A N S ' C A N C E R C H E M O T H E R A P Y D R U G M A N U A L 2 0 1 9*.
5. *Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site.*
6. Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* **93**, (2018).
7. Gómez-Almaguer, D., González-Llano, O., Jiménez-Antolinez, V. & Gómez-De León, A. Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* **20**, (2019).
8. American Cancer Society. (2021).
9. Edge SB, Byrd Dr, Compton CC & *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer, 2010. in.
10. Buteau, J. P., Seymour, J. F. & Hofman, M. S. The evolving definition of bulky disease for lymphoma. *Leuk Lymphoma* **61**, 1525–1528 (2020).
11. Cheson, B. D. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* **32**, 3059–68 (2014).
12. Sieber, M., Engert, A. & Diehl, V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* **11 Suppl 1**, 81–5 (2000).
13. Tubiana, M. *et al.* Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* **73**, 47–56 (1989).
14. Hasenclever, D. & Diehl, V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* **339**, 1506–14 (1998).
15. Townsend, W. & Linch, D. Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet* **380**, 836–847 (2012).
16. Specht, L. Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma. *The Cancer Journal* **24**, 237–243 (2018).
17. Crusio, W. E., Lambris, J. D. & Radeke, H. H. *Current Advances in Osteosarcoma*. vol. 804 (Springer International Publishing, 2014).
18. Stone, J. R., Kanneganti, R., Abbasi, M. & Akhtari, M. Monitoring for Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in the Form of Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Review of Current Recommendations. *JCO Oncology Practice* **17**, 228–236 (2021).
19. Cardinale, D. *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* **131**, 1981–8 (2015).
20. Cardinale, D., Iacopo, F. & Cipolla, C. M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* **7**, 26 (2020).
21. Pudil, R. *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the <sc>Cardio-Oncology Study Group</sc> of the <sc>Heart Failure Association</sc> and the <sc>Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology</sc>. *European Journal of Heart Failure* **22**, 1966–1983 (2020).



22. Sarosiek, K. A. & Letai, A. Directly targeting the mitochondrial pathway of apoptosis for cancer therapy using BH3 mimetics - recent successes, current challenges and future promise. *FEBS J* **283**, 3523–3533 (2016).
23. Jones, L. W. *et al.* Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol* **30**, 2530–7 (2012).
24. Evison, B. J., Sleebs, B. E., Watson, K. G., Phillips, D. R. & Cutts, S. M. Mitoxantrone, More than Just Another Topoisomerase II Poison. *Medicinal Research Reviews* **36**, 248–299 (2016).
25. Zamorano, J. L. *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **37**, 2768–2801 (2016).
26. Patnaik, J. L., Byers, T., DiGuseppi, C., Dabelea, D. & Denberg, T. D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* **13**, R64 (2011).
27. Mertens, A. C. *et al.* Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* **100**, 1368–79 (2008).
28. Aryal, B. & Rao, V. A. Deficiency in Cardiolipin Reduces Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Damage in Human B-Lymphocytes. *PLoS One* **11**, e0158376 (2016).
29. Zhang, S. *et al.* Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* **18**, 1639–42 (2012).
30. Lyu, Y. L. *et al.* Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* **67**, 8839–46 (2007).
31. Pudil, R. *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* **22**, 1966–1983 (2020).
32. Lyon, A. R. *et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* **22**, 1945–1960 (2020).
33. Swerdlow, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* **127**, 2375–90 (2016).
34. López-Sendón, J. *et al.* Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* **41**, 1720–1729 (2020).
35. Pareek, N. *et al.* Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail* **20**, 1721–1731 (2018).
36. Klein, P. *et al.* Wall motion score index predicts mortality and functional result after surgical ventricular restoration for advanced ischemic heart failure☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **35**, 847–853 (2009).
37. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* **42**, 3599–3726 (2021).
38. ADRIAMYCIN (DOXOrubicin HCl) for Injection, US. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/062921s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/062921s022lbl.pdf) (2012).
39. Pareek, N. *et al.* Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail* **20**, 1721–1731 (2018).

40. Eichenauer, D. A. *et al.* Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **29**, iv19–iv29 (2018).
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma, v.2.2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf) (2022).
42. Follows, G. A. *et al.* Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma — A British Society for Haematology guideline. *British Journal of Haematology* (2022) doi:10.1111/bjh.18083.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Survivorship, v.1.2022. (2022).