

ISABELA BISPO SANTOS DA SILVA COSTA

**O impacto do mapa T1 e do *strain* miocárdico pela
ressonância magnética cardíaca na detecção precoce
de cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes
portadores de linfoma**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**São Paulo
2022**

ISABELA BISPO SANTOS DA SILVA COSTA

**O impacto do mapa T1 e do *strain* miocárdico pela
ressonância magnética cardíaca na detecção precoce
de cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes
portadores de linfoma**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Isabela Bispo Santos da Silva

O impacto do mapa T1 e do strain miocárdico pela
ressonância magnética cardíaca na detecção precoce de
cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes
portadores de linfoma / Isabela Bispo Santos da
Silva Costa. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Cardiotoxicidade 2.Ressonância
magnética cardíaca 3.Ecocardiografia 4.Biomarcadores
5.Strain miocárdio 6.Linfoma

USP/FM/DBD-158/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A Deus, por sem Ele, nada é possível.

À memória dos meus avós, Brigido, Alberto e Joana, e minha avó Eva, que sempre me ensinaram o valor da educação.

Aos meus pais, Benito e Socorro, que incansavelmente dedicaram a vida a cuidar dos seus filhos e nunca me deixaram faltar nada.

Ao meu marido, Maycon, pelo companheirismo, e por todo o amor, paciência e apoio.

À minha filha, Giovana, que me mostrou o significado do verdadeiro amor.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pelo exemplo ímpar de dedicação. Por ter me acolhido, me ensinado, me incentivado e por ter abraçado este e todos os outros projetos que desenvolvemos juntas. Eu nunca conseguirei retribuir tudo o que a senhora fez por mim.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, por ter me ensinado a técnica e sempre ter me recebido com muito carinho. Obrigada por toda dedicação a este trabalho.

Às amigas Cecília e Bruna, que são as melhores ecocardiografistas que eu conheço, pelo maravilhoso trabalho realizado neste projeto. Nunca vou esquecer o que vocês fizeram por mim.

À Julia Fukushima, melhor estatística do mundo, por toda a ajuda e amizade. Você foi fundamental para que tudo se concretizasse.

Às amigas Cristina, Silvia, Stephanie, Marília, Fernanda e Thalita, pela parceria nesses longos anos de trabalho juntas. Por sempre me ajudarem quando eu precisava de cobertura.

À toda equipe da hematologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em especial à Dra. Juliana Pereira, por terem me apresentado aos pacientes deste estudo. Minha eterna admiração pelo trabalho excepcional que vocês desenvolvem com esses pacientes.

Ao serviço de radiologia, em especial ao Prof. Dr. Cesar Nomura, pelo fundamental apoio a esta pesquisa.

Ao Prof. Carlos Eduardo Negrão, pela contribuição na execução deste projeto.

Ao Rafael e à Lenira, presentes que o Prof. Dr. Rochitte me deu, por todo apoio e por tornarem tudo mais leve.

À Marcia e à Mariela, por estarem sempre disposta a ajudar e a fazer o melhor.

Às equipes de enfermagem, biomédicos e tecnólogos do ICESP, pela disposição e dedicação.

À equipe de imagem cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial ao Prof. Ibraim Masciarelli Pinto e ao Tiago Senra, por me ensinarem e me apoiarem. Vocês dois são grandes exemplos de integridade e honestidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por proporcionar estrutura adequada para realização desta pesquisa.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional que sempre recebi durante todos meus os desafios. Vocês que sempre compreenderam minhas ausências e me encheram de amor, são parte de mim e de tudo que eu faço. Sem o amor que recebo nada disso seria possível.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Lista de abreviaturas e siglas | |
| Lista de quadros | |
| Lista de figuras | |
| Lista de tabelas | |
| Lista de gráficos | |
| Resumo | |
| Abstract | |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 OBJETIVOS | 4 |
| 2.1 Objetivo Primário | 5 |
| 2.2 Objetivos Secundários..... | 5 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA..... | 7 |
| 3.1 O Câncer e a Doença Cardiovascular | 8 |
| 3.2 Cardiotoxicidade por Antraciclina | 9 |
| 3.3 Biomarcadores Cardíacos | 14 |
| 3.4 Ecocardiograma Transtorácico com <i>Speckle Tracking</i> | 15 |
| 3.5 Ressonância Magnética Cardíaca..... | 17 |
| 4 MÉTODOS | 21 |
| 4.1 Desenho do Estudo | 22 |
| 4.2 Participantes e Cenário | 22 |
| 4.3 Aspectos Éticos | 23 |
| 4.4 Avaliação Hematológica | 23 |
| 4.1.1 Esquema para tratamento do paciente com Linfoma não- Hodgkin (LNH) - Esquema Doxorubicina, Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona e Rituximabe (R-CHOP) e esquema Vincristina, Doxorubicina, Etoposídeo, Prednisona e Rituximabe (R-EPOCH) | 24 |
| 4.4.2 Esquema para tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH) - Esquema Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina (ABVD)..... | 25 |
| 4.5 Avaliação Cardiológica | 25 |
| 4.6 Eletrocardiograma 12 Derivações | 27 |
| 4.7 Análise de Biomarcadores..... | 27 |
| 4.8 Ecocardiograma Transtorácico com Doppler Colorido | 28 |
| 4.9 Ressonância Magnética Cardíaca..... | 31 |
| 4.10 Análise Estatística | 36 |
| 5 RESULTADOS..... | 38 |
| 5.1 Avaliação de Biomarcadores Cardíacos..... | 42 |
| 5.2 Parâmetros Ecocardiográficos | 43 |
| 5.3 Parâmetros Convencionais da Ressonância Magnética | |

| | |
|---|----|
| Cardíaca..... | 44 |
| 5.4 Análise Comparativa Entre as Diferentes Metodologias (ecocardiograma e ressonância magnética) ao Longo do Tempo | 46 |
| 5.5 Análise de Disfunção Cardíaca Relacionada ao Tratamento do Câncer ou Cardiotoxicidade | 49 |
| 4.6 Análise Multivariada | 62 |
| 4.7 Comparação Entre Pacientes com Linfomas e Controles Saudáveis..... | 62 |
| 6 DISCUSSÃO | 65 |
| 7 CONCLUSÕES | 72 |
| 8 ANEXOS | 75 |
| 9 REFERÊNCIAS..... | 83 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|---|
| ABVD | - Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina |
| AE | - Átrio esquerdo |
| AUC | - <i>Area under the curve</i> |
| BNP | - Peptídeo natriurético cerebral (<i>Brain natriuretic peptide</i>) |
| BRA | - Bloqueadores dos receptores de angiotensina |
| CHIP | - Hematopoiese clonal de significado indeterminado (<i>Clonal hematopoiesis of indeterminate potencial</i>) |
| CV | - Cardiovasculares |
| DCRTC | - Disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer |
| DCV | - Doença cardiovascular |
| DNA | - Ácido desoxirribonucleico |
| ECOG | - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| FAC | - Variação fracional da área |
| FEVE | - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| FMUSP | - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| FT-RMC | - <i>Feature tracking</i> |
| HAS | - Hipertensão arterial sistêmica |
| IC | - Intervalo de confiança |
| ICESP | - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo |
| IECA | - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina |
| InCor | - Instituto do Coração |
| LDGCB | - Linfoma difuso de grandes células B |
| LF | - Linfoma folicular |
| LH | - Linfoma de Hodgkin |
| LNH | - Linfoma não Hodgkin |
| MOLLI | - <i>Modified Look-Locker Inversion Recovery</i> |
| NT-proBNP | - Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B |
| PSIR | - Inversão-recuperação e reconstruções sensíveis à fase (Phase-sensitive inversion recovery) |

| | |
|---------|---|
| R-CHOP | - Doxorubicina, Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona e Rituximabe |
| R-EPOCH | - Vincristina, Doxorubicina, Etoposídeo, Prednisona e Rituximabe |
| RF | - Radiofrequência |
| RMC | - Ressonância magnética cardíaca |
| ROC | - <i>Curva receiver operating characteristic</i> |
| SCG | - <i>Strain</i> circunferencial global |
| SCG-RMC | - <i>Strain</i> circunferencial global - ressonância magnética cardíaca |
| SENC | - <i>Tagging e strain encoding images</i> |
| SLG-Eco | - <i>Strain</i> longitudinal global no ecocardiograma |
| SLG-RMC | - <i>Strain</i> longitudinal global - ressonância magnética cardíaca |
| SRG-RMC | - <i>Strain</i> radial global - ressonância magnética cardíaca |
| SSFP | - <i>Steady State Free Precession</i> |
| TAPSE | - Excursão sistólica do plano anular tricúspide (<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>) |
| TCLE | - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TDE | - Tempo de desaceleração da onda E |
| TI | - Tempo de inversão |
| TnT US | - Troponina T ultrasensível |
| Top2 | - Topoisomerase 2 |
| VD | - Ventrículo direito |
| VE | - Ventrículo esquerdo |
| VEC | - Volume extracelular |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Esquema R-CHOP no tratamento do Linfoma não-Hodgkin..... | 24 |
| Quadro 2 - Esquema R-EPOCH no tratamento do Linfoma não-Hodgkin..... | 24 |
| Quadro 3 - Esquema do ciclo de ABVD para tratamento do paciente com Linfoma de Hodgkin | 25 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Desenho do estudo..... | 26 |
| Figura 2 - Imagem representativa da análise do <i>strain</i> miocárdico pela técnica <i>Feature Tracking</i> utilizando imagens de cineressonância no eixo longo e no eixo curto antes e após tratamento com antraciclina | 35 |
| Figura 3 - Fluxograma do estudo | 40 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo | 41 |
| Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas dos pacientes do estudo | 44 |
| Tabela 3 - Parâmetros convencionais da ressonância magnética cardíaca nos pacientes do estudo | 45 |
| Tabela 4 - Avaliação do mapa T1 e medidas de deformação miocárdica pela ressonância magnética cardíaca nos pacientes do estudo..... | 46 |
| Tabela 5 - Características clínicas e demográficas dos pacientes comparação entre grupos com e sem cardiotoxicidade..... | 50 |
| Tabela 6 - Avaliação dos biomarcadores cardíacos no grupo com e sem cardiotoxicidade | 51 |
| Tabela 7 - Variáveis ecocardiográficas comparando os grupos com e sem cardiotoxicidade | 52 |
| Tabela 8 - Parâmetros convencionais da ressonância magnética cardíaca comparando os grupos com e sem cardiotoxicidade | 54 |
| Tabela 9 - Avaliação do mapa T1 e medidas de deformação miocárdica pela ressonância magnética cardíaca comparando os grupos com e sem cardiotoxicidade..... | 55 |
| Tabela 10 - Regressão logística multivariada de preditores de cardiotoxicidade | 62 |
| Tabela 11 - Análise comparativa das características clínicas dos pacientes com linfoma versus controles saudáveis | 63 |
| Tabela 12 - Análise comparativa dos parâmetros da ressonância magnética cardíaca dos pacientes com linfoma com controles saudáveis | 64 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|-------------|---|----|
| Gráfico 1 - | Níveis dos biomarcadores cardíacos durante as visitas de seguimento | 42 |
| Gráfico 2 - | Análise temporal da fração de ejeção pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca nos pacientes do estudo..... | 47 |
| Gráfico 3 - | Avaliação da deformação miocárdica pelo ecocardiograma e pela ressonância magnética cardíaca no seguimento..... | 48 |
| Gráfico 4 - | Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o <i>strain</i> longitudinal global pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca na visita 0 | 56 |
| Gráfico 5 - | Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o <i>strain</i> longitudinal global pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca na visita 1 | 57 |
| Gráfico 6 - | Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o <i>strain</i> longitudinal global pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca na visita 2 | 58 |
| Gráfico 7 - | Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o <i>strain</i> radial global e <i>strain</i> circunferencial global pela ressonância magnética cardíaca na visita 0 | 59 |
| Gráfico 8 - | Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o <i>strain</i> radial global e <i>strain</i> circunferencial global pela ressonância magnética cardíaca na visita 1 | 60 |
| Gráfico 9 - | Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o <i>strain</i> radial global e <i>strain</i> circunferencial global pela ressonância magnética cardíaca na visita 2 | 61 |

RESUMO

Costa IBSS. *O impacto do mapa T1 e do strain miocárdico pela ressonância magnética cardíaca na detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes portadores de linfoma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (DCTRC) é uma complicação frequente em pacientes com linfoma em tratamento quimioterápico, com consequências a médio e longo prazo. O diagnóstico precoce é necessário para evitar piores desfechos. Novas técnicas diagnósticas estão sendo testadas para detecção precoce de cardiotoxicidade. **Objetivos:** Avaliar a ressonância magnética cardíaca (RMC) com mapeamento T1 e *strain* miocárdico é útil na detecção precoce de CTRCD. **Métodos:** Quarenta e sete pacientes com linfoma foram submetidos à dosagem de biomarcadores cardíacos, e foram realizados ecocardiograma transtorácico (Eco) e RMC na visita 0 (antes da quimioterapia), visita 1 (após o terceiro ciclo) e visita 2 (após o término da quimioterapia). O Eco também foi realizado na visita 3 (seguimento de um ano). A cardiotoxicidade foi definida como uma queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo $> 10\%$ ou valores finais $< 55\%$. **Resultados:** A CTRCD foi detectada em 15 (32%) pacientes. Os valores de troponina T ultrasensível elevaram-se durante o seguimento (visita 0: 0,005 ng/dL [0,003 - 0,006], visita 1: 0,007ng/dL [0,004 - 0,010] e visita 2: 0,018 ng/dL [0,013 - 0,032]; $P < 0,001$). Os níveis de NT-proBNP não tiveram alterações significativas. Observou-se que a média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) mensurada pelo Eco reduz-se durante o tratamento, sendo menor na visita 2 quando comparada aos outros tempos de análise: (visita 0: $63\% \pm 6$, visita 1: $62\% \pm 5$, visita 2: $60\% \pm 5$, visita 3: $62\% \pm 6$; $P = 0,017$). A FEVE-RMC apresentou redução nas visitas 1 e 2 quando comparada à visita 0 (visita 0: $62\% \pm 6$; visita 1: $59\% \pm 7$; visita 2: $57\% \pm 7$, $P < 0,001$). Observou-se uma redução de *strain* longitudinal global (SLG) pelo Eco durante o seguimento (visita 0: $-20\% \pm 2$; visita 1: $-19\% \pm 2$; visita 2: $-18\% \pm 3$, visita 3: $-18\% \pm 3$; $P < 0,001$). Houve uma redução significativa na SLG-RMC (visita 0: $-16\% \pm 3$, visita 1: $-15\% \pm 2$, visita 2 $-13\% \pm 2$; $P < 0,001$), no *strain* circunferencial global (SCG) pela RMC (visita 0: $-17\% \pm 3$, visita 1: $-15\% \pm 3$, visita 2: $-15\% \pm 3$; $P < 0,001$) e no *strain* radial global (SRG) pela RMC

(visita 0: 31% \pm 9, visita 1: 25% \pm 6, visita 2: 23% \pm 5, P <0,001) durante o tratamento. A área sob a curva para detecção de CTRCD na visita 0 pelo SLG-Eco foi de 0,48 (0,28 - 0,67; P=0,79) e pelo SLG-RMC foi de 0,68 (0,53 - 0,84; P=0,048). Na análise multivariada, o SLG-CMR basal foi o único preditor de CTRCD (OR=1,37, IC 95% 1,03 - 1,83; P=0,026). **Conclusões:** A cardiotoxicidade é uma complicação frequente em pacientes com linfoma tratados com antraciclinas. O SLG-CMR reduzido na avaliação pré-tratamento é preditor de CTRCD e ser deve ser considerado na avaliação inicial de pacientes com câncer sob risco de complicações cardiovasculares secundárias a terapia oncológica.

Descritores: Cardiotoxicidade; Ressonância magnética cardíaca; Ecocardiografia; Biomarcadores; *Strain* miocárdio; Linfoma.

ABSTRACT

Costa IBSS. *Myocardial strain by cardiac magnetic resonance imaging in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in lymphoma patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: Cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) is a frequent problem in patients with lymphoma undergoing chemotherapy, with midterm and long-term consequences. Early diagnosis is needed to prevent worse outcomes. **Objectives:** We investigated whether cardiac magnetic resonance (CMR) with T1 mapping and myocardial strain is useful for early detection of CTRCD. **Methods:** Forty-seven lymphoma patients were submitted to evaluation of cardiac biomarkers, transthoracic echocardiography (TTE) and CMR at visit 0 (before chemotherapy), at visit 1 (after the third cycle) and at visit 2 (after the end chemotherapy). TTE was also performed at visit 3 (1-year follow-up). Cardiotoxicity were defined as a drop in left ventricular ejection fraction > 10% with a final value < 55%. **Results:** CTRCD was diagnosed in 15 (32%) patients. The values of troponin increased during chemotherapy (visit 0: 0.005 ng/dL [0.003 - 0.006], visit 1: 0,007ng/dL [0.004 - 0.010] and visit 2: 0.018 ng/dL [0.013 - 0.032]; $P < 0.001$). NT-proBNP levels did not change significantly. It was observed that the mean left ventricular ejection fraction (LVEF) measured by TTE decreases during treatment, being lower at visit 2 when compared to the other analysis times (visit 0: 63% \pm 6, visit 1: 62% \pm 5, visit 2: 60% \pm 5, visit 3: 62% \pm 6; $P = 0.017$). CMR-LVEF showed a reduction in visits 1 and 2 when compared to visit 0 (visit 0: 62% \pm 6, visit 1: 59% \pm 7, visit 2: 57% \pm 7; $P < 0.001$). There was a reduction in global longitudinal strain (GLS) by TTE during follow-up (visit 0: - 20% \pm 2; visit 1: - 19% \pm 2; visit 2: - 18% \pm 3, visit 3: - 18% \pm 3; $P < 0.001$). There was a significant reduction in GLS-CMR (visit 0: -16% \pm 3, visit 1: - 15% \pm 2, visit 2 -13% \pm 2; $P < 0.001$), in global circumferential strain (GCS) by CMR (visit 0: -17% \pm 3, visit 1: -15% \pm 3, visit 2: -15% \pm 3; $P < 0.001$) and on global radial strain (GRS) by CMR (visit 0: 31% \pm 9, visit 1: 25% \pm 6, visit 2: 23% \pm 5, $P < 0.001$) during treatment. The area under the curve for CTRCD detection at visit 0 by SLG-Echo was low 0.48 (0.28-0.67; $P=0.79$) and by SLG-RMC was 0.68 (0.53 -0.84 $P=0.048$). In the multivariate analysis, baseline SLG-CMR was the only predictor of CTRCD (OR=1.37,

95%CI 1.03 - 1.83; P=0.026). **Conclusions:** Cardiotoxicity is a frequent complication in lymphoma patients treated with anthracyclines. Reduced GLS-CMR is an early predictor of CTRCD and might be considered in the early evaluation of cancer patients at risk of cardiovascular complications.

Descriptors: Cardiotoxicity; Cardiac magnetic resonance; Echocardiography; Biomarkers; Myocardial strain; Lymphoma.

1 INTRODUÇÃO

As antraciclina são quimioterápicos utilizados amplamente há mais de seis décadas, especialmente no tratamento do câncer de mama, do linfoma e da leucemia. Logo após o início de sua utilização, foram descritos efeitos adversos cardiovasculares como insuficiência cardíaca, choque e morte cardiovascular¹. Von Hoff *et al.*² confirmaram, em 1971, a ocorrência de disfunção ventricular como consequência do uso de doses elevadas de antraciclina, reforçando a relação entre maior dose cumulativa e aumento da prevalência de complicações cardiovasculares (CV).

As antraciclina passaram a ser o protótipo dos modelos de cardiotoxicidade ou de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (DCTRC) e suscitaram a necessidade de mais estudos sobre o tema. A cardio-oncologia emerge então como uma especialidade que busca o melhor entendimento da relação entre o câncer e da doença cardiovascular, com ações para prevenir, tratar e diagnosticar precocemente as complicações CV do paciente oncológico³.

A disfunção ventricular, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a isquemia miocárdica e as arritmias são manifestações comuns de cardiotoxicidade. A monitorização e o seguimento do paciente atualmente seguem uma rotina de avaliação seriada composta por exame clínico, dosagem de biomarcadores e realização de métodos de imagem. A

elucidação dos mecanismos de cardiotoxicidade propiciou que fossem construídos modelos de acompanhamento para cada regime de tratamento. Entretanto, persiste como um grande desafio a detecção precoce da cardiotoxicidade com métodos de boa acurácia com o objetivo de evitar complicações cardiovasculares no paciente oncológico^{4,5}.

A elevação de biomarcadores cardíacos ou a redução da deformação miocárdica medida pelo *strain* ou *speckle tracking* no ecocardiograma (SLG-Eco) são reconhecidos como marcadores precoces de cardiotoxicidade, porém, ainda não demonstraram ter alta acurácia na prática clínica⁶⁻⁸. A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método “padrão-ouro” para avaliação da fração ejeção ventricular, utilizada frequentemente nos pacientes oncológicos para análise da função miocárdica, e também útil para a caracterização tecidual miocárdica e avaliação de massas cardíacas⁹. A RMC também é capaz de avaliar a presença de edema miocárdico, de fibrose difusa, de atrofia celular e pode detectar alterações precoces de contratilidade miocárdica que podem representar lesão cardíaca incipiente^{10,11}. O objetivo desse estudo é avaliar o uso da RMC com mapa T1 e análise do *strain* miocárdico como ferramenta para detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com linfoma tratados com antraciclina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o papel do tempo de relaxamento longitudinal (mapa T1) e *strain* miocárdicos pela ressonância magnética cardíaca como métodos de detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes portadores de linfoma.

2.2 Objetivos Secundários

a) Avaliação das características clínicas e demográficas dos pacientes com linfomas tratados com antraciclinas e relação com a cardiotoxicidade.

b) Analisar o comportamento dos biomarcadores troponina T ultrasensível e peptídeo natriurético cerebral e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) durante a quimioterapia com antraciclina em pacientes com linfoma.

c) Analisar o comportamento de variáveis ecocardiográficas durante a quimioterapia com antraciclina em pacientes com linfoma.

d) Analisar o comportamento de variáveis da ressonância magnética cardíaca durante a quimioterapia com antraciclina em pacientes com linfoma.

e) Analisar a acurácia do ecocardiograma transtorácico com *strain* na detecção de cardiotoxicidade relacionada a antraciclina.

f) Analisar a acurácia das medidas de deformação miocárdica pela RMC na detecção da cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia.

g) Comparar a acurácia dos métodos para a detecção de cardiotoxicidade: RMC com *strain* miocárdico e mapa T1 e ecocardiograma transtorácico com *strain*.

h) Detectar os preditores de cardiotoxicidade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Câncer e a Doença Cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCV) e as neoplasias apresentam diversos fatores de risco em comum e frequentemente coexistem em um mesmo paciente e a combinação destas está relacionada a elevadas taxas de mortalidade^{12,13}. Fatores de risco como tabagismo, hereditariedade, alterações na microbioma, abuso de álcool, obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes estão relacionados tanto ao desenvolvimento de DCV quanto à predisposição a neoplasias¹².

O estado de inflamação crônica presente em pacientes com câncer e em pacientes com DCV podem contribuir ainda mais para a gravidade da associação entre ambos, uma vez que vias comuns resultam em disfunção endotelial, ativação de espécies reativas de oxigênio e lesão celular. Esta interrelação foi observada em estudos clínicos com pacientes com câncer colorretal e uso de aspirina como prevenção primária de DCV e, posteriormente, reforçada com avaliação do uso de inibidores de interleucina 1B, que ao diminuir o processo inflamatório, reduziu complicações CV e a incidência de câncer de pulmão^{14,15}.

No que se refere às doenças hematológicas, é crescente o conhecimento do novo conceito a hematopoiese clonal de significado indeterminado (CHIP, sigla do inglês, *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate*

Potencial), mutações genéticas que estão relacionadas a presença de clone de células sanguíneas expandidas em indivíduos sem doença. A presença de CHIP está associada a risco aumentado de câncer hematológico, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade por todas as causas¹⁶. Adicionalmente, a presença de CHIP está associada a pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica¹⁷.

Mais recentemente, surgiu o conceito de cardio-oncologia reversa, que procura entender o aumento da incidência e da gravidade do câncer em pacientes com doenças cardiovasculares, reforçando a busca pela compreensão da associação entre estas duas afecções¹⁸.

3.2 Cardiotoxicidade por Antraciclina

As antraciclinas são fármacos antineoplásicos amplamente utilizados na prática clínica que foram extraídas da estreptomicina¹⁹. Postula-se que os principais mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade desses fármacos resultem da indução de estresse oxidativo, comprometimento da biogênese e metabolismo mitocondrial e dano ao DNA, que resultam em apoptose, necrose e morte dos cardiomiócitos¹⁹.

As antraciclinas são caracterizadas por sua rápida suscetibilidade de se reduzir a metabólitos instáveis como a doxorubicina-semiquinona. Esta molécula gera peróxido e superóxido de hidrogênio que reagem com o oxigênio. A formação de espécies reativas de oxigênio pode lesar diretamente o miócito. Os miócitos são mais suscetíveis à lesão por radicais livres devido ao seu alto metabolismo oxidativo e poucas defesas antioxidantes²⁰. Complexos

de ferro-doxorrubicina reagem com o oxigênio e resultam em dano celular. Acredita-se também que as antraciclinas sejam capazes de interferir com a atividade de proteínas transportadoras e ligantes de ferro, como ABCB8, um exportador de ferro mitocondrial, promovendo acúmulo de ferro e produção de espécies reativas de oxigênio¹⁹. Há evidências sugerindo que nos pacientes com disfunção cardíaca relacionada à doxorrubicina, os níveis de ferro mitocondrial significativamente sejam mais elevados do que em pacientes com outros tipos de cardiomiopatias ou função cardíaca preservada²¹.

Adicionalmente, sabe-se que a topoisomerase 2 (Top2) é o alvo molecular da atividade antineoplásica da antraciclina e está presente sob diferentes isoformas em células de rápida proliferação e no coração. As topoisomerasas do ácido desoxirribonucleico (DNA) são enzimas essenciais para modular a topologia do DNA por meio da regulação do acoplamento das fitas de DNA durante os processos celulares, tais como transcrição, replicação ou recombinação. Na presença da topoisomerase 2 beta, a doxorrubicina rompe o ciclo catalítico normal, causando a quebra da dupla fita de DNA e ativação da via de apoptose celular²². Acredita-se que essa ação da doxorrubicina sobre a topoisomerase também resulte em disfunção mitocondrial e alterações sobre a fosforilação oxidativa²².

Outros efeitos descritos que podem contribuir para a lesão dos miócitos pelas antraciclinas são seus efeitos sobre o metabolismo energético dos cardiomiócitos, uma vez que estes fármacos podem alterar a oxidação de ácidos graxos pela redução da fosforilação da enzima anti-acetil-coenzimaA carboxilase e da concentração intracelular da proteína quinase 5-ativada²³.

O efeito cardiotoxico das antraciclinas é maior quanto mais a alta dose cumulativa utilizada²⁴. O uso concomitante de fármacos cardiotoxicos, exposição de radiação mediastinal e a presença de fatores de risco clássicos para desenvolvimento de doença cardiovascular parecem ter papel adicional na disfunção ventricular relacionada a antraciclinas^{22,25}. Nos pacientes com linfoma, é comum a associação com a ciclofosfamida, e com a irradiação mediastinal, dois fatores adicionais de cardiotoxicidade²⁶.

Algumas estratégias usualmente empregadas para reduzir a incidência de cardiotoxicidade envolvem a redução da dose cumulativa de doxorubicina, a administração de antraciclina sob infusão contínua, a utilização de análogos da antraciclina (epirubicina) e a utilização de antraciclina lipossomal²⁷⁻²⁹. Entretanto, essas estratégias nem sempre podem ser utilizadas, uma vez que os análogos menos cardiotoxicos e a antraciclina lipossomal são mais caros e tem baixa disponibilidade, assim como os regimes de infusão contínua prologam o tempo da quimioterapia sendo necessária a internação hospitalar.

O dexrazoxane (agente quelante de ferro) foi um dos primeiros fármacos avaliados na prevenção de cardiotoxicidade por antraciclinas³⁰⁻³². Uma metanálise com nove estudos envolvendo 2177 pacientes com câncer de mama tratadas com antraciclina e que receberam dexrazoxane mostrou que o uso desta medicação reduz o risco de IC sintomática e eventos cardíacos e não interfere nos resultados oncológicos³³. Entretanto, sua utilização na prática clínica é limitada pela baixa disponibilidade, alto custo e eficácia discutível baseada em estudos pequenos e antigos^{6,34}.

O carvedilol é um α e β -bloqueador que também possui propriedades antioxidantes³⁵. Vários estudos mostram que o carvedilol e seus metabólitos previnem a peroxidação lipídica, inibem a formação e inativam radicais livres além de prevenir a depleção de antioxidantes endógenos, como vitamina E. Estes efeitos potencialmente evitariam a lesão por antraciclinas^{36,37}. A partir deste racional, alguns estudos clínicos o testaram no cenário de cardioproteção, sendo um deles um estudo brasileiro com 200 pacientes portadores de câncer de mama submetidos à quimioterapia com antraciclinas. Apesar deste estudo ter notado que no grupo que utilizou o carvedilol a injúria miocárdica foi menos frequente, não foi observada diferenças na evolução da fração de ejeção e nem tampouco na evolução clínica entre os dois grupos³⁸.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) também foram testados na prevenção de cardiotoxicidade por antraciclinas^{39,40}. Em pacientes hematológicos que receberam enalapril e carvedilol quando comparados a pacientes que não receberam estas medicações, foi observada menor queda da FEVE, entretanto sem diferença na incidência de cardiotoxicidade definida como queda da FEVE >10%³⁹. Nos pacientes que apresentaram elevação de troponina após tratamento com antraciclina, o uso de IECA foi associado a menor queda da FEVE e a menor ocorrência de eventos cardíacos (morte, arritmias e insuficiência cardíaca)⁴¹. Dessa forma, as recomendações atuais não indicam o uso rotineiro desta medicação como prevenção de cardiotoxicidade^{6,42}.

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina I (BRA) foram avaliados em um estudo com 130 pacientes com câncer de mama que

seriam tratados com antraciclina, e o uso da candesartana resultou em menor redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)⁴³. A telmisartana foi avaliada em pacientes com diagnóstico oncológico que receberam tratamento com epirrubina, mas não houve diferença na FEVE quando comparada ao grupo controle⁴⁴.

A espironolactona é um antagonista da aldosterona que também foi testado na prevenção primária de cardiotoxicidade. O estudo que utilizou este fármaco incluiu apenas 83 pacientes e observou menor redução da FEVE ao final do tratamento com antraciclina⁴⁵. Uma metanálise avaliou o uso das terapias neuro-hormonais na prevenção de cardiotoxicidade, e demonstrou que estes fármacos quando utilizados na prevenção primária reduziram em apenas 3,96% a FEVE quando comparados ao grupo controle, sem analisar os efeitos adversos associados a esses fármacos⁵⁶.

Desta forma, as diretrizes nacionais e internacionais não recomendam o uso rotineiro destes fármacos como prevenção primária de cardiotoxicidade por antraciclina. A identificação dos pacientes sob risco de desenvolver cardiotoxicidade e o diagnóstico precoce das complicações cardiovasculares ou das alterações fisiopatológicas ainda em fase subclínica da doença, são necessários para a melhor evolução dos pacientes com câncer^{6,46}.

3.3 Biomarcadores Cardíacos

Os biomarcadores cardíacos como a troponina e o peptídeo natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide* [BNP]) são os mais utilizados na detecção de cardiotoxicidade precoce^{47,48}. As diretrizes atuais não são claras quando à periodicidade das dosagens desses marcadores durante o tratamento, mas recomendam que pacientes sob risco de cardiotoxicidade devam ser avaliados antes do início da quimioterapia e durante o tratamento^{6,46}. Elevações nos biomarcadores são interpretadas por especialistas de maneira individualizada, sem que haja até o momento definições a respeito de condutas terapêuticas nesses casos⁶. Recomenda-se a dosagem de biomarcadores nos pacientes de maior risco para cardiotoxicidade⁴⁹.

Estudo realizado com 204 pacientes submetidos a quimioterapia com altas doses de antraciclinas observou que pacientes que apresentaram valores de troponina elevados tiveram queda mais acentuada FEVE⁵⁰. Os pacientes que apresentam níveis aumentados de troponina durante a quimioterapia e que se mantiveram elevados por um período tardio (30 dias) cursaram com importante redução da FEVE e risco aumentado de eventos cardíacos⁵⁰⁻⁵². A elevação de troponina em pacientes tratados com antraciclina está associada com pior prognóstico no seguimento a curto e longo prazo^{51,52}.

O peptídeo natriurético cerebral e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B estão classicamente elevados em pacientes com insuficiência cardíaca⁵³. Ferraro *et al.*⁵⁴ demonstraram que em pacientes com linfoma há elevada incidência de cardiotoxicidade nesta população, e

que o nível de NT-proBNP foi preditor independente de insuficiência cardíaca e de mortalidade. A grande heterogeneidade da metodologia dos estudos, especialmente com relação aos desfechos clínicos avaliados, e ao momento da dosagem e ao valor de corte utilizado, ainda demonstra a necessidade de mais estudos que incorporem a avaliação rotineira de troponina e NT-proBNP na avaliação de pacientes tratados com antraciclinas, possivelmente associada a métodos de imagem cardíaca^{48,55}.

A elevação de biomarcadores durante ou após a terapia com potencial cardiotoxica pode servir como uma triagem para deflagrar uma investigação mais especializada da disfunção cardíaca por meio de métodos de imagem⁴⁸.

3.4 Ecocardiograma Transtorácico com *Speckle Tracking*

O ecocardiograma é um exame essencial no cuidado dos pacientes com câncer. Trata-se de exame de baixo custo, amplamente disponível e com resultados reprodutíveis, que pode ser realizado à beira leito e sem riscos ao paciente. Por meio desse método, monitoram-se a função cardíaca global e regional, dados hemodinâmicos, função diastólica de ambos os ventrículos e é possível o diagnóstico de cardiomiopatias, valvopatias e pericardiopatias⁵⁶. A recomendação atual é que a avaliação da função ventricular deva ser feita antes do início de terapia oncológica com potencial de cardiotoxicidade^{6,57}. As alterações da função sistólica com comprometimento da função contrátil do ventrículo esquerdo (VE) são fenômenos mais tardios e, muitas vezes irreversíveis nos pacientes que utilizaram altas doses de antraciclinas^{58,59}.

A concepção da arquitetura muscular miocárdica mais aceita pela comunidade científica foi proposta por Torrent-Guasp *et al.*³⁵, que descreve o miocárdio como uma faixa muscular dobrada em dupla hélice, com fibras musculares endocárdicas longitudinais, circunferenciais no terço médio e oblíquas no epicárdio. Em termos de gasto energético, essa arquitetura leva a uma forma mais eficiente de contração, comparando-se com a simples contração no sentido radial. Hoje, sabe-se que a base do VE contrai em rotação no sentido horário, em oposição à rotação anti-horária apical. Esta oposição de rotações é chamada de *twist*, quando normalizada pelo comprimento do VE, de torção, nomenclatura mais atual. A fisiologia de contração torcional, antes só avaliada por ressonância magnética cardíaca e sonomicrometria (em modelos experimentais) também pode ser avaliada de forma não invasiva por *speckle tracking*^{35,36}. O uso da técnica de *speckle tracking* para estas avaliações foi testado e validado por estes métodos padrão-ouro, mostrando excelente correlação^{60,61}.

Até o momento, a maioria das publicações com o uso de ecocardiografia com *speckle tracking* é voltada para sua validação em diversas áreas de interesse (função sistólica e diastólica, avaliação de dissincronia, detecção de isquemia e áreas infartadas, entre outras)⁶²⁻⁶⁷. Esta técnica vem sendo estudada em pacientes oncológicos em uso de terapia com potencial cardiotoxíco com o objetivo de detecção precoce de cardiotoxicidade. Alguns autores sugerem que uma redução de 15% no valor do SLG-Eco seja preditor de cardiotoxicidade⁷. Em pacientes com linfoma em uso de antraciclina a redução do SLG-Eco após o terceiro ciclo parece ser um bom preditor de cardiotoxicidade⁶⁸.

Este método apresenta limitações relacionadas a necessidade de janela ecocardiográfica adequada e além de ser variável com as condições hemodinâmicas dos pacientes, especialmente devido a alterações da volemia e seu impacto nas medidas. As evidências atuais sugerem que o SLG-Eco deva ser realizado em pacientes com neoplasias hematológicas e sólidas tratados com regimes baseados em antraciclina. Entretanto, devido a grande heterogeneidade estatística entre os estudos publicados, diferentes valores de corte do SLG e presença de viés nas publicações, são necessários mais estudos para determinar o real papel do SLG-Eco nos pacientes oncológicos⁶⁹. O estudo Succour teve como objetivo analisar se instituir terapias preventivas em pacientes oncológicos com alterações no *strain* miocárdico pelo ecocardiograma induzidas por antraciclinas mudaria desfechos⁷⁰. Entretanto, não foram demonstrados benefícios do tratamento precoce guiado pelo ecocardiograma com medida do *strain* miocárdico.

3.5 Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância magnética cardíaca é um método de imagem cardiovascular de alta acurácia e ótima reprodutibilidade para avaliação da massa, volumes e função ventriculares^{71,72}. É uma ferramenta importante na avaliação prognóstica de pacientes com miocardiopatias, permitindo a detecção precoce de áreas de isquemia, a análise do edema, a identificação e quantificação da fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio, além de demonstrar-se capaz de prever eventos cardíacos futuros e o prognóstico cardiovascular⁷³⁻⁷⁵.

No paciente oncológico, a RMC apresenta papel fundamental na avaliação de cardiotoxicidade. A disfunção ventricular no paciente oncológico pode ser resultado de diversas etiologias, sendo necessário excluir outras causas como a miocardiopatia isquêmica, a miocardite, a síndrome de Takotsubo, e a amiloidose, dentre outros⁷⁶. As recomendações atuais sugerem que a RMC seja utilizada em pacientes com janela ecocardiográfica limitada e/ou em pacientes com fração de ejeção limítrofe para confirmação diagnóstica^{6,77}. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo em alguns pacientes pode ser erroneamente avaliada pela ecocardiografia 2D, sendo que métodos com avaliação 3D da FEVE, como a RMC, têm maior acurácia no diagnóstico de cardiotoxicidade por antraciclina⁷⁸.

Além da avaliação da função ventricular, é possível a realização da caracterização tecidual com a RMC. Classicamente, o método utilizado para avaliação de fibrose miocárdica é a técnica do realce tardio. Entretanto, apesar da disfunção ventricular, pouco se identifica a presença de realce tardio em pacientes que usaram antraciclina⁷⁹. Estudos recentes têm avaliado a detecção da fibrose intersticial pela avaliação dos tempos de relaxamento longitudinal miocárdico, ou T1 miocárdico, pela técnica de mapa T1, a partir da qual, se pode calcular o volume extracelular (VEC) como métodos de identificação de lesões miocárdicas relacionadas a cardiotoxicidade por antraciclina⁸⁰. Em modelos animais e em pacientes após o tratamento, foi observado que a cardiotoxicidade por antraciclina apresenta padrão de fibrose miocárdica difusa^{81,82}.

O tempo de relaxamento longitudinal ou “*spin-lattice*” é a medida que avalia a rapidez com que a magnetização de prótons retorna ao seu estado

de equilíbrio após serem excitados por um pulso de radiofrequência (RF) do aparelho de ressonância magnética. O valor de T1 é codificado em cada *pixel* por esta sequência⁸³. O mapa T1 é tido como uma ferramenta capaz de caracterizar as diferentes estruturas presente no coração⁸⁴, distinguindo miocárdio normal de áreas de fibrose, analisando a presença de edema tecidual, a deposição de proteínas, de lipídios ou de ferro de modo preciso⁸⁵⁻⁸⁸. Diversas terminologias são incorporadas ao mapa de T1, sendo T1 nativo (imagens sem o contraste paramagnético), T1 pós-contraste (imagens adquiridas após a injeção do contraste) e o volume extracelular (derivação de valores após a administração de contraste) a mais utilizadas. O T1 nativo e o VEC são as variáveis de maior impacto na prática clínica diária.

O VEC miocárdico reflete a fração de volume tecidual que não é composta por células, incluindo o volume plasmático. O mesmo pode ser estimado, com grande fidelidade à matriz extracelular (r^2 variando entre 0,685 e 0,893, em diferentes etiologias), por meio dos tempos de recuperação T1 nativo e pós-contraste, ajustados pelo hematócrito⁸⁹. Com este método, é possível a detecção precoce da expansão da matriz extracelular, em estágios ainda não visualizados pela técnica de realce tardio⁹⁰. A sequência *Modified Look-Locker Inversion recovery* (MOLLI), que se tornou com o tempo o método de avaliação mais comumente utilizado para adquirir a sequência de mapa T1, apresenta a vantagem de permitir a aquisição das imagens em uma única apneia. Isso tornou possível o uso rotineiro desta metodologia na prática clínica, já que artefatos de movimento respiratório trazem prejuízos a análise^{91,92}.

Para a avaliação de deformação miocárdica, a RMC apresenta diferentes sequências como a *Feature tracking* (FT-RMC), *Tagging* e *strain encoding images* (SENC)⁹³⁻⁹⁷. Estas diferentes sequências, vem sendo testadas em diversos cenários na última década, tendo implicações prognósticas em pacientes com fração de ejeção reduzida⁹⁸⁻¹⁰⁰. Dentre todas as sequências, a sequência FT-RMC apresenta a vantagem de utilizar as sequências de cineressonância *steady state free procession* (SSFP) já habitualmente necessárias para avaliação morfofuncional⁵⁸. Na comparação da medida de avaliação de deformação miocárdica pela ecocardiografia com *speckle tracking*, observou-se que o SLG e o *strain* circunferencial global (SCG) pelo ecocardiograma e FT-RMC apresentam forte correlação¹⁰¹.

A evolução destas sequências pela RMC permitiu o diagnóstico mais preciso de diversas patologias e a identificação de lesão miocárdica incipiente. O emprego destas técnicas no cenário da cardio-oncologia tem crescido, mas ainda não há uma validação quanto ao seu uso rotineiro para a identificação precoce de cardiotoxicidade. Dessa forma, este estudo se propõe a avaliar o papel da RMC com Mapa T1 e FT-RMC na detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclina nos pacientes com linfoma.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, observacional e unicêntrico realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) no período de junho de 2017 a abril de 2021.

4.2 Participantes e Cenário

No período de junho de 2017 a setembro de 2019, pacientes com diagnóstico de linfoma e com programação de início de tratamento sistêmico com antraciclinas foram avaliados para elegibilidade no estudo.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Diagnóstico clínico e anatomopatológico de linfoma.
- Candidatos à quimioterapia com antraciclinas.
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou responsável.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Cardiopatia prévia.
- Hipertensão arterial sistêmica não-controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg).

- Insuficiência renal com creatinina plasmática > 2,0 mg/Dl.
- Gestação/amamentação.
- Paciente com síndrome da imunodeficiência humana.
- Quimioterapia de urgência.
- *Status performance comprometido (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] ≥ 3 e/ou Karnofsky ≤ 60).*
- Expectativa de vida menor que 1 ano.
- Contraindicações à realização de ressonância magnética cardíaca.

4.3 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica (NP819/15 e NP1132/17) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP (Anexo A) na data de 7 de fevereiro de 2019. Todos os participantes incluídos foram informados sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram ao TCLE (Anexo B).

4.4 Avaliação Hematológica

Os esquemas terapêuticos curativos de primeira linha recomendados para paciente com linfoma pelas diretrizes nacionais e internacionais são padronizados como rotina institucional no ICESP. Seguem a padronização terapêutica dos linfomas na instituição.

4.1.1 Esquema para tratamento do paciente com Linfoma não-Hodgkin (LNH) - Esquema Doxorrubicina, Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona e Rituximabe (R-CHOP) e esquema Vincristina, Doxorrubicina, Etoposídeo, Prednisona e Rituximabe (R-EPOCH)

O esquema R-CHOP é para realizado com paciente ambulatorial, possui doses e intervalos fixos, como descrito no Quadro 1. O esquema R-EPOCH é feito com paciente internado, com doses escalonadas de antraciclinas (Quadro 2). Os intervalos entre os ciclos de ambos os esquemas são de 21 dias, sendo a rotina do ICESP a indicação de seis a oito ciclos com re-estadiamento após o quarto ciclo e após término de tratamento.

Quadro 1 - Esquema R-CHOP no tratamento do Linfoma não-Hodgkin

| Fármaco | Dose | Meio de infusão | Dias |
|----------------|-----------------------|-----------------|-------|
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | Intravenoso | D1 |
| Doxorrubicina | 50 mg/m ² | Intravenoso | D1 |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² | Intravenoso | D1 |
| Rituximabe | 375 mg/m ² | Intravenoso | D1 |
| Prednisona | 100 mg | Via oral | D2-D5 |

D1, primeiro dia do ciclo de quimioterapia; D2-D5, do segundo ao quinto dia de quimioterapia.

Quadro 2 - Esquema R-EPOCH no tratamento do Linfoma não-Hodgkin

| Fármaco | Dose | Meio de infusão | Dias |
|----------------|-----------------------------|-----------------|-------|
| Doxorrubicina | 40 a 60 mg/m ² | Intravenoso | D1-D4 |
| Vincristina | 1,6 mg/m ² | Intravenoso | D1-D4 |
| Etoposídeo | 200 a 350 mg/m ² | Intravenoso | D1-D4 |
| Rituximabe | 375 mg/m ² | Intravenoso | D1 |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | Intravenoso | D5 |
| Prednisona | 100 mg | Via oral | D2-D5 |

D1-D4, do primeiro ao quarto dias do ciclo de quimioterapia; D1, primeiro dia do ciclo de quimioterapia; D5, quinto dia do ciclo de quimioterapia; D2-D5, do segundo ao quinto dia de quimioterapia.

4.4.2 Esquema para tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH) - Esquema Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina (ABVD)

O esquema ABVD também possui doses e intervalos fixos, como descritos no Quadro 3. Os intervalos entre os ciclos são de 28 dias, sendo a rotina do ICESP a indicação de 6 ciclos com re-estadiamento após segundo ciclo.

Quadro 3 - Esquema do ciclo de ABVD para tratamento do paciente com Linfoma de Hodgkin

| Fármaco | Dose | Meio de infusão | Dias |
|--------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Adriamicina | 25 mg/m ² | Intravenoso | D1 e D14 |
| Bleomicina | 10 mg/m ² | Intravenoso | D1 e D14 |
| Vinblastina | 6 mg/m ² | Intravenoso | D1 e D14 |
| Dacarbazina | 375 mg/m ² | Intravenoso | D1 e D14 |

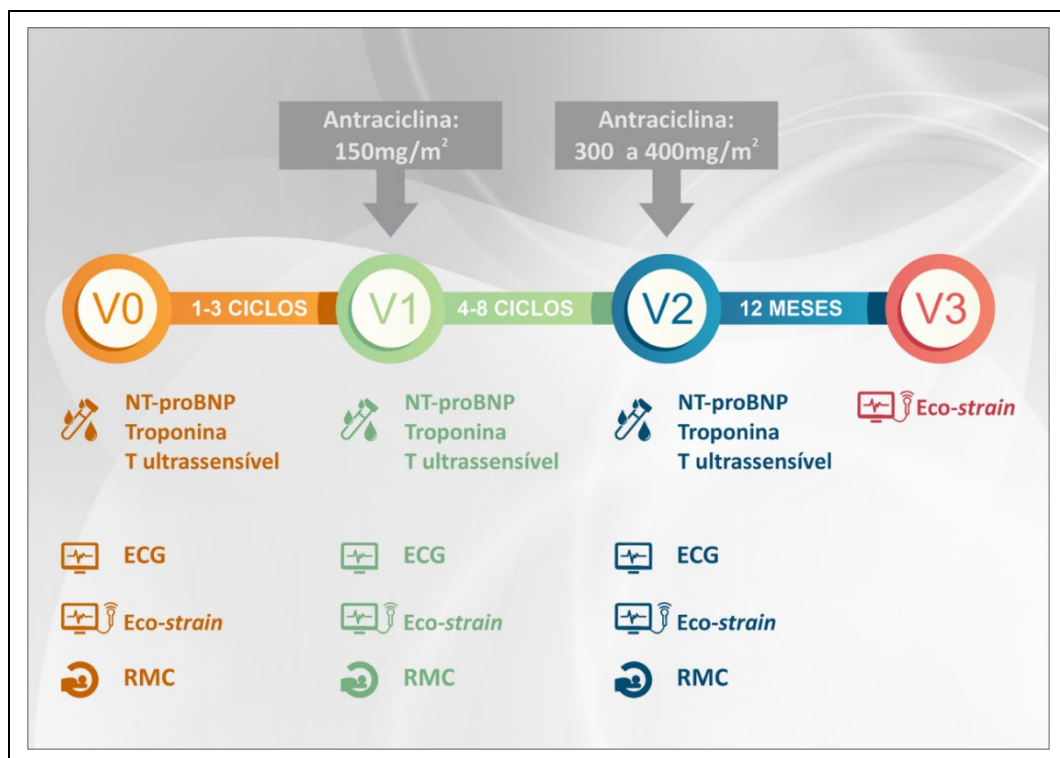
D1, primeiro dia do ciclo de quimioterapia; D14, 14º dia do ciclo de quimioterapia.

4.5 Avaliação Cardiológica

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação cardiológica inicial e periódica (dizer quantas visitas e em que momentos) Nesta avaliação foram coletadas informações referentes a antecedentes clínicos, fatores de risco para doença cardiovascular, medicações em uso e avaliados quanto a presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Foi definida como cardiotoxicidade a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 10 pontos percentuais em relação a FEVE antes do tratamento quimioterápico pelo ecocardiograma em um ano^{3,6,77}.

Os pacientes que foram diagnosticados com cardiotoxicidade foram periodicamente avaliados e tratados de acordo com as recomendações

atuais vigentes já incorporadas à prática diária do serviço de cardiologia do ICESP⁴⁶. Os pacientes foram submetidos à avaliação cardiológica periódica por meio da realização dos seguintes exames complementares: ressonância magnética cardíaca, ecocardiograma transtorácico com *strain*, biomarcadores cardíacos e eletrocardiograma de 12 derivações (Figura 1). As visitas ao ICESP foram classificadas como visita 0 (antes da quimioterapia), visita 1 (após o terceiro ciclo da quimioterapia), visita 2 (após o término da quimioterapia) e visita 3 (um ano após início da quimioterapia).



RMC, ressonância magnética cardíaca; ECG, eletrocardiograma; Eco, ecocardiograma; NT-proBNP, Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

Figura 1 - Desenho do estudo. Os pacientes realizaram dosagem de NT-proBNP e troponina T ultrasensível, ECG, ecocardiograma e RMC nos tempos V0, V1 e V2. A visita V3 o paciente realizava ecocardiograma. V0, visita 0 (antes da quimioterapia); V1, visita 1 (após o 3º ciclo); V2, visita 2 (após o término da quimioterapia); e V3, visita 3 (um ano após início da quimioterapia)

4.6 Eletrocardiograma 12 Derivações

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado com equipamento padrão da instituição e laudado pela equipe da cardiologia participante do estudo, conforme diretriz vigente. O eletrocardiograma foi realizado antes da quimioterapia, após o terceiro ciclo e após o término do tratamento.

4.7 Análise de Biomarcadores

Foi realizada dosagem dos biomarcadores cardíacos: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral e troponina T ultrasensível (TnT US). As dosagens foram realizadas antes da quimioterapia, após o terceiro ciclo da quimioterapia e após o término do tratamento no período de nadir da quimioterapia (entre o 10º e 14º dia).

Neurohormônios. Os níveis plasmáticos de NT-proBNP foram medidos por meio do ensaio de cobas h 232 (Roche™), com uma faixa de normalidade inferior a 125 pg/mL¹⁰². Os níveis de troponina T ultrasensível foram obtidos por meio de imunoensaio (*Elecsys Troponin T STAT, Elecsys 1010/2010 systems, Roche Diagnostics*), com valores de normalidade sendo considerados abaixo de 0,013 ng/mL¹⁰³.

4.8 Ecocardiograma Transtorácico com Doppler Colorido

O ecocardiograma transtorácico com *Doppler* colorido e *strain* foi realizado em equipamento da *General Electric* (GE) - o Vivid E9 2D. Dois profissionais foram responsáveis pela realização dos exames sendo que os pacientes eram submetidos ao mesmo operador durante os exames. Os exames foram realizados antes da quimioterapia, após o terceiro ciclo, após o término da quimioterapia e em um ano após a quimioterapia. Para a realização do exame, o paciente era posicionado na maca em decúbito lateral esquerdo e a ele eram conectados três eletrodos para aquisição de uma derivação eletrocardiográfica simultânea à realização do ecocardiograma. Foram realizadas aquisições de imagens por meio dos planos ecocardiográficos padronizados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, paraesternais e apicais, com avaliação morfológica e funcional, através de imagens bidimensionais e dados fluxométricos pela avaliação com *Doppler*.

Os diâmetros do VE foram medidos pelo modo bidimensional obtido pela incidência paraesternal eixo longo. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método de Simpson, conforme recomendações da Sociedades Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia^{104,105}. A análise da função segmentar foi realizada, avaliando a motilidade dos 17 segmentos do VE¹⁰⁶. O índice de massa ventrículo esquerdo foi determinado conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia e indexado pela área de superfície corpórea, utilizando medidas lineares da cavidade e da espessura da parede miocárdica do VE¹⁰⁷.

Para determinação da função diastólica do VE, foram avaliados o fluxo da valva mitral pelo *Doppler* convencional, *Doppler* tecidual no anel mitral e velocidade de propagação do fluxo mitral. O fluxo mitral foi avaliado com o volume amostra do *Doppler* pulsado de 1 mm a 3 mm, posicionado adjacente às extremidades das cúspides da valva mitral. Os seguintes parâmetros foram obtidos: velocidade máxima do enchimento rápido (onda E em cm/s), velocidade máxima do enchimento tardio (onda A em cm/s), relação E/A e tempo de desaceleração da onda E (TDE) (em ms). As velocidades parietais foram determinadas pelo *Doppler* tecidual, com volume amostra de 5 mm a 10 mm do *Doppler* pulsado posicionado no septo e parede lateral do VE a, pelo menos, 1 cm do ponto de inserção das cúspides da valva mitral. Foram avaliadas as velocidades de relaxamento miocárdico precoce (onda e', em cm/s) e de relaxamento tardio (onda a', em cm/s) e a velocidade sistólica (onda S em cm/s).

O átrio esquerdo (AE) foi dimensionado, utilizando medidas lineares e o diâmetro anteroposterior obtido pela incidência paraesternal no eixo longitudinal. Calculou-se o volume do átrio esquerdo pela média dos volumes obtidos pelo método de Simpson nos cortes apicais quatro e duas câmaras, considerando-se a área atrial máxima antes da sístole ventricular e da abertura mitral, excluindo-se o apêndice atrial esquerdo e a confluência das veias pulmonares. Todos os parâmetros do VD foram analisados no corte apical de quatro câmaras focado nessa câmara cardíaca. A função sistólica do VD foi avaliada pelos parâmetros convencionais, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz

Brasileira de Ecocardiografia. Foram determinadas a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), a velocidade de excursão sistólica e a variação fracional de área pelos modos M, *Doppler* tecidual pulsado e ecocardiografia bidimensional, respectivamente.

Para aquisição das imagens bidimensionais para análise por *speckle tracking*, o aparelho ecocardiógrafo foi ajustado para gravar três ciclos cardíacos com período de gravação 100 ms antes e após o ciclo. Foi utilizada a imagem em segunda harmônica, em escala de cinza, com taxa de enquadramento (*frame rate*) ajustada entre 50 quadros/s e 80 quadros/s, conforme preconizado pelo fabricante. Esta taxa de enquadramento foi obtida, tanto por ajustes indiretos como por meio da profundidade de imagem, abertura do feixe de ultrassom e resolução (ajustes gerais para a qualidade de imagem), e por ajustes diretos permitidos pelos aparelhos ecocardiógrafos utilizados.

Ao início do exame, o tempo de evento sistólico foi determinado por meio da marcação dos momentos de abertura e fechamento da valva aórtica. Subsequentemente, foram obtidas imagens na janela apical do VE nas incidências longitudinal ou três câmaras, quatro câmaras e duas câmaras. Terminada a aquisição, os exames foram gravados em mídias digital para análise *off-line*.

O programa utilizado para análise quantitativa pelo *speckle tracking* foi o *EchoPAC* em sua versão BT10 (*GE Healthcare, Milwaukee, EUA*). A análise foi realizada de acordo com as recomendações nacionais e internacionais¹⁰⁸. Após a marcação de pontos na face interna do VE, há delimitação semiautomática da borda endocárdica e o limite epicárdico, as chamadas regiões de interesse. Dentro destas regiões, padrões pontilhados

miocárdicos (*speckles*) foram detectados e acompanhados automaticamente quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco. Uma avaliação automática da acurácia do seguimento do padrão pontilhado foi fornecida pelo programa, podendo ser aceita ou não. Quando não aprovada, ajustes na região de interesse foram possíveis, para propiciar um seguimento mais acurado. Todo este processo foi realizado nas janelas apical e transversal sendo obtidos os diversos parâmetros que compõem a análise da mecânica de contração do VE, mencionados abaixo. Esta análise foi realizada segmento a segmento e as curvas geradas foram codificadas por cores. O programa mapeia e divide o VE em 18 segmentos, sendo esta segmentação baseada, porém não idêntica, à preconizada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰⁴.

4.9 Ressonância Magnética Cardíaca

Todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética cardíaca (em um equipamento da GE 3,0 T CV/i (Milwaukee, Wisconsin). A RMC foi realizada nas visitas 0, visita 1 e visita 2. O protocolo de imagem utilizado neste estudo seguiu as recomendações das diretrizes atuais¹⁰⁸⁻¹¹⁰. O protocolo consistiu em a) aquisição de retrospectiva de imagem de cineressonância 2D *steady state free precession* (SSFP), b) mapa T1 pré e pós-contraste, c) sangue escuro *Triple inversion time fast-spin-echo* e d) imagem de realce tardio miocárdica adquiridas após injeção do gadolínio.

As imagens foram adquiridas acopladas ao eletrocardiograma e com o paciente em pausa respiratória, nas orientações eixo curto e eixos longos do ventrículo esquerdo (quatro câmaras, duas câmaras e via de saída do

ventrículo esquerdo), na mesma localização em diferentes sequências de maneira a permitir a comparação entre a função cardíaca regional e a estrutura miocárdica. As medidas da função ventricular global foram derivadas de imagens de uma varredura utilizando cineressorância 2D SSFP, adquiridas durante múltiplos períodos de pausa respiratória (apneia) com 30 fases de reconstrução cardíaca e com resolução temporal de 40 ms⁷⁵. As medidas foram determinadas nas imagens de eixo curto, traçando-se manualmente os contornos epi e endocárdicos, sem inclusão de músculo papilares e trabeculações nas fases sistólica e diastólica. Imagens de cineressonância 2D SSFP foram também utilizadas para medir as dimensões cardíacas, massa e volumes. Volumes e massa foram corrigidos pela área de superfície corporal. Os parâmetros utilizados foram: tempo de repetição (TR) de 2,8 ms, tempo de eco (TE) de 1,2 ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) de 45°, largura da banda de recepção de ± 125 kHz, campo de visão de 34 a 40 cm, matriz de 160 x 160, espessura de corte de 8,0 mm e espaço entre os cortes de 2,0 mm.

O edema miocárdico e a morfologia miocárdica foram avaliados em imagens de sangue escuro ponderadas em T2 (*Triple IR*) no eixo curto. Para a pesquisa de fibrose miocárdica, foram utilizadas imagens de realce tardio miocárdico, geradas a partir de sequências de gradiente-eco, com pulsos preparatórios de inversão-recuperação e reconstruções sensíveis à fase (*phase-sensitive inversion recovery* [PSIR]), com a finalidade de ajustar o tempo de inversão e anular o sinal do miocárdio normal^{111,112}. Estas imagens foram adquiridas as imagens de realce tardio 10 a 15 minutos após injeção

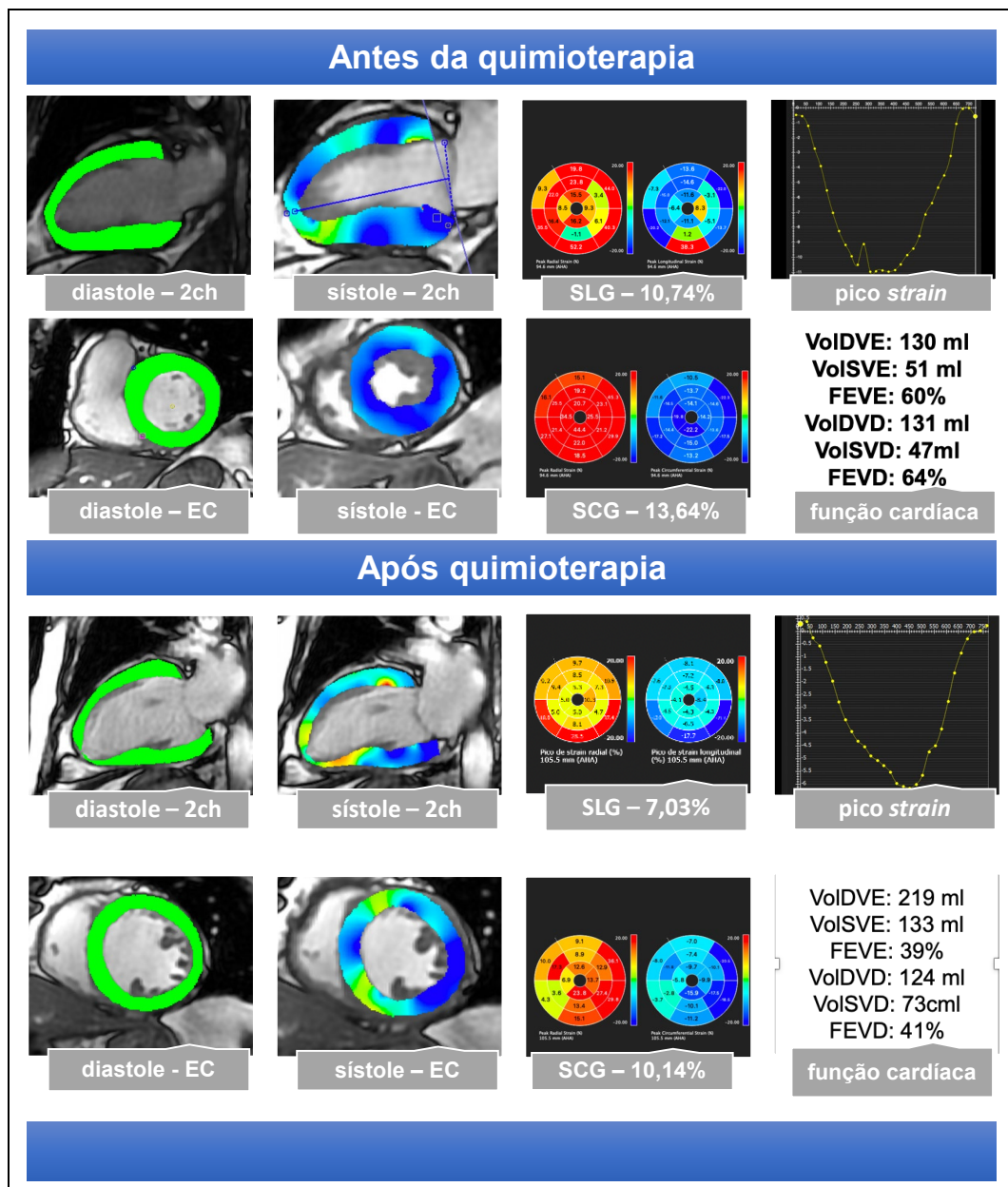
do gadolínio (ProHance[®], *Gadoteriol injection* 279,3 mg/mL) na dose de 0,2 mmol/kg nos eixos curtos e longos.

As sequências de mapeamento de T1 foram adquiridas antes (T1 nativo) e 15 min após da injeção de contraste (T1 pós-contraste). Foi utilizada a sequência *Modified Look-Locker Inversion Recovery* (MOLLI), na fase diastólica máxima em três cortes específicos (basal, médio e apical)⁹². Esta é uma sequência de pulso de gradiente eco com leitura em SSFP e não segmentada do *K-space* (*single shot*), precedida de pulsos de inversão-recuperação. Este esquema permite a aquisição das imagens em apenas uma pausa respiratória. O padrão de amostragem foi 3(3)3(3)5, ou seja, os pulsos de inversão de magnetização longitudinal foram aplicados repetidamente ao longo de diversos batimentos cardíacos, seguindo a sequência: três batimentos com imagens adquiridas, três batimentos de pausa (sem imagens), três de imagens, três de pausa e, por fim, cinco batimentos com aquisição de imagens. Assim, este esquema de sequência MOLLI, conhecido como clássico e o mais utilizado na literatura, é adquirido em pausa respiratória de 17 batimentos e gera 11 imagens a diferentes tempos do pulso de inversão-recuperação. Os parâmetros utilizados foram: *voxel size* 1,6 × 1,6 × 8 mm, TR 2,8 ms, TE 1,2 ms, *flip angle* 40°, tempo de inversão (TI) mínimo de 210 ms. Para calcular o valor médio para esta máquina, seguindo este mesmo protocolo, foram realizados exames em 10 voluntários controles saudáveis.

Após a aquisição das sequências dois pesquisadores treinados fizeram a análise das sequências com o CVI 42 (versão Release 5.5.1 (559); *Circle Cardiovascular Imaging Inc., CA*) para cálculo do mapeamento global

e segmentar e do volume extracelular (VEC). Para o cálculo do VEC foi utilizado hematócrito coletado no mesmo dia da RMC. Os contornos epi e endocárdico, considerando o volume parcial, foram desenhados manualmente para o cálculo do T1 nativo e pós-contraste.

Com o auxílio deste mesmo software, utilizando a ferramenta *Tissue Tracking* foi realizada a avaliação *strain* longitudinal global (SLG-RMC), *strain* circunferencial global (SCG-RMC) e *strain* radial global (SRG-RMC). Para análise do *strain* foi realizada a marcação das bordas endocárdica e epicárdicas do ventrículo esquerdo e efetuada a marcação da junção interventricular no eixo curto, quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras na fase diastólica máxima (Figura 2). As análises foram realizadas por um único observador e revisadas por um observador sênior. Foi realizada a análise global e segmentação do VE conforme orientação *American Heart Association*¹¹³.



Fonte: Imagem adquirida no Instituto do Coração - FMUSP, 2022.

2ch, duas câmaras; EC, eixo curto; SLG, strain longitudinal global; SCG, *strain* circunferencial global; VoIDVE, volume diastólico ventrículo esquerdo; VoISVE, volume sistólico ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VoIDVD, volume diastólico do ventrículo direito; VoISVD, volume sistólico do ventrículo direito.

Figura 2 - Imagem representativa da análise do *strain* miocárdico pela técnica *Feature Tracking* utilizando imagens de cinerressonância no eixo longo e no eixo curto antes e após tratamento com antraciclina

4.10 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas, descrevendo suas frequências absoluta (n) e relativa (%). Teste de Qui-quadrado, razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher foram usados para avaliar sua associação.

As variáveis contínuas foram apresentadas em tabelas, descrevendo suas médias e desvio padrão para variáveis de distribuição normal ou medianas e intervalo interquartilico (primeiro e terceiro quartis) para variáveis de distribuição não normal. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* avaliou se a distribuição era normal. As variáveis que apresentaram distribuição normal foram testadas com análise de variância, teste de *Tukey* e de Teste de *Mann-Whitney*, e as demais foram testadas com *Kruskal-Wallis* e Dunn. A comparação entre tempos foi avaliada com o modelo linear de efeitos mistos.

O teste t de amostra pareada foram utilizados para avaliar a concordância dos resultados para os achados de imagem. A análise da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi realizada para avaliar a contribuição de diferentes parâmetros ecocardiográficos, RMC e biomarcadores para a detecção de cardiotoxicidade. Variáveis que apresentaram $P < 0,10$ na visita basal foram utilizadas no modelo de regressão logística multivariado com procedimento *stepwise* para identificação de preditores de cardiotoxicidade. Utilizou-se a técnica de reamostragem *Bootstrap* com 1000 amostras com o resultado da multivariada.

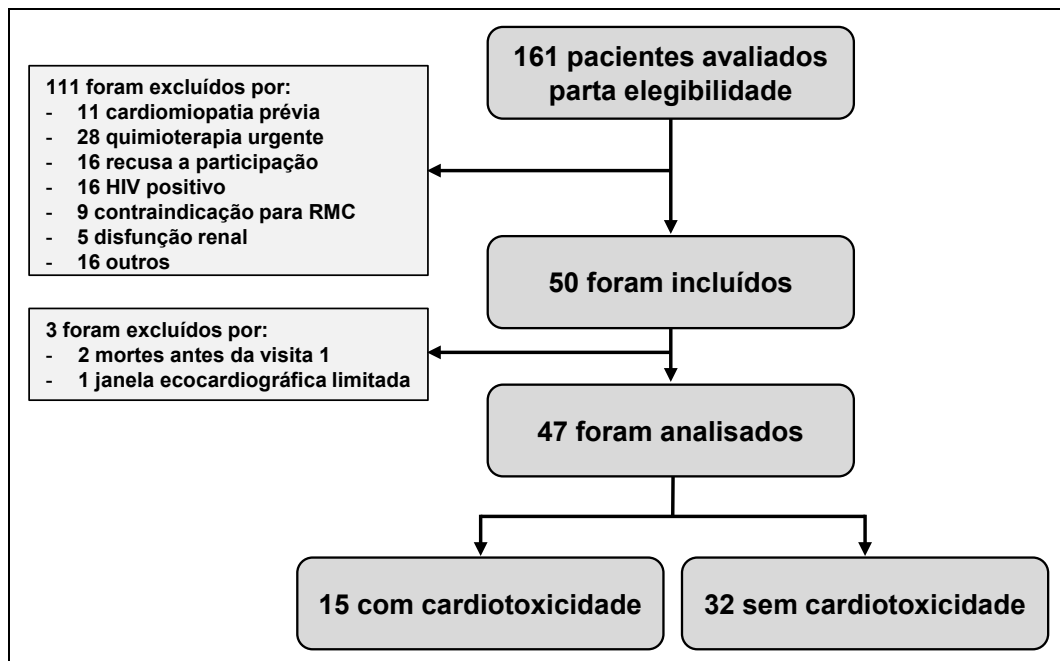
Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes e o programa SPSS (*“Statistical Package for the Social Sciences”*), versão 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

5 RESULTADOS

Foram avaliados inicialmente um total de 161 quanto aos critérios de elegibilidade, sendo excluídos 111 pacientes. Cinquenta pacientes fizeram os exames iniciais do estudo, porém três pacientes foram excluídos da análise, sendo dois pacientes por óbito antes de realizar a visita 1 e um paciente por janela ecocardiográfica inadequada (Figura 3). O número final de pacientes analisados neste estudo foi de 47. A mediana da idade dos pacientes foi de 44 (28 - 62) anos, sendo 22 (46,8%) do sexo masculino e 24 (51%) brancos. A Tabela 1 resume as principais características demográficas e clínicas do estudo.

A prevalência de fatores de risco cardiovasculares nessa população foi baixa, com 9 (19%) pacientes apresentando HAS, 5 (10,6%) diabetes mellitus e 5 (10,6%) dislipidemia. Dois pacientes (4,2%) estavam recebendo IECA, 4 (8,5%) bloqueadores dos receptores da angiotensina 2 e 3 (6,3%) betabloqueador. O diagnóstico oncológico mais frequente foi linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), acometendo 26 (55,3%) pacientes do estudo, seguido do LH 12 (25,5%) e do Linfoma folicular (LF) 5 (10,6%). A maioria dos pacientes encontravam-se em bom *status* funcional no início do tratamento sendo que 22 (46,8%) foram classificados pela escala de *Karnofsky* como 100 e 20 (42,6%) classificados como 90. A mediana da dose de doxorubicina foi de 300 (300 - 300) mg/m², sendo que 41 (87,2%)

dos pacientes receberam dose maior ou igual a 300 mg/m². O uso concomitante de ciclofosfamida foi feito por 35 (74,5%) pacientes e 4 (8,9%) receberam tratamento com radioterapia mediastinal após tratamento quimioterápico.



HIV = Vírus da imunodeficiência humana; RMC = ressonância magnética cardíaca

Figura 3 - Fluxograma do estudo

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo

| Variável | TOTAL N = 47 |
|---|-----------------|
| Idade (anos), mediana (IIQ) | 44 (28 - 62) |
| Sexo (masculino) | 22 (46,8%) |
| Etnia | |
| Branco | 24 (51,1%) |
| Negro | 4 (8,5%) |
| Multiracial | 18 (38,3%) |
| Asiático | 1 (2,1%) |
| HAS | 9 (19,1%) |
| Diabetes <i>melitus</i> | 5 (10,6%) |
| Dislipidemia | 5 (10,6%) |
| Tabagismo | |
| Nunca | 37 (78,7%) |
| Ex-tabagista | 6 (12,8%) |
| Tabagista atual | 4 (8,5%) |
| Sedentarismo | 38 (80,9%) |
| Antecedente familiar DAC | 3 (6,4%) |
| DAC | 0 (0%) |
| Câncer prévio | 1 (2,1%) |
| Medicamentos em uso | |
| IECA | 2 (4,3%) |
| BRA | 4 (8,5%) |
| Beta Bloqueador | 3 (6,4%) |
| BCC | 0 (0%) |
| Ivabradina | 0 (0%) |
| Diagnóstico oncológico | |
| LNH Difuso | 26 (55,3%) |
| LNH Folicular | 5 (10,6%) |
| LH | 12 (25,5%) |
| Outros | 4 (8,5%) |
| ECOG | |
| 0 | 21 (44,7%) |
| 1 | 24 (51,1%) |
| 2 | 2 (4,3%) |
| Karnofsky | |
| 100 | 22 (46,8%) |
| 90 | 20 (42,6%) |
| 80 | 4 (8,5%) |
| 70 | 1 (2,1%) |
| Estadiamento | |
| IA/IB | 10 (21,3%) |
| IIA/IIB | 17 (36,2%) |
| IIIA/IIIB | 3 (6,4%) |
| IVA/IVB | 17 (36,2%) |
| Ciclofosfamida | 35 (74,5%) |
| Tratamento radioterapia mediastinal | 4 (8,9%) |
| Dose de antraciclina ≥ 300 mg/m ² * | 41 (87,2%) |

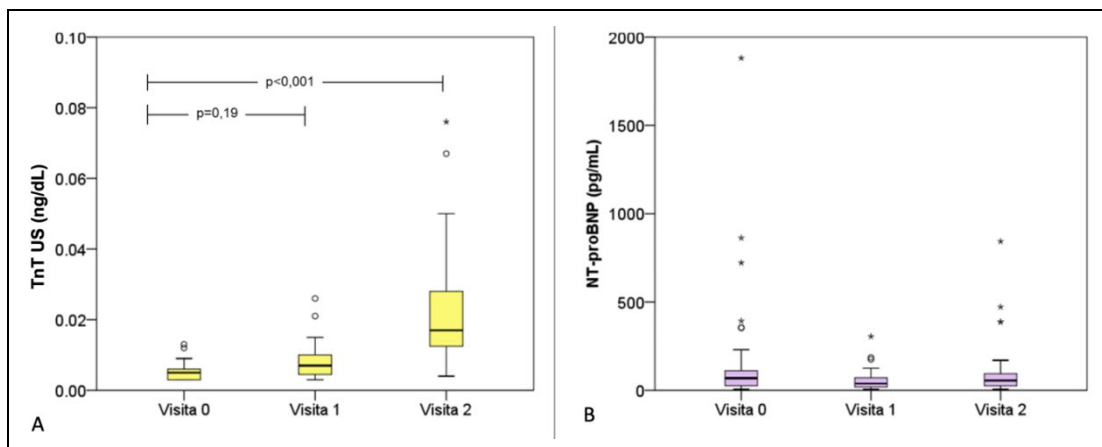
*Doxorrubicina.

IIQ: Intervalo interquartilico; HAS, hipertensão arterial sistêmica; BCC: bloqueador. IIQ: Intervalo interquartilico; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina 2; DAC: Doença arterial coronariana; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, LNH: Linfoma não Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin.

5.1 Avaliação de Biomarcadores Cardíacos

Em todos os pacientes, a avaliação de biomarcadores cardíacos foi realizada na visita 0, visita 1 e visita 2. Os níveis de TnT US na visita 0 (0,005 ng/dL [0,003 - 0,006] e na visita 1 (0,007 ng/dL [0,004 - 0,010] eram normais. Notou-se elevação significativa dos valores de TnT US na visita 2 (0,018 ng/dL [0,013 - 0,032]; $P < 0,001$) comparadas níveis basais. Os níveis de NT-proBNP foram também avaliados na visita 0 (69 pg/mL [26 - 112]), visita 1 (38 pg/mL [19 - 72]) e visita 2 (56 pg/mL [24 - 95]), não sendo observado diferenças evolutivas nos níveis séricos durante o período de seguimento. O Gráfico 1 ilustra as alterações evolutivas dos biomarcadores.

Gráfico 1 - Níveis dos biomarcadores cardíacos durante as visitas de seguimento. (A) TnT US, troponina T ultrasensível e (B) Níveis de NT-proBNP



V0: visita 0; V1: visita 1; V2: visita 2.

5.2 Parâmetros Ecocardiográficos

Os parâmetros ecocardiográficos são apresentados na Tabela 2. Foram avaliados diâmetros, volumes e função ventricular. Nas análises, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando observados os valores dos diâmetros diastólico e sistólico e do volume diastólico do ventrículo esquerdo durante o tratamento. Notou-se aumento do volume sistólico do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea durante o seguimento (VolSVEi visita 0: $17 \text{ mL/m}^2 \pm 5$; visita 1: $18 \text{ mL/m}^2 \pm 5$; visita 2: $21 \text{ mL/m}^2 \pm 8$, visita 3: $19 \text{ mL/m}^2 \pm 7$; $P = 0,027$).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada utilizando-se o método de Simpson. Com relação a esta medida, os valores médios da FEVE se reduzem de modo estatisticamente significativo ao longo do seguimento (FEVE-Eco visita 0: $63\% \pm 6$, visita 1: $62\% \pm 5$, visita 2: $60\% \pm 5$; $P = 0,002$). O *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo foi calculado pela técnica de *speckle tracking*. Nesta coorte de pacientes também pode se observar uma redução dos valores do SLG-Eco nas visitas 2 e 3 quando comparados aos valores basais (SLG-Eco visita 0: $-20\% \pm 2$; visita 1: $-19\% \pm 2$; visita 2: $-18\% \pm 3$ e visita 3: $-18\% \pm 3$, $P = 0,001$). Os parâmetros do ventrículo direito (VD) avaliados foram variação fracional da área (FAC), a TAPSE e o diâmetro do ventrículo direito. Não foram observadas diferenças significativas nesses valores.

Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas dos pacientes do estudo

| Variável | Visita 0 | Visita 1 | Visita 2 | Visita 3 | P* |
|------------------------------|------------|----------|----------|----------|-------|
| DSVE (mm) | 31 ± 6 | 30 ± 5 | 31 ± 6 | 32 ± 6 | 0,55 |
| DDVE (mm) | 43 ± 7 | 45 ± 4 | 45 ± 6 | 46 ± 8 | 0,55 |
| VolSVEi (mL/m ²) | 17 ± 5 | 18 ± 5 | 21 ± 8 | 19 ± 7 | 0,027 |
| | Referência | 0,075 | 0,008 | 0,034 | |
| VolDVEi (mL/m ²) | 47 ± 11 | 47 ± 10 | 50 ± 13 | 48 ± 13 | 0,59 |
| FEVE** (%) | 63 ± 6 | 62 ± 5 | 60 ± 5 | 62 ± 6 | 0,017 |
| | Referência | 0,077 | 0,002 | 0,023 | |
| FAC (%) | 45 ± 5 | 42 ± 9 | 43 ± 7 | 46 ± 7 | 0,063 |
| | Referência | 0,015 | 0,077 | 0,72 | |
| TAPSE (mm) | 21 ± 4 | 19 ± 2 | 19 ± 2 | 21 ± 2 | 0,076 |
| | Referência | 0,010 | 0,007 | 0,94 | |
| VD basal (mm) | 32 ± 5 | 32 ± 4 | 31 ± 7 | 30 ± 7 | 0,58 |
| SLG (%) | - 20 ± 2 | - 19 ± 2 | - 18 ± 3 | - 18 ± 3 | 0,001 |
| | Referência | 0,081 | <0,001 | 0,002 | |

#Modelo linear de efeitos mistos (*Linear Mixed-effects Model*); **método de *Simpson*

Vol AE: volume do átrio esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico ventrículo esquerdo, DDVE, diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Vol DVE: volume diastólico VE; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. FAC: variação fracional da área; TAPSE, excursão sistólica do plano anular tricúspide; VD: ventrículo direito basal, SLG, *strain* longitudinal global.

5.3 Parâmetros Convencionais da Ressonância Magnética Cardíaca

Os parâmetros da RMC foram avaliados nas visitas 0, 1 e 2 e estão apresentados nas Tabelas 3 e 4. Os valores de volume de átrio esquerdo, diâmetro diastólico, diâmetro sistólico, volume diastólico e massa do ventrículo esquerdos estão detalhados na Tabela 3 e não se alteraram no período avaliado. Notou-se um aumento do volume sistólico indexado do ventrículo esquerdo na visita 2 (VolSVEi visita 0: 29 mL/m² ± 9, visita 1: 31 mL/m² ± 11; visita 2: 35 mL/m² ± 11; P = 0,010). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pela RMC mostrou-se reduzida nas visitas 1 e 2 quando comparadas a visita 0 (FEVE-RMC visita 0: 62% ± 6; visita 1: 59% ± 7; visita 2: 57% ± 7, P < 0,001). Não houve diferenças nos parâmetros do ventrículo direito analisados como o volume diastólico, volume sistólico e fração de ejeção.

A medida de deformação miocárdica as avaliadas foram: SLG-RMC, SCG-RMC, SRG-RMC. Com relação a estes parâmetros, houve uma redução significativa no SLG-RMC (visita 0: $-16\% \pm 3$, visita 1: $-15\% \pm 2$, visita 2 $-13\% \pm 2$, $P < 0,001$), SCG-RMC (visita 0: $-17\% \pm 3$, visita 1: $-15\% \pm 3$, visita 2: $-15\% \pm 2$, $P=0,001$) e SRG-RMC (visita 0: $31\% \pm 9$, visita 1: $25\% \pm 6$, visita 2: $23\% \pm 5$, $P < 0,001$) no período do seguimento.

A avaliação de fibrose miocárdica foi realizada pela técnica de realce tardio miocárdico e pelo mapa T1. Nenhum paciente ao longo do seguimento apresentou realce tardio miocárdico. A análise dos valores T1 nativo, T1 pós-contraste e volume extracelular está apresentada na Tabela 4. Não houve diferenças significativas nos valores do mapa T1 no período estudado.

Tabela 3 - Parâmetros convencionais da ressonância magnética cardíaca nos pacientes do estudo

| Variável | Visita 0 | Visita 1 | Visita 2 | P* |
|-------------------------------|------------|----------|----------|--------|
| VolAEi (mL/m ²) | 31 ± 13 | 34 ± 11 | 35 ± 12 | 0,46 |
| DDVE (mm) | 51 ± 6 | 50 ± 6 | 52 ± 6 | 0,49 |
| DSVE (mm) | 32 ± 5 | 34 ± 5 | 35 ± 5 | 0,087 |
| VolDVEi (mL/m ²) | 74 ± 16 | 75 ± 15 | 78 ± 15 | 0,42 |
| VolSVEi (mL/m ²) | 29 ± 9 | 31 ± 11 | 35 ± 11 | 0,010 |
| | Referência | 0,28 | 0,003 | |
| Massa VEi (g/m ²) | 45 ± 11 | 41 ± 9 | 41 ± 9 | 0,106 |
| FEVE-RMC (%) | 62 ± 6 | 59 ± 7 | 57 ± 7 | <0,001 |
| | Referência | 0,021 | <0,001 | |
| VolDVDi (mL/m ²) | 72 ± 15 | 72 ± 15 | 74 ± 14 | 0,91 |
| VolSVDi (mL/m ²) | 36 ± 11 | 36 ± 10 | 35 ± 11 | 0,91 |
| FEVD (%) | 54 ± 8 | 51 ± 7 | 53 ± 9 | 0,20 |

*Modelo linear de efeitos mistos (*Linear Mixed-effects Model*); #p<0,05 - Comparação com a Visita 0 (*Linear Mixed-effects Model*)

VolAei, volume átrio esquerdo indexado; DDFVE, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VolDVEi, volume diastólico ventrículo esquerdo indexado; Vol SVEi, volume sistólico ventrículo esquerdo indexado; FEVE-R, fração de ejeção ventrículo esquerdo da ressonância; Vol DVDi, volume diastólico ventrículo direito indexado; Vol SVDi, volume sistólico do ventrículo direito indexado; FEVD, fração de ejeção do ventrículo direito.

Tabela 4 - Avaliação do mapa T1 e medidas de deformação miocárdica pela ressonância magnética cardíaca nos pacientes do estudo

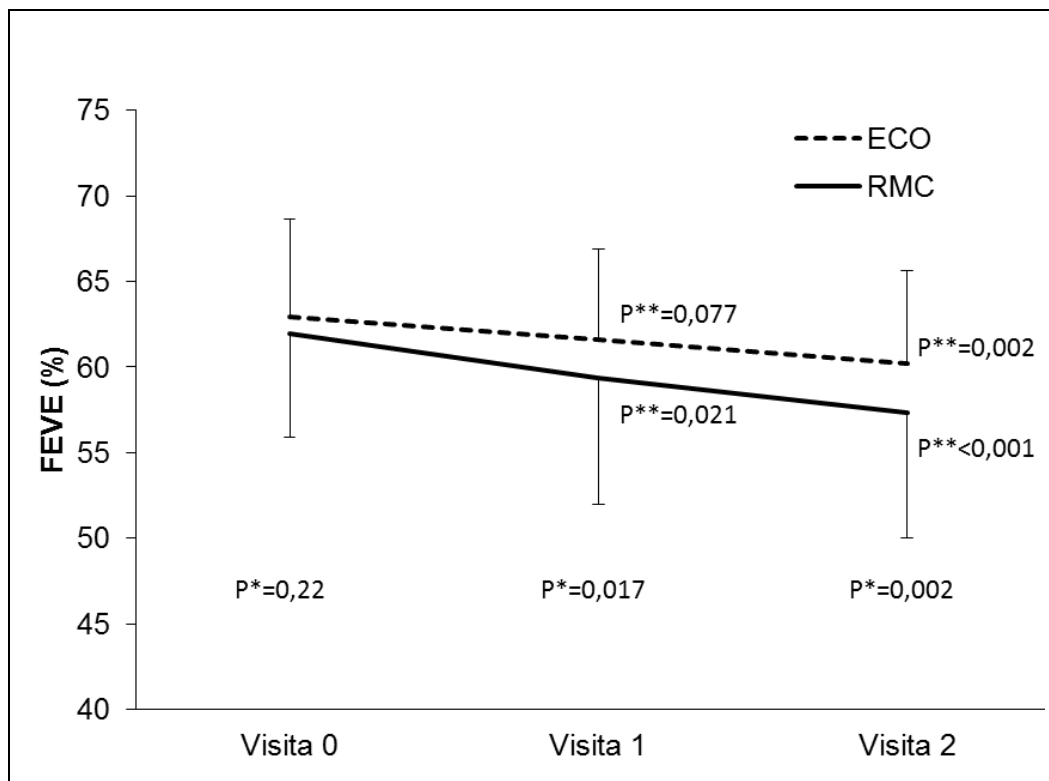
| Variável | Visita 0 | Visita 1 | Visita 2 | P* |
|------------------|-----------------------|------------------|-------------------|--------|
| Hematócrito (%) | 37 ± 5 Referência | 34 ± 5 0,004 | 34 ± 5 0,015 | 0,008 |
| T1 nativo (ms) | 1382 ± 221 | 1418 ± 132 | 1442 ± 115 | 0,61 |
| T1 pós-contraste | 637 ± 72 | 646 ± 66 | 637 ± 58 | 0,75 |
| VEC (%) | 24 ± 6 | 25 ± 5 | 25 ± 5 | 0,61 |
| SLG-RMC (%) | -16 ± 3 Referência | -15 ± 2 0,001 | -13 ± 3 <0,001 | <0,001 |
| SRG-RMC (%) | 31 ± 9 Referência | 25 ± 6 0,003 | 23 ± 5 0,001 | <0,001 |
| SCG-RMC (%) | -17 ± 3 Referência | -15 ± 3 0,003 | -15 ± 2 0,001 | 0,001 |

*Modelo linear de efeitos mistos (*Linear Mixed-effects Model*); #p<0,05 - Comparação com a Visita 0 (*Linear Mixed-effects Model*). SLG-R: *strain* longitudinal global pela ressonância; SRG-R: *strain* radial global pela ressonância; SCG-R, *strain* circunferencial global pela ressonância; VEC, volume extracelular.

5.4 Análise Comparativa Entre as Diferentes Metodologias (ecocardiograma e ressonância magnética) ao Longo do Tempo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi avaliada pelo ecocardiograma transtorácico e pela ressonância magnética cardíaca no período da quimioterapia. Na visita 0, os valores de FEVE-RMC (62% ± 6) e FEVE-Eco (63% ± 6) eram semelhantes. Na visita 1, nota-se discreta redução dos valores da FEVE-RMC quando comparados a FEVE-Eco (FEVE-RMC 59% ± 7 versus FEVE-Eco 61,6% ± 5,28; P=0,017). Essa redução torna-se mais acentuada na visita 2 (FEVE-RMC 57% ± 7 vs FEVE-Eco 60 ± 5; P=0,002) (Gráfico 2). Esse resultado sugere que a FEVE-RMC seja mais sensível nas alterações de pequenas alterações na FEVE.

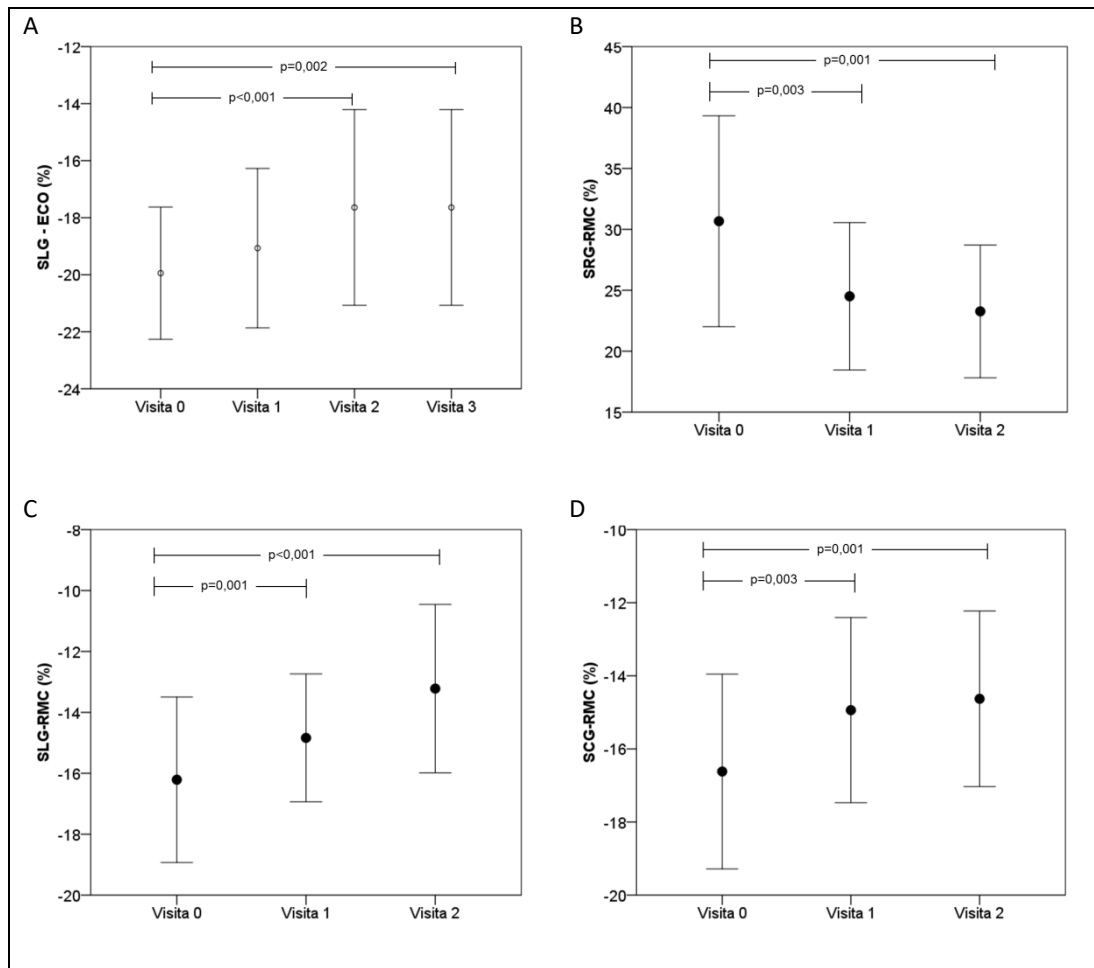
Gráfico 2 - Análise temporal da fração de ejeção pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca nos pacientes do estudo



FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Eco, ecocardiograma; RMC, ressonância magnética cardíaca. *Modelo linear de efeitos mistos (Linear *Mixed-effects Model*), comparações entre grupos; **Comparação de cada grupo com visita 0.

O Gráfico 3 mostra a representação ilustrativa da variação dos valores médios das medidas de deformação miocárdica avaliados pelo ecocardiograma e pela RMC. Com esta análise, é possível notar que há redução significativa na medida do SLG-Eco nas visitas 2 e 3 com relação a visita basal. As reduções nos valores do SLG-RMC, SCG-RMC e SRG-RMC alteram-se de modo mais precoces já na visita e permanecem reduzidos na visita 2.

Gráfico 3 - Avaliação da deformação miocárdica pelo ecocardiograma e pela ressonância magnética cardíaca no seguimento. (A) SLG-ECO: *strain* longitudinal global pela ressonância, (B) SRG-RMC: *strain* radial global pela ressonância, (C) SLG-RMC: *strain* longitudinal global pela ressonância e (D) SCG-RMC, *strain* circunferencial global pela ressonância



5.5 Análise de Disfunção Cardíaca Relacionada ao Tratamento do Câncer ou Cardiotoxicidade

A disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer foi diagnosticada em 15 (32%) pacientes no primeiro ano após a quimioterapia. Foram feitas análise comparativas entre os grupos com DCRTC versus aqueles sem DCRTC. Nesta coorte, não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem DCRTC quanto aos parâmetros basais clínicos e demográficos (Tabela 5). Os valores iniciais de TnT US eram normais e semelhantes entre os dois grupos na visita basal (TnT US visita 0: DCRTC 0,005 ng/dL [0,003 - 0,009] versus sem-DCRTC 0,005 [0,003 - 0,006]; P 0,446). Em comparação com pacientes sem DCRTC, os pacientes com DCRTC apresentaram um aumento significativo nos valores de TnT US após a quimioterapia (TnT US visita 2: DCRTC 0,029 ng/dL [0,018 - 0,041] vs sem DCRTC 0,015 ng/dL [0,008 - 0,027]; P= 0,006) (Tabela 7). Não houve diferença significativa nos níveis de NT-proBNP entre os grupos no período avaliado.

Tabela 5 - Características clínicas e demográficas dos pacientes comparação entre grupos com e sem cardiotoxicidade

| Variável | Cardiotoxicidade | | P |
|--|------------------|--------------|--------------------|
| | Não 32 (68%) | Sim 15 (32%) | |
| Idade (anos), mediana (IIQ) | 34 (27 - 62) | 53 (34 - 61) | 0,268 ^a |
| Sexo (masculino) | 12 (37,5%) | 10 (66,7%) | 0,062 ^b |
| Etnia | | | 0,476 ^c |
| Branco | 15 (46,9%) | 9 (60%) | |
| Negro | 2 (6,3%) | 2 (13,3%) | |
| Multiracial | 14 (43,8%) | 4 (26,7%) | |
| Oriental | 1 (3,1%) | 0 (0%) | |
| HAS | 5 (15,6%) | 4 (26,7%) | 0,438 ^d |
| Diabetes <i>melitus</i> | 2 (6,3%) | 3 (20%) | 0,309 ^d |
| Dislipidemia | 3 (9,4%) | 2 (13,3%) | 0,648 ^d |
| Tabagismo | | | 0,602 ^c |
| Nunca | 26 (81,3%) | 11 (73,3%) | |
| Ex-tabagista | 3 (9,4%) | 3 (20%) | |
| Tabagista atual | 3 (9,4%) | 1 (6,7%) | |
| Sedentarismo | 26 (81,3%) | 12 (80,0%) | 1,000 ^d |
| Antecedentes familiares | 3 (9,4%) | 0 (0%) | 0,541 ^d |
| DAC | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Câncer prévio | 0 (0%) | 1 (6,7%) | 0,319 ^d |
| Medicamentos em uso | | | |
| IECA | 0 (0%) | 2 (13,3%) | 0,097 ^d |
| BRA | 2 (6,3%) | 2 (13,3%) | 0,583 ^d |
| Beta Bloqueador | 3 (9,4%) | 0 (0%) | 0,541 ^d |
| BCC | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Ivabradina | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Diagnóstico oncológico | | | 0,149 ^c |
| LNH Difuso | 15 (46,9%) | 11 (73,3%) | |
| LNH Folicular | 3 (9,4%) | 2 (13,3%) | |
| LH | 11 (34,4%) | 1 (6,7%) | |
| Outros | 3 (9,4%) | 1 (6,7%) | |
| ECOG | | | 0,526 ^c |
| 0 | 16 (50%) | 5 (33,3%) | |
| 1 | 15 (46,9%) | 9 (60%) | |
| 2 | 1 (3,1%) | 1 (6,7%) | |
| Karnofsky | | | 0,279 ^c |
| 100 | 17 (53,1%) | 5 (33,3%) | |
| 90 | 13 (40,6%) | 7 (46,7%) | |
| 80 | 2 (6,3%) | 2 (13,3%) | |
| 70 | 0 (0%) | 1 (6,7%) | |
| Estadiamento | | | 0,327 ^c |
| IA/IB | 8 (25%) | 2 (13,3%) | |
| IIA/IIB | 13 (40,6%) | 4 (26,7%) | |
| IIIA/IIIB | 1 (3,1%) | 2 (13,3%) | |
| IVA/IVB | 10 (31,3%) | 7 (46,7%) | |
| Ciclofosfamida | 21 (65,6%) | 14 (93,3%) | 0,071 ^d |
| Tratamento radioterapia mediastinal | 4 (12,9%) | 0 (0%) | 0,294 ^d |
| Dose de antraciclina ≥ 300 mg/m ^{2*} | 28 (87,5%) | 13 (86,7%) | 1,000 ^d |

*Doxorrubicina. a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado; c: Teste da razão de verossimilhança; d: Teste exato de Fisher.

IIQ: Intervalo interquartil; BCC: bloqueador. IIQ: Intervalo interquartil; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina 2; DAC: Doença arterial coronariana; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LNH: Linfoma não Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin.

Tabela 6 - Avaliação dos biomarcadores cardíacos no grupo com e sem cardiotoxicidade

| Variável | Cardiotoxicidade | | P |
|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|
| | Não 32 (68%) | Sim 15 (32%) | |
| TnT US (ng/dL), mediana (IIQ) | | | |
| Visita 0 | 0,005 (0,003 - 0,006) | 0,005 (0,003 - 0,009) | 0,446 |
| Visita 1 | 0,007(0,004 - 0,011) [#] | 0,007 (0,004 - 0,010) [#] | 0,613 |
| Visita 2 | 0,015(0,008 - 0,027) [#] | 0,029 (0,018 - 0,041) [#] | 0,006 |
| NT-proBNP (pg/mL), mediana (IIQ) | | | |
| Visita 0 | 69 (25 - 111) | 69 (26 - 117) | 0,923 |
| Visita 1 | 38 (19 - 68) [#] | 50 (20 - 84) | 0,628 |
| Visita 2 | 54 (20 - 86) [#] | 73 (39 - 186) | 0,094 |

[#]p<0,05 - Comparação com a Visita 0 (teste dos sinais de *Wilcoxon*).

*Comparação cardiotoxicidade (Teste de *Mann-Whitney*).

TnT US, troponina T ultrasensível; Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

Os dados ecocardiográficos de pacientes com e sem DCRTC são apresentados na Tabela 7. Pacientes com DCRTC apresentaram aumento significativo nos valores de VolSVEi (visita 2: DCRTC 24mL/m² ± 10 versus sem DCRTC 19mL/m² ± 6; P <0,001 e visita 3: 23mL/m² ± 10 vs sem-DCRTC 18mL/m² ± 5; P<0,001) na análise pelo ecocardiograma. A FEVE foi significativamente reduzida nos pacientes com DCRTC (visita 2: DCRTC 57% ± 8 vs sem-DCRTC 62% ± 3; p 0,015; e visita 3: DCRTC 57% ± 7 vs sem-DCRTC 64% ± 4, p<0,001). Da mesma forma, o SLG-Eco mostrou-se reduzidos nos pacientes com DCRTC (visita 2: DCRTC -16% ± 3 vs sem-DCRTC -18% ± 3; P=0,026 e visita 3: DCRTC -16% ± 3 vs sem DCRTC -19% ± 3; P=0,014).

Tabela 7 - Variáveis ecocardiográficas comparando os grupos com e sem cardiotoxicidade

| Variável | Cardiotoxicidade | | P |
|---------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| | Não 32 (68%) | Sim 15 (32%) | |
| DSVE (mm) | | | 0,925 [§] |
| Visita 0 | 30 ± 7 | 32 ± 4 | 0,022* |
| Visita 1 | 29 ± 3 | 32 ± 8 | 0,022* |
| Visita 2 | 31 ± 6 | 32 ± 6 | 0,022* |
| Visita 3 | 31 ± 5 | 34 ± 7 | 0,022* |
| DDVE (mm) | | | |
| Visita 0 | 42 ± 6 | 46 ± 8 | 0,049* |
| Visita 1 | 45 ± 4 | 46 ± 6 | 0,049* |
| Visita 2 | 45 ± 7 | 44 ± 5 | 0,049* |
| Visita 3 | 45 ± 7 | 48 ± 9 | 0,049* |
| VolSVE (mL) | | | 0,134 [§] |
| Visita 0 | 17 ± 5 | 18 ± 6 | <0,001* |
| Visita 1 | 17 ± 4 | 22 ± 6 | <0,001* |
| Visita 2 | 19 ± 6 [#] | 24 ± 10 [#] | <0,001* |
| Visita 3 | 18 ± 5 [#] | 23 ± 10 [#] | <0,001* |
| VolDVE (mL) | | | 0,600 [§] |
| Visita 0 | 46 ± 11 | 49 ± 12 | 0,017* |
| Visita 1 | 45 ± 9 | 53 ± 11 | 0,017* |
| Visita 2 | 48 ± 12 | 54 ± 16 | 0,017* |
| Visita 3 | 48 ± 11 | 49 ± 17 | 0,017* |
| FEVE** (%) | | | 0,007 [§] |
| Visita 0 | 62 ± 5 | 64 ± 7 | 0,536* |
| Visita 1 | 62 ± 4 | 60 ± 7 | 0,124* |
| Visita 2 | 62 ± 3 | 57 ± 8 [#] | 0,015* |
| Visita 3 | 64 ± 4 | 57 ± 7 [#] | <0,001* |
| SLG (%) | | | 0,018 [§] |
| Visita 0 | -20 ± 2 | -20 ± 3 | 0,620* |
| Visita 1 | -20 ± 2 | -18 ± 2 [#] | 0,015* |
| Visita 2 | -19 ± 2 | -16 ± 3 [#] | 0,001* |
| Visita 3 | -19 ± 3 | -17 ± 3 [#] | 0,011* |
| FAC (%) | | | 0,625 [§] |
| Visita 0 | 46 ± 5 | 44 ± 5 | 0,027* |
| Visita 1 | 44 ± 6 [#] | 38 ± 13 [#] | 0,027* |
| Visita 2 | 44 ± 6 | 41 ± 9 | 0,027* |
| Visita 3 | 46 ± 7 | 45 ± 6 | 0,027* |
| TAPSE (mm) | | | 0,986 [§] |
| Visita 0 | 21 ± 4 | 21 ± 3 | 0,686* |
| Visita 1 | 19 ± 2 [#] | 19 ± 2 [#] | 0,686* |
| Visita 2 | 19 ± 3 [#] | 19 ± 2 [#] | 0,686* |
| Visita 3 | 21 ± 2 | 21 ± 2 | 0,686* |
| VD basal (mm) | | | 0,821 [§] |
| Visita 0 | 31 ± 5 | 32 ± 5 | 0,607* |
| Visita 1 | 32 ± 5 | 33 ± 4 | 0,607* |
| Visita 2 | 32 ± 8 | 31 ± 4 | 0,607* |
| Visita 3 | 30 ± 7 | 31 ± 6 | 0,607* |

#p<0,005 - Comparação com a Visita 0 (Modelo linear de efeitos mistos); [§]Interação cardiotoxicidade e visita; *Comparação cardiotoxicidade; **método de Simpson.

Vol AE: volume do átrio esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico ventrículo esquerdo, DDVE, diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Vol DVE: volume diastólico VE; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. FAC: variação fracional da área; TAPSE, excursão sistólica do plano anular tricúspide; VD: ventrículo direito basal; SLG, *strain* longitudinal global.

Na Tabela 8, estão apresentados os dados comparativos dos parâmetros da RMC entre os grupos com e sem DCRTC. Assim como as análises do ecocardiograma, os valores da FEVE-RMC foram reduzidos em pacientes com DCRTC (visita 0: DCRTC 63% \pm 7 vs sem-DCRTC 62% \pm 6; visita 1: DCRTC 57% \pm 9 vs sem-DCRTC 60% \pm 7; visita 2: DCRTC 54% \pm 10 vs sem DCRTC 59% \pm 5; P=0,032). Na Tabela 9, estão os apresentados os dados da deformação miocárdica e os valores de mapa T1. Os pacientes com DCRTC apresentaram valores reduzidos de SLG-RMC, SCG-RMG e SRG-RMC em todas as visitas. Não foram observadas alterações nos valores de T1 nativo, T1 pós-contraste e VEC nesta coorte de pacientes.

Tabela 8 - Parâmetros convencionais da ressonância magnética cardíaca comparando os grupos com e sem cardiotoxicidade

| Variável | Cardiotoxicidade | | P |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| | Não 32 (68%) | Sim 15 (32%) | |
| VolAei (mL) | | | 0,583 [§] |
| Visita 0 | 30 ± 11 | 34 ± 15 | 0,517* |
| Visita 1 | 34 ± 10 | 33 ± 11 | 0,517* |
| Visita 2 | 35 ± 11 | 36 ± 13 | 0,517* |
| DDVE (mm) | | | 0,919 [§] |
| Visita 0 | 50 ± 5 | 51 ± 7 | 0,395* |
| Visita 1 | 50 ± 6 | 51 ± 6 | 0,395* |
| Visita 2 | 51 ± 5 | 52 ± 7 | 0,395* |
| DSVE (mm) | | | 0,849 [§] |
| Visita 0 | 32 ± 4 | 33 ± 7 | 0,061* |
| Visita 1 | 33 ± 5 | 35 ± 5 | 0,061* |
| Visita 2 | 34 ± 4 | 36 ± 7 | 0,061* |
| VolDVEi (mL/m ²) | | | 0,914 [§] |
| Visita 0 | 74 ± 13 | 75 ± 21 | 0,456* |
| Visita 1 | 74 ± 14 | 77 ± 16 | 0,456* |
| Visita 2 | 78 ± 11 | 80 ± 22 | 0,456* |
| VolSVEi (mL/m ²) | | | |
| Visita 0 | 29 ± 8 | 29 ± 12 | 0,098* |
| Visita 1 | 29 ± 10 | 34 ± 12 | 0,098* |
| Visita 2 | 34 ± 8 [#] | 39 ± 17 [#] | 0,098* |
| Massa VE (g) | | | 0,886 [§] |
| Visita 0 | 76 ± 26 | 87 ± 25 | 0,003* |
| Visita 1 | 67 ± 21 | 83 ± 20 | 0,003* |
| Visita 2 | 69 ± 25 | 81 ± 20 | 0,003* |
| Massa VEi (g/m ²) | | | 0,786 [§] |
| Visita 0 | 44 ± 11 | 47 ± 12 | 0,024* |
| Visita 1 | 39 ± 8 | 45 ± 10 | 0,024* |
| Visita 2 | 40 ± 9 | 43 ± 11 | 0,024* |
| FEVE-RMC (%) | | | 0,072 [§] |
| Visita 0 | 62 ± 6 | 63 ± 7 | 0,032* |
| Visita 1 | 60 ± 7 [#] | 57 ± 9 [#] | 0,032* |
| Visita 2 | 59 ± 5 [#] | 54 ± 10 [#] | 0,032* |
| VolDVDi (mL/m ²) | | | 0,719 [§] |
| Visita 0 | 72 ± 13 | 72 ± 18 | 0,818* |
| Visita 1 | 71 ± 16 | 74 ± 15 | 0,818* |
| Visita 2 | 74 ± 12 | 73 ± 17 | 0,818* |
| VolSVDi (mL/m ²) | | | 0,948 [§] |
| Visita 0 | 36 ± 9 | 36 ± 13 | 0,828* |
| Visita 1 | 36 ± 11 | 35 ± 10 | 0,828* |
| Visita 2 | 35 ± 11 | 35 ± 10 | 0,828* |
| FEVD (%) | | | 0,379 [§] |
| Visita 0 | 54 ± 9 | 55 ± 7 | 0,499* |
| Visita 1 | 49 ± 7 | 53 ± 6 | 0,499* |
| Visita 2 | 53 ± 10 | 52 ± 7 | 0,499* |

#p<0,05 - Comparação com a Visita 0 (Modelo linear de efeitos mistos); §Interação cardiotoxicidade e visita; *Comparação cardiotoxicidade.

VolAei, volume átrio esquerdo indexado; DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VolDVEi, volume diastólico ventrículo esquerdo indexado; Vol SVEi, volume sistólico ventrículo esquerdo indexado; FEVE-RMC, fração de ejeção ventrículo esquerdo da ressonância; Vol DVDi, volume diastólico ventrículo direito indexado; Vol SVDi, volume sistólico do ventrículo direito indexado; FEVD, fração de ejeção do ventrículo direito.

Tabela 9 - Avaliação do mapa T1 e medidas de deformação miocárdica pela ressonância magnética cardíaca comparando os grupos com e sem cardiotoxicidade

| Variável | Cardiotoxicidade | | P |
|-----------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| | Não 32 (68%) | Sim 15 (32%) | |
| Hematócrito (%) | | | 0,757 [§] |
| Visita 0 | 36 ± 4 | 37 ± 6 | 0,846* |
| Visita 1 | 34 ± 4 [#] | 34 ± 5 [#] | 0,846* |
| Visita 2 | 34 ± 5 [#] | 34 ± 5 [#] | 0,846* |
| T1 Nativo (ms) | | | 0,018 [§] |
| Visita 0 | 1386 ± 200 | 1373 ± 267 | 0,075* |
| Visita 1 | 1421 ± 72 | 1411 ± 214 | 0,141* |
| Visita 2 | 1440 ± 133 | 1447 ± 68 | 0,525* |
| T1 pós-contraste (ms) | | | 0,556 [§] |
| Visita 0 | 756 ± 147 | 801 ± 149 | 0,423* |
| Visita 1 | 735 ± 120 | 765 ± 108 | 0,423* |
| Visita 2 | 703 ± 123 [#] | 686 ± 125 [#] | 0,423* |
| VEC (%) | | | 0,34 [§] |
| Visita 0 | 24 ± 6 | 25 ± 6 | 0,978* |
| Visita 1 | 25 ± 5 | 25 ± 4 | 0,978* |
| Visita 2 | 25 ± 5 | 26 ± 6 | 0,978* |
| SLG-RMC (%) | | | 0,81 [§] |
| Visita 0 | -17 ± 3 | -15 ± 2 | 0,001* |
| Visita 1 | -15 ± 2 [#] | -14 ± 2 [#] | 0,001* |
| Visita 2 | -14 ± 3 [#] | -13 ± 3 [#] | 0,001* |
| SRG-RMC (%) | | | 0,67 [§] |
| Visita 0 | 33 ± 8 | 27 ± 8 | <0,001* |
| Visita 1 | 26 ± 5 | 22 ± 8 | <0,001* |
| Visita 2 | 25 ± 5 | 21 ± 6 | <0,001* |
| SCG-RMC (%) | | | 0,99 [§] |
| Visita 0 | -17 ± 2 | -15 ± 3 | <0,001* |
| Visita 1 | -15 ± 2 [#] | -14 ± 3 [#] | <0,001* |
| Visita 2 | -15 ± 2 [#] | -14 ± 3 [#] | <0,001* |

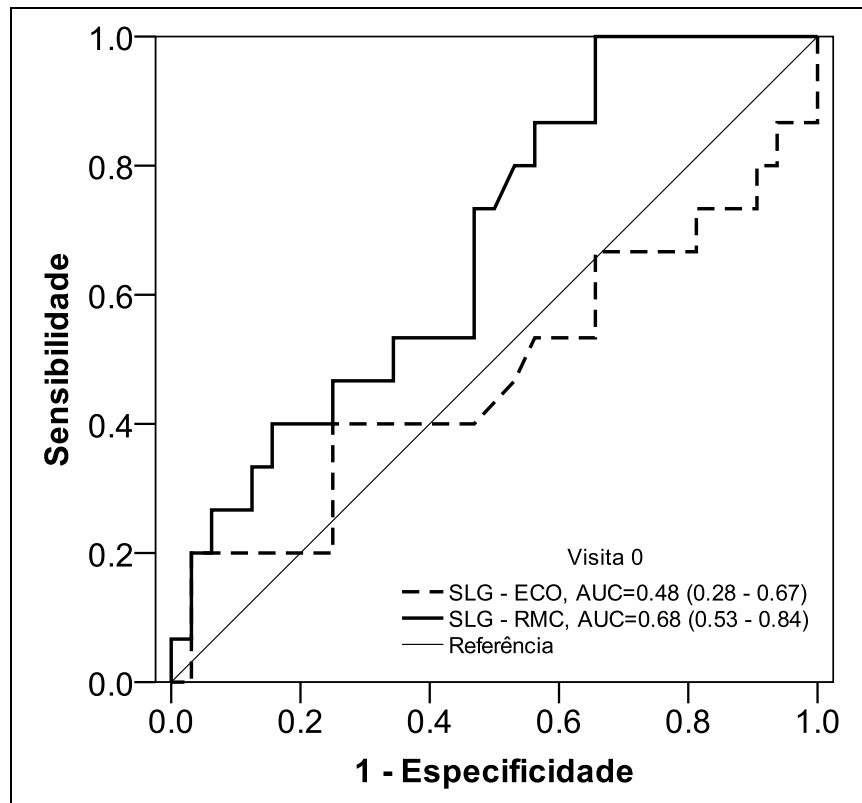
#p<0,05 - Comparação com a Visita 0 (Modelo linear de efeitos mistos); §Interação cardiotoxicidade e visita; *Comparação cardiotoxicidade

SLG-RMC: *strain* longitudinal global pela ressonância; SRG-RMC: *strain* radial global pela ressonância; SCG-RMC, *strain* circunferencial global pela ressonância; VEC, volume extracelular.

Utilizou-se a curva ROC para analisar os valores do *strain* miocárdico na detecção do DCRTC. Na visita 0, a *area under the curve* (AUC) para detecção de DCRTC por SLG-Eco foi de 0,48 (0,28-0,67; P = 0,79) e por SLG-RMC foi de 0,68 (0,53 - 0,84; P = 0,048) (Gráfico 4). Nota-se que na visita basal apenas o valor de SLG-RMC mostrou-se estatisticamente significativo. O valor de corte para detecção de DCRTC foi de -15,8%.

Na visita 1 (Gráfico 5), os valores de AUC foram semelhantes entre o SLG-Eco (0,76 [0,61 - 0,91]; P = 0,004) e o SLG-RMC (0,77 [0,63 - 0,91]; P = 0,003). Na visita 2, a AUC para detecção de cardiotoxicidade por SLG-Eco foi 0,74 (0,59 - 0,88); P=0,009) e por SLG-CMR foi 0,72 (0,56 - 0,87; P=0,019), similares pelos dois métodos (Gráfico 6).

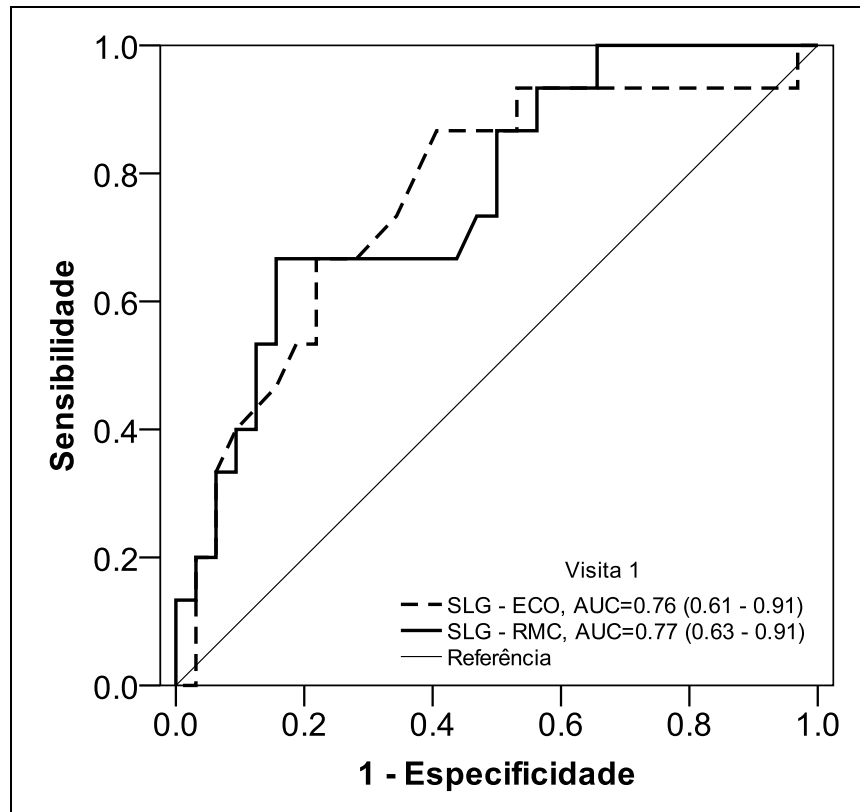
Gráfico 4 - Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o strain longitudinal global pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca na visita 0



| | Visita 0 | | |
|---------------|--------------------|-------|----------------|
| | AUC (IC 95%) | p | Valor de corte |
| SLG - Eco (%) | 0,48 (0,28 - 0,67) | 0,79 | - |
| SLG - RMC (%) | 0,68 (0,53 - 0,84) | 0,048 | -15.8 |

AUC, area under curve; SLG-Eco, strain longitudinal global - ecocardiograma; SLG-RMC, strain longitudinal global - ressonância

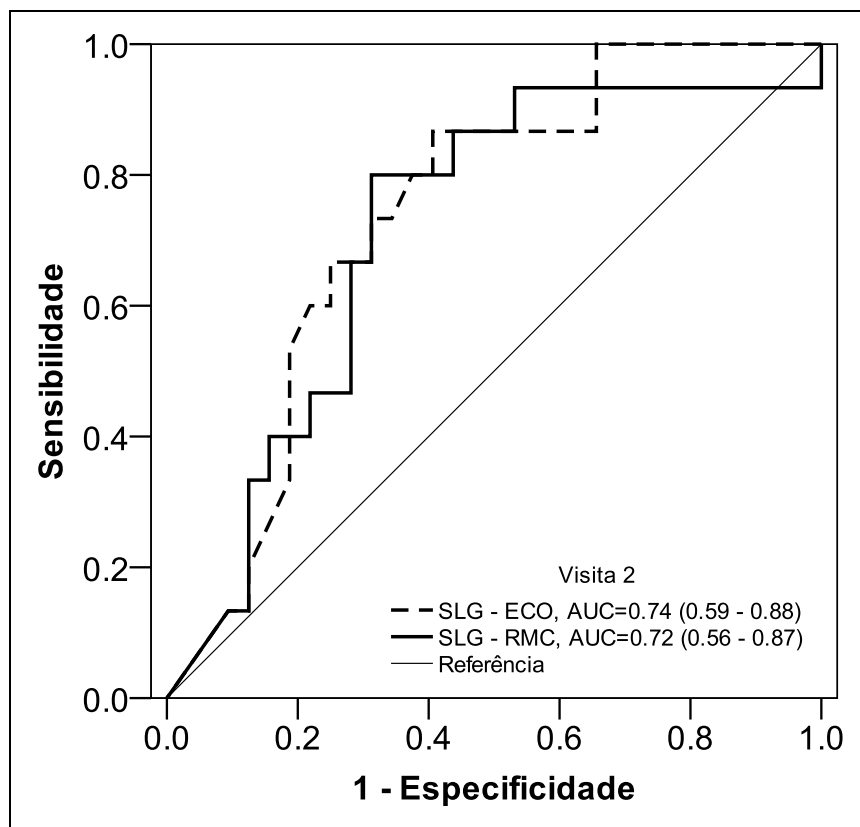
Gráfico 5 - Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o *strain* longitudinal global pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca na visita 1



| | Visita 1 | | Valor de corte |
|---------------|--------------------|-------|----------------|
| | AUC (IC 95%) | p | |
| SLG - Eco (%) | 0,76 (0,61 - 0,91) | 0,004 | -19,2 |
| SLG - RMC (%) | 0,77 (0,63 - 0,91) | 0,003 | -15,5 |

AUC, *area under curve*; SLG-Eco, *strain* longitudinal global - ecocardiograma; SLG-RMC, *strain* longitudinal global - ressonância

Gráfico 6 - Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o *strain* longitudinal global pelo ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca na visita 2



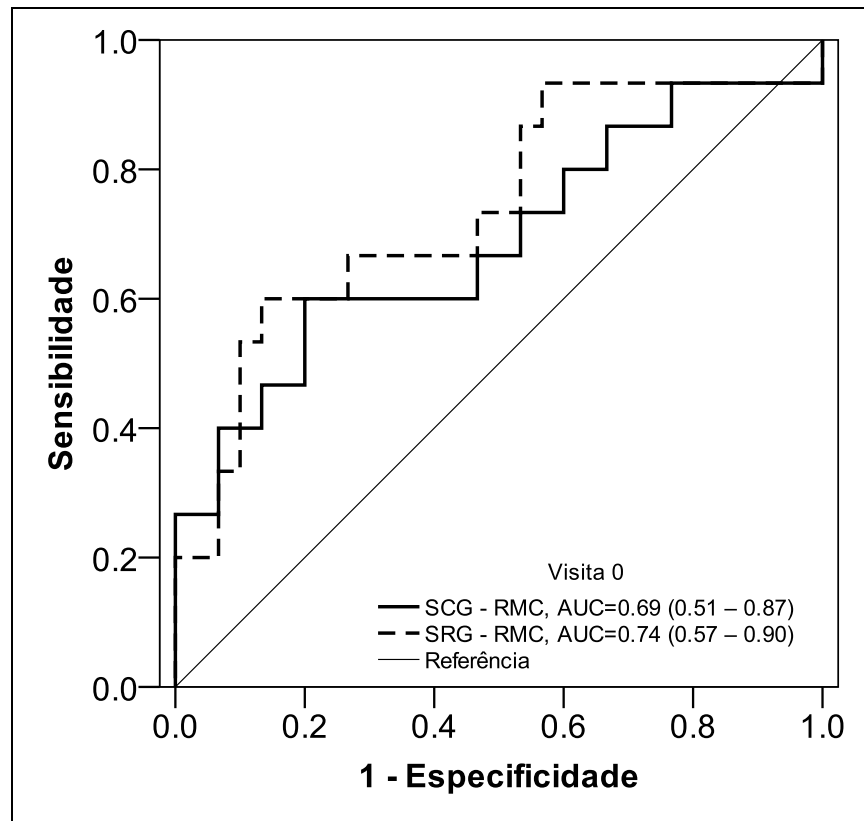
| | Visita 2 AUC (IC 95%) | p | Valor de corte |
|---------------|--------------------------|-------|----------------|
| SLG - Eco (%) | 0,74 (0,59 - 0,88) | 0,009 | -17,8 |
| SLG - RMC (%) | 0,72 (0,56 - 0,87) | 0,019 | -13,5 |

AUC, area under the curve; SLG-Eco, *strain* longitudinal global - ecocardiograma; SLG-RMC, *strain* longitudinal global - ressonância

Avaliou-se também por meio da curva ROC, a AUC para detecção de DCRTC para o SRG-CMR e o SCG-CMR. Notou-se que na visita 0, a AUC para o SRG-RMC foi 0,74(0,57-0,90), P =0,010 e para o GCS-CMR foi de 0,69 (0,51 - 0,87); P= 0,043 (Gráfico 7). Ambos os valores apresentam significância estatística e os respectivos valores de corte são -26,2% e 16,0%. Na visita 1 (Gráfico 8), os valores da AUC do SRG-RMC (0,65 [0,44 - 0,85]; p 0,12) e do SCG-RMC (0,65 [0,45 - 0,86]; P 0,10) não apresentaram

significância estatística. Na visita 2 (Gráfico 9), os valores da área sob a curva do SRG-RMC (0,71 [0,54 - 0,88]; p 0,028) e do SCG-RMC (0,68 [0,50 - 0,86]; P 0,058) mostram-se significantes na detecção de cardiotoxicidade. Os valores de corte foram 22,5% para o SRG-RMC e - 14,4% para o SCG-RMC.

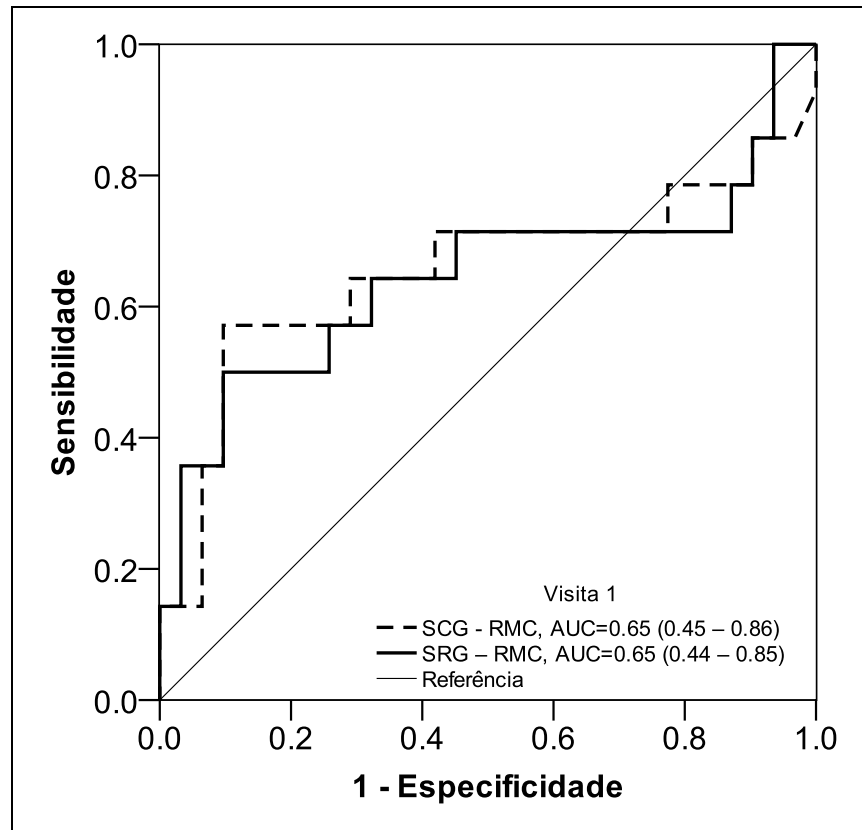
Gráfico 7 - Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o *strain* radial global e *strain* circunferencial global pela ressonância magnética cardíaca na visita 0



| | Visita 0 | | Valor de corte |
|---------------|--------------------|-------|----------------|
| | AUC (IC 95%) | p | |
| SRG - RMC (%) | 0,74 (0,57 - 0,90) | 0,010 | 26,2 |
| SCG - RMC (%) | 0,69 (0,51 - 0,87) | 0,043 | -16,0 |

AUC, *area under the curve*; SRG-RMC, *strain* radial global RMC, SCG - RMC, *strain* circunferencial global - ressonância

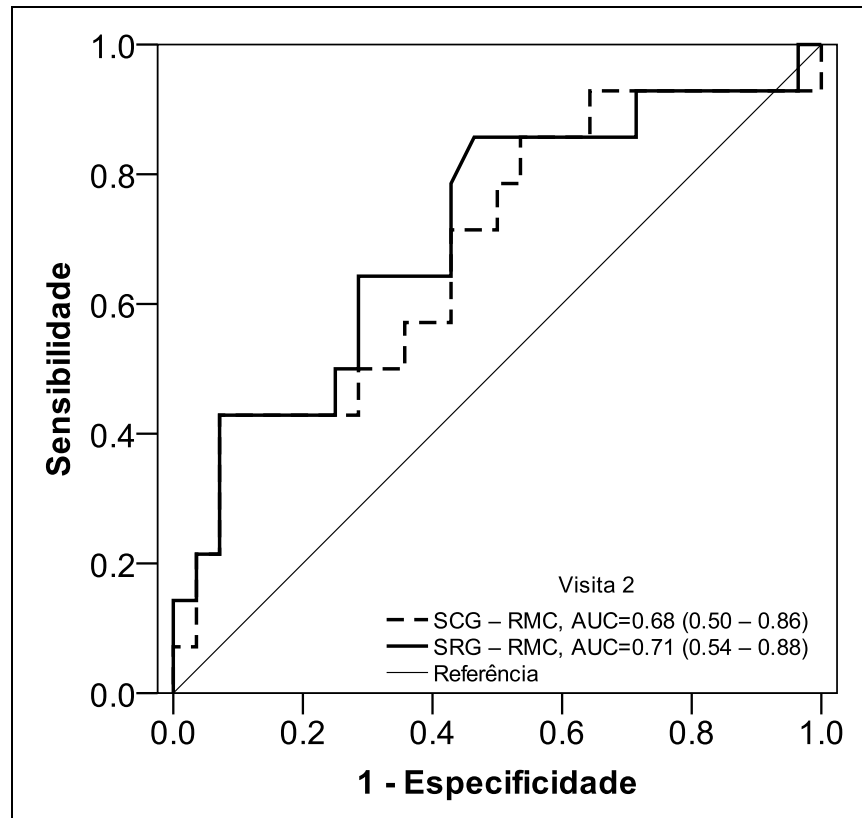
Gráfico 8 - Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o *strain* radial global e *strain* circunferencial global pela ressonância magnética cardíaca na visita 1



| | Visita 1 | | Valor de corte |
|---------------|--------------------|------|----------------|
| | AUC (IC 95%) | p | |
| SRG - RMC (%) | 0,65 (0,44 - 0,85) | 0,12 | - |
| SCG - RMC (%) | 0,65 (0,45 - 0,86) | 0,10 | - |

AUC, area under the curve; SRG-RMC, *strain* radial global RMC, SCG - RMC, *strain* circunferencial global - ressonância

Gráfico 9 - Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para detecção de cardiotoxicidade utilizando-se o strain radial global e *strain* circunferencial global pela ressonância magnética cardíaca na visita 2



| | Visita 2 | | Valor de corte |
|---------------|--------------------|-------|----------------|
| | AUC (IC 95%) | p | |
| SRG - RMC (%) | 0,71 (0,54 - 0,88) | 0,028 | 22,5 |
| SCG - RMC (%) | 0,68 (0,50 - 0,86) | 0,058 | -14,4 |

AUC, area under the curve; SRG-RMC, *strain* radial global RMC; SCG - RMC, *strain* circunferencial global - ressonância

4.6 Análise Multivariada

Para avaliação de preditores de cardiotoxicidade, foi realizada análise regressão logística multivariada, na qual foram incluídas as variáveis cujo $P < 0,10$ na visita basal. Nesta análise, observou-se que o SLG-RMC na visita 0 foi o único preditor de cardiotoxicidade (OR=1,37; IC 95% 1,03 - 1,83; $P=0,027$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Regressão logística multivariada de preditores de cardiotoxicidade

| Variável | Parâmetro | Erro Padrão | OR (IC 95%) | P | Bootstrap (1000 amostras) | |
|-----------|-----------|-------------|------------------|-------|---------------------------|-------|
| | | | | | Parâmetro (IC 95%) | P |
| SLG-RMC | 0,32 | 0,15 | 1,37 (1,03-1,83) | 0,032 | 0,32 (0,10-0,65) | 0,004 |
| Constante | 4,25 | 2,30 | | | 4,25 (0,68-9,16) | |

SLG-RMC, *strain* longitudinal global pela ressonância; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança

4.7 Comparação Entre Pacientes com Linfomas e Controles Saudáveis

Foram avaliados os dados de 10 controles saudáveis, sem câncer e sem doença cardiovascular conhecida para auxiliar comparação dos valores do T1 nativo. Estes pacientes foram submetidos a RMC sem o uso de gadolínio não sendo possível o cálculo do VEC. Na análise comparativa com o grupo de pacientes com linfoma no início do estudo (valores basais), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no que se refere as características clínicas (Tabela 11) e dos parâmetros da RMC (Tabela 12). Os valores de T1 nativo foram de $1382\text{ms} \pm 221$ no grupo de pacientes com linfoma e de $1374\text{ms} \pm 61$ no grupo controle ($P=0,916$).

Tabela 11 - Análise comparativa das características clínicas dos pacientes com linfoma versus controles saudáveis

| Variável | Linfoma | Controle | P |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| | 47 | 10 | |
| Idade (anos), mediana (IIQ) | 44 (28 - 62) | 29 (29 - 38) | 0,128 ^a |
| Sexo (masculino) | 22 (46,8%) | 4 (40%) | 0,741 ^d |
| Etnia | | | 0,517 ^c |
| Branco | 24 (51,1%) | 6 (60%) | |
| Negro | 4 (8,5%) | 2 (20%) | |
| Pardo | 18 (38,3%) | 2 (20%) | |
| Asiático | 1 (2,1%) | 0 (0%) | |
| HAS | 9 (19,1%) | 0 (0%) | 0,336 ^d |
| Diabetes <i>melitus</i> | 5 (10,6%) | 0 (0%) | 0,574 ^d |
| Dislipidemia | 5 (10,6%) | 0 (0%) | 0,580 ^d |
| Tabagismo | | | 0,117 ^c |
| Nunca | 37 (78,7%) | 10 (100%) | |
| Ex-tabagista | 6 (12,8%) | 0 (0%) | |
| Tabagista atual | 4 (8,5%) | 0 (0%) | |
| Medicamentos em uso | | | |
| IECA | 2 (4,3%) | 0 (0%) | 1,000 ^d |
| BRA | 4 (8,5%) | 0 (0%) | 1,000 ^d |
| Beta Bloqueador | 3 (6,4%) | 0 (0%) | 1,000 ^d |
| BCC | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Ivabradina | 0 (0%) | 0 (0%) | - |

*Doxorrubicina. a: Teste de Mann-Whitney; c: Teste da razão de verossimilhança; d: Teste exato de Fisher.

IIQ: Intervalo interquartilico; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina 2; DAC: Doença arterial coronariana; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LNH: Linfoma não Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin.

Tabela 12 - Análise comparativa dos parâmetros da ressonância magnética cardíaca dos pacientes com linfoma com controles saudáveis

| Variável | Linfoma | Controle | P |
|-------------------------------|------------|-----------|--------|
| | 47 | 10 | |
| VolAei (mL) | 31 ± 13 | 38 ± 7 | 0,131@ |
| DDFVE (mm) | 51 ± 6 | 54 ± 5 | 0,095@ |
| DSVE (mm) | 32 ± 5 | 35 ± 6 | 0,144@ |
| Vol DVEi (mL/m ²) | 74 ± 16 | 82 ± 13 | 0,156@ |
| Vol SVEi (mL/m ²) | 29 ± 9 | 32 ± 9 | 0,421@ |
| Massa VE (g) | 79 ± 26 | 74 ± 31 | 0,629@ |
| FEVE-RMC (%) | 62 ± 6 | 61 ± 6 | 0,740@ |
| Vol DVDi (mL/m ²) | 72 ± 15 | 87 ± 17 | 0,010@ |
| Vol SVDi (mL/m ²) | 36 ± 11 | 46 ± 15 | 0,020@ |
| FEVD (%) | 54 ± 8 | 50 ± 9 | 0,241@ |
| T1 nativo (ms) | 1382 ± 221 | 1374 ± 61 | 0,916@ |

@Teste t-Student.

VolAei, volume átrio esquerdo indexado, DDFVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSFVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VolDVEi, volume diastólico ventrículo esquerdo indexado; Vol SVEi, volume sistólico ventrículo esquerdo indexado; FEVE-RMC, fração de ejeção ventrículo esquerdo da ressonância; Vol DVDi, volume diastólico ventrículo direito indexado; VolSVDi, volume sistólico do ventrículo direito indexado; FEVD, fração de ejeção do ventrículo direito.

6 DISCUSSÃO

Em pacientes com linfoma tratados com antraclicinas, o *strain* longitudinal global reduzido por ressonância magnética cardíaca antes do início terapia foi capaz de prever a ocorrência de cardiotoxicidade. O valor SLG-RMC inferior a -16% é um parâmetro com alta habilidade para prever cardiotoxicidade um ano após o início da terapia do câncer.

A disfunção ventricular esquerda é efeito colateral grave em pacientes com linfoma tratados com antraclicinas¹¹⁴. Neste estudo, a incidência de cardiotoxicidade foi de 32% no primeiro ano de tratamento quimioterapia. Estudos anteriores com pacientes portadores linfomas tratados com antraciclina em altas doses já apresentavam incidência variando de 15 a 40%¹¹⁴.

No presente estudo, os pacientes com cardiotoxicidade apresentaram níveis elevados de troponina durante o tratamento. Estes achados estão de acordo com estudos anteriores que mostram que o aumento de troponina tem relação com a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e eventos cardíacos maiores^{41,50}. A dosagem de troponina foi realizada na avaliação de rotina de pesquisa toxicidade hematológica dos pacientes no período de nadir de quimioterapia. Isso sugere que estes achados podem ser reprodutíveis na prática clínica.

Ferraro *et al.*⁵⁴ observaram que os níveis de NT-proBNP eram preditores de cardiotoxicidade nos pacientes com linfoma em uso de antraclicinas. Neste

estudo a coorte de pacientes, os níveis de NT-proBNP não se elevaram após o tratamento com antraciclinas, nem tão pouco se observa correlação entre níveis de NT-proBNP com a ocorrência de cardiotoxicidade. Outros estudos também não observaram a associação dos níveis de NT-proBNP com cardiotoxicidade^{93,94}. Ainda não há definição clara do papel da dosagem dos níveis do NT-proBNP na pesquisa de cardiotoxicidade.

O rastreio de cardiotoxicidade nos pacientes com câncer é rotineiramente feito por meio do uso do ecocardiograma transtorácico durante o tratamento quimioterápico. Thavendinarathan *et al.*⁷, em uma revisão sistemática com 21 estudos com 1504 pacientes avaliados, demonstraram que reduções percentuais de 15% no SLG-Eco quando comparados aos valores basais são relacionados a queda da fração do ventrículo esquerdo após tratamento quimioterápico. Entretanto, ainda não foi possível comprovar que uma intervenção a partir de alterações no SLG-Eco seja eficaz na prevenção de complicações⁷⁰.

A limitação da avaliação ecocardiográfica nos pacientes com linfoma pode ocorrer devido a presença de grandes massas intratorácicas e volumosos derrames cavitários que são frequentes nesses pacientes. Adicionalmente, a medida dos volumes ventriculares esquerdos e massa pela RMC é altamente precisa e demonstrou ser mais reprodutível (o coeficiente de variação da FEVE em indivíduos normais é de 2,4%) do que a avaliação dos volumes e função pelo ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma (coeficiente de variação da FEVE em indivíduos normais até 8,6%), que sugere que essas medições são de alguma forma operador

dependente^{72,115}. Armstrong *et al.*⁷⁸ observaram que 11% dos pacientes tinham FEVE menor que 50% pela RMC e pela ecocardiografia bidimensional, estes pacientes tinham valores maiores que 50%. Estes achados sugerem que a RMC possa ter papel complementar e alternativa à ecocardiografia na pesquisa de cardiotoxicidade. No presente estudo, pode-se observar que a FEVE pela ressonância apresentou uma queda mais acentuada e precoce (já na visita 1) quando comparado a FEVE pelo ecocardiograma, sugerindo que este método possa detectar de modo mais sensível alterações na função cardíaca.

A disfunção ventricular secundária à toxicidade por antraciclinas ocorre por diversos mecanismos que envolvem lesão celular direta do cardiomiócitos, ativação de estresse oxidativo, disfunção endotelial, dano na matriz extracelular, dentre outros⁷⁶. Isto resulta em alterações ecocardiográficas refletidas por alterações no volume diastólico final e/ou aumento do volume sistólico final do ventrículo esquerdo, que potencialmente resultam em a redução na FEVE, redução do SLG e/ou presença de disfunção diastólica^{76,116}. No presente estudo, observou-se que os achados ocorrem ao longo do tempo predominantemente, secundárias a elevação do volume sistólico.

A pesquisa de fibrose miocárdica por meio da técnica de realce tardio mostrou-se negativa nesta coorte de paciente com seguimento precoce. Estudos anteriores já sugeriram que não se observa presença de realce tardio miocárdico nesses pacientes⁹⁴. Melendez *et al.*¹¹⁷. demonstraram que tanto o T1 nativo quanto o VEC estão aumentados de modo significativo 3 meses após o tratamento com antraciclinas. Em contrapartida, Muehlberg *et al.*¹¹. avaliaram

o mapa T1 em pacientes com sarcoma tratados com dose altas de antraciclina e observaram que houve redução dos valores de T1 nativo 48h após a administração da primeira dose de antraciclinas, sem alterações no VEC. Os valores após a quimioterapia de T1 nativo e VEC foram similares entre os grupos, não sendo observada elevações significativas. No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas nos valores de T1 e VEC durante o seguimento avaliado após exposição às antraciclinas.

O T1 nativo está relacionado a presença de edema ou inflamação miocárdico enquanto o VEC já evidencia a presença de fibrose difusa. A aplicabilidade desta metodologia no contexto do paciente com câncer ainda não foi completamente estabelecida. A variabilidade temporal do mapa T1 e dos valores de VEC em controles normais foi comparável ao observado em pacientes recebendo terapia oncológica, o que representa um desafio para aplicação clínica de rotina¹¹⁸.

Com relação a medida do grau de deformação miocárdica, Ong *et al.*⁹³, avaliaram 41 pacientes em tratamento com trastuzumabe, das quais 56% receberam antraciclinas previamente, e demonstraram a redução aos 6 e 12 meses após a terapia oncológica do SLG-RMC e do SCG-RMC, acompanhados da queda de FEVE-RMC. O presente estudo de modo interessante observou que os pacientes com DCRTCD já apresentavam valores reduzidos dos parâmetros de deformação miocárdica desde o início do seguimento. Adicionalmente, os valores foram progressivamente se deteriorando ao longo do tempo.

O mecanismo exato que justifica esses achados com evolução desfavorável ainda não é totalmente compreendido, mas pode estar

relacionado à fisiopatologia do câncer e a interação com o sistema cardiovascular. Um estudo anterior mostrou que as citocinas inflamatórias associadas ao câncer antes do tratamento podem aumentar o edema intracelular no músculo esquelético e cardíaco, causando lesão miocárdica incipiente¹¹⁹. Outros autores mostraram que pacientes com câncer antes do tratamento quimioterápico podem apresentar alterações na composição miocelular, tecido intersticial e/ou alterações na oxigenação ou perfusão miocárdica. Estas alterações presentes nos pacientes câncer recém-diagnosticados podem estar relacionadas à presença de comorbidades, processos relacionados ao câncer ou uma mistura de ambos^{10,80}. Soma-se a isso o fato de neoplasias hematológicas estarem relacionadas à presença de mutações genéticas que predispõe a ocorrência de doenças cardiovasculares e agravam o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca^{16,17}. A interseção entre o câncer e a doença cardiovascular é complexa e ainda não compreendida em sua totalidade.

O comprometimento cardíaco persiste em pacientes sobreviventes de neoplasia mesmo com fração de ejeção preservada. Um estudo recente com quarenta e cinco sobreviventes de câncer com fração de ejeção normal do VE após exposição ao tratamento com antraciclina observou que o SLG de rastreamento de características derivado de RMC foi significativamente prejudicado em sobreviventes de câncer (2D-SLG $-18,3\% \pm 2,6$ vs $-20,0\% \pm 2,0$; $P < 0,001$ e 3D-SLG $-14,5\% \pm 2,3$ vs $-16,4\% \pm 2,6$; $P < 0,001$)¹²⁰. Esses achados reforçam a necessidade de dados de imagem de contratilidade mais sensíveis e precisos, além da fração de ejeção do VE por meio da ecocardiografia tradicional em pacientes com câncer.

O presente estudo apresenta algumas limitações foi realizado em um único centro com uma amostra relativamente pequena. Entretanto, o número de pacientes avaliados é semelhante a maioria dos estudos prospectivos que avaliaram a ressonância magnética cardíaca na pesquisa de cardiotoxicidade. Não foram avaliados os outros parâmetros de deformação miocárdica pelo ecocardiograma transtorácico, como o *strain* circunferencial e o *strain* radial. Estudos anteriores já mostraram que esses parâmetros avaliados por esta metodologia apresentam papel limitado na detecção de cardiotoxicidade, sendo pouco utilizados na prática clínica. O tempo de seguimento avaliado com a ressonância magnética cardíaca foi pequeno, entretanto o propósito deste estudo era a identificação precoce de cardiotoxicidade.

Nos últimos anos, diretrizes têm proposto o uso seriado de troponina e SLG-Eco durante a quimioterapia cardiotoxica. No entanto, não há evidências de benefícios dessa recomendação e faltam estudos de custo-efetividade. Os dados do presente estudo dados trazem para o campo uma abordagem diferente a ser considerada no manejo de pacientes com câncer submetidos a terapias com risco de cardiotoxicidade. A RMC na avaliação inicial do paciente contribui para identificação do risco de cardiotoxicidade em pacientes tratados com antraciclina e permitir introdução de novas diretrizes de cuidados neste grupo de alto risco. Futuros estudos devem focar na capacidade da RMC em predizer eventos cardiovasculares e prognóstico a longo prazo.

7 CONCLUSÕES

Com os dados apresentados é possível concluir que:

a) A ressonância magnética cardíaca com avaliação de deformação miocárdica capaz de prever cardiotoxicidade no paciente com linfoma em uso de antraciclina.

b) O SLG-RMC antes do tratamento quimioterápico é um preditor independente de cardiotoxicidade em pacientes com linfoma tratados com antraciclina.

c) O mapa T1 não foi capaz de diferenciar pacientes que evoluíram ou não com cardiotoxicidade.

d) A acurácia para detecção de cardiotoxicidade do SLG-RMC é superior à avaliação pelo SLG-Eco na visita inicial antes do início da quimioterapia. A acurácia é semelhante entre o SLG-RMC e SLG-Eco no meio e após o tratamento quimioterápico.

e) O SRG-RMC e o SCG-RMC antes do tratamento quimioterápico tem acurácia diagnóstica de aproximadamente 74% e 69% para a detecção de cardiotoxicidade.

f) Os níveis de troponina T ultrasensíveis elevam-se com a exposição a antraciclina e isto ocorre de modo mais acentuado no grupo de pacientes que desenvolvem cardiotoxicidade.

g) Os valores de NT-proBNP não sofrem alterações significativas durante o tratamento, mesmo nos pacientes com cardiotoxicidade.

h) O volume sistólico final do ventrículo esquerdo medido pelo ecocardiograma e RMC eleva-se durante o tratamento com antraciclina.

i) A fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma e RMC apresenta redução após o tratamento com a antraciclina.

j) Não se observaram alterações significativas nos parâmetros de avaliação do ventrículo direito.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da ressonância magnética cardíaca com strain como método de detecção de cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma submetidos à quimioterapia com antraciclina

Pesquisador: isabela bispo santos da silva costa

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 70796517.5.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.135.781

Apresentação do Projeto:

Sub-estudo piloto, prospectivo, observacional, para análise dos achados da ressonância magnética cardíaca com strain para detecção de cardiotoxicidade por antraciclina em pacientes portadores de linfoma. Serão estudados 40 pacientes portadores de linfoma submetidos a quimioterapia com antraciclina. Os pacientes serão submetidos a ressonância magnética cardíaca com strain, ecocardiograma com strain, eletrocardiograma e biomarcadores antes, na metade e no término da quimioterapia.

Nesta emenda, os autores solicitam a realização de ressonância magnética cardíaca em 10 voluntários normais (sem contraste), as quais não estavam previstos nos projetos originais.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a ressonância magnética cardíaca com strain realizada de forma sequencial como método de detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclina em pacientes portadores de linfoma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os investigadores não há risco para os pacientes e voluntários.

Benefícios:

Será testada uma tecnologia nova (software que avalia strain pela ressonância magnética cardíaca)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 3.135.781

que permitiria o diagnóstico precoce de cardiotoxicidade por antraciclina.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

sem comentários

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1200410_E1.pdf | 23/01/2019 15:04:11 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Termo.pdf | 23/01/2019 15:03:15 | isabela bispo santos da silva costa | Aceito |
| Outros | Questionario2.pdf | 14/08/2018 13:03:00 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Outros | Questionario1.pdf | 14/08/2018 13:02:26 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Outros | Emenda.pdf | 14/08/2018 12:44:39 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_atualizado.docx | 28/07/2017 10:51:49 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Outros | Anexo_II.pdf | 27/06/2017 13:29:42 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Outros | Aprovacao_ICESP.pdf | 14/06/2017 17:04:20 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto.pdf | 30/05/2017 11:57:05 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetoRMCcomstrain20042017.docx | 20/04/2017 15:27:04 | isabela bispo santos da silva costa | Aceito |
| Outros | cartaandrea.pdf | 19/04/2017 17:48:31 | isabela bispo santos da silva | Aceito |

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.135.781

| | | | | |
|--------|--------------------|------------------------|--|--------|
| Outros | cartaandrea.pdf | 19/04/2017 17:48:31 | costa | Aceito |
| Outros | Cartadrochitte.pdf | 19/04/2017 17:47:54 | isabela bispo santos da silva costa | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Fevereiro de 2019

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

| | |
|---|--------------------------------------|
| INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO Octavio Frias de Oliveira Secretaria de Estado da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo | 1 |
| TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | |
| DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL | |
| 1. NOME: | |
| DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | |
| DATA NASCIMENTO:/...../..... | |
| ENDEREÇO Nº APTO: | |
| BAIRRO: CIDADE | |
| CEP: TELEFONE: DDD (.....) | |
| 2. RESPONSÁVEL LEGAL | |
| NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) | |
| DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | |
| DATA NASCIMENTO:/...../..... | |
| ENDEREÇO: Nº APTO: | |
| BAIRRO: CIDADE: | |
| CEP: TELEFONE: DDD (.....) | |
| DADOS SOBRE A PESQUISA | |
| 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM MAPA T1 EM APARELHO 3T PARA DETECÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINAS EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA-ESTUDO PILOTO | |
| PESQUISADOR : César Higa Nomura/ Andréa Vinche Badra Pavani | |
| CARGO/FUNÇÃO: Médico-Diretor do Departamento de Radiologia –Coordenação técnica diagnóstico por Imagem InCor-HCFMUSP / Médica Radiologia torácica-Cardiovascular ICESP/ InRad | |
| INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 93848/ 91558 | |
| UNIDADE DO HCFMUSP: ICESP | |
| 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: | |
| RISCO MÍNIMO <input type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO <input type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MAIOR <input type="checkbox"/> |
| 4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses | |
| Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ | |
| Rubrica do pesquisador _____ | |

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

2

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, o objetivo deste estudo é descobrir o quanto antes se as medicações que o (a) Sr (a) está tomando estão fazendo mal para o seu coração.

2 – Serão realizados os exames de Ressonância Magnética cardíaca, coleta de sangue e ecocardiograma transtorácico. Esses procedimentos serão realizados aproveitando outras vindas de rotina ao hospital, ou seja não será necessário vir dias extras para o hospital para realizar esses exames.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Ressonância Magnética: o (a) Sr(a) deita em uma maca e é colocado dentro de um tubo, sendo necessário prender a respiração quando pedido e depois será injetado contraste paramagnético.

Ecocardiograma transtorácico: Sr (a) deita em uma maca e o médico passará um aparelho (ultrassonografia) na região do coração.

Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço;

4 – Poderá sentir desconforto se tiver claustrofobia (mal estar por ficar em lugar fechado); o contraste poderá dar reação muito raramente; dor nas punções para retirada de sangue e para injeção de contraste.

5 – Ainda não sabemos se o exame trará benefício, porém se detectada alteração durante o tratamento o (a) Sr.(a) se beneficiará, podendo ser trocada sua medicação quimioterápica por outra que não prejudique o seu coração.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar : até o momento não existem alternativas para descobrir tais alterações cardíacas precocemente.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. César Higa Nomura e Dra. Andrea Vinche Badra Pavani que pode ser encontrado no endereço Avenida Dr. Arnaldo 251, primeiro subsolo Telefone(s) 11 38932945 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

3

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.]

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA COM MAPA T1 EM APARELHO 3T PARA DETECÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINAS EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA-ESTUDO PILOTO"

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Andrea Vinche Badra Pavani ou pessoa (s) por ele delegada (s) Isabela Bispo Santos da Silva Costa a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

4

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

9 REFERÊNCIAS

1. Ewer MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):363-72.
2. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
3. Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, Fukushima JT, Almeida JP, Nakamura RE, Trielli TR, Bittar CS, Santos MH, Galdeano FG, Auler Júnior JO, Silvestrini AA, Alencar A, Mota AC, Gusmão CA, Almeida DR, Simões CM, Bocchi EA, Lima EM, Fernandes F, Silveira FS, Vilas-Boas F, Beck da Silva Neto L, Rohde LE, Montera MW, Barbosa M, Mano MS, Riechelmann RS, Arai RJ, Martins SM, Ferreira SM, Santos V. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96((2 supl.1)):1-52.

4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
5. Gai W, An J, Wang Z, Han X, Geng J, Liang Y, Guo Y. Research progress of biomarkers in early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1195-201.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 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*. 2016;37(36):2768-801.
7. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
8. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla CM. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(3):245-56.

9. O'Quinn R, Ferrari VA, Daly R, Hundley G, Baldassarre LA, Han Y, Barac A, Arnold A. Cardiac magnetic resonance in cardio-oncology: advantages, importance of expediency, and considerations to navigate pre-authorization. *JACC CardioOncol.* 2021;3(2):191-200.
10. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D'Agostino RB, Jr., Meléndez GC, Hamilton CA, Arai AE, Liu S, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA, Burke GL, Hundley WG. Anthracycline-associated T1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular comorbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8): e004325.
11. Muehlberg F, Funk S, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Blaszczyk E, Schulz A, Ghani S, Reichardt A, Reichardt P, Schulz-Menger J. Native myocardial T1 time can predict development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):620-9.
12. Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular disease and cancer: is there increasing overlap? *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):47.
13. Costa I, Bittar CS, Fonseca SMR, CMPD ES, Dos Santos Rehder MHH, Rizk SI, Cruz CBBV, Figueiredo CS, de A Andrade FT, Barberino LA, de S Costa FA, Machado LP, González TB, Almeida MPC, Fukushima JT, Kalil Filho R, Hajjar LA. Brazilian cardio-oncology: the 10-year experience of the Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):206.

14. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833-42.
15. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(3):173-86.
16. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberg D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-21.
17. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, Ortmann CA, Ecke A, Abou-El-Ardat K, Schmid T, Brüne B, Wagner S, Serve H, Hoffmann J, Seeger F, Dimmeler S, Zeiher AM, Rieger MA. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol*. 2019;4(1):25-33.
18. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse cardio-oncology: cancer development in patients with cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013754.

19. Cuomo A, Rodolico A, Galdieri A, Russo M, Campi G, Franco R, Bruno D, Aran L, Carannante A, Attanasio U, Tocchetti CG, Varricchi G, Mercurio V. Heart failure and cancer: mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients. *Card Fail Rev.* 2019;5(2):112-8.
20. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131(5):561-78.
21. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, Mutharasan RK, Naik TJ, Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest.* 2014;124(2):617-30.
22. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):938-45.
23. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, da Silva R, Lucchinetti E, Schaub MC, Wallimann T, Schlattner U. Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H37-47.

24. Baech J, Hansen SM, Lund PE, Soegaard P, Brown PN, Haaber J, Jørgensen J, Starklint J, Josefsson P, Poulsen CB, Juul MB, Torp-Pedersen C, El-Galaly TC. Cumulative anthracycline exposure and risk of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. *Br J Haematol*. 2018;183(5):717-26.
25. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, Ingle JN, Rodeheffer RJ, Gersh BJ, Jaffe AS. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3700-4.
26. Gonzalez VJ. Role of radiation therapy in the treatment of hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(3):244-50.
27. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD003917.
28. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005008.
29. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):391-9.

30. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, Colan SD, Neuberg DS, Dahlberg SE, Henkel JM, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Laverdière C, Michon B, Schorin MA, Sallan SE. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-9.
31. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(2):145-53.
32. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, Dilsizian V, Avila N, Jarosinski P, Balis FM, Poplack DG, Horowitz ME. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):362-72.
33. Macedo AVS HL, Lyon AR, Nascimento BR Putzu A, Rossi L, Costa RB, Landoni G, Nogueira-Rodrigues A, Ribeiro ALP. Efficacy of Dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC Cardiooncology*. 2019;1(1):68-79.

34. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-45.
35. Yue TL, McKenna PJ, Ruffolo RR, Jr., Feuerstein G. Carvedilol, a new beta-adrenoceptor antagonist and vasodilator antihypertensive drug, inhibits superoxide release from human neutrophils. *Eur J Pharmacol*. 1992;214(2-3):277-80.
36. Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci*. 1999;65(12):1265-74.
37. de Nigris F, Rienzo M, Schiano C, Fiorito C, Casamassimi A, Napoli C. Prominent cardioprotective effects of third generation beta blocker nebivolol against anthracycline-induced cardiotoxicity using the model of isolated perfused rat heart. *Eur J Cancer*. 2008;44(3):334-40.
38. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, Jr., das Dores Cruz F, Goncalves Brandao SM, Rigaud VOC, Higuchi-Dos-Santos MH, Hajjar LA, Kalil Filho R, Hoff PM, Sahade M, Ferrari MSM, de Paula Costa RL, Mano MS, Bittencourt Viana Cruz CB, Abduch MC, Lofrano Alves MS, Guimaraes GV, Issa VS, Bittencourt MS, Bocchi EA. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: *The CECCY Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90.

39. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzó M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62.
40. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(2):130-9.
41. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
42. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.

43. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland Å, Storås TH, Hagve TA, Røsjø H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
44. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessi M, Madeddu C, Massa E, Mercurio G. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(3):487 e1-7.
45. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, Berk V, Karaca H, Kalay N, Oguzhan A, Ergin A. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-9.

-
46. Hajjar LA, Costa I, Lopes M, Hoff PMG, Diz M, Fonseca SMR, Bittar CS, Rehder MHHDS, Rizk SI, Almeida DR, Fernandes GDS, Beck-da-Silva L, Campos CAHM, Montera MW, Alves SMM, Fukushima JT, Santos MVCD, Negrão CE, Silva TLF, Ferreira SMA, Malachias MVB, Moreira MDCV, Valente Neto MMR, Fonseca VCQ, Soeiro MCFA, Alves JBS, Silva CMPDC, Sbrano J, Pavanello R, Pinto IMF, Simão AF, Dracoulakis MDA, Hoff AO, Assunção BMBL, Novis Y, Testa L, Alencar Filho AC, Cruz CBBV, Pereira J, Garcia DR, Nomura CH, Rochitte CE, Macedo AVS, Marcatti PTF, Mathias Junior W, Wiermann EG, Val RD, Freitas H, Coutinho A, Mathias CMC, Vieira FMAC, Sasse AD, Rocha V, Ramires JAF, Kalil Filho R. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43.
47. Shah KS, Yang EH, Maisel AS, Fonarow GC. The role of biomarkers in detection of cardio-toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(6):42.
48. Hoeger CW, Hayek SS. Role of cardiovascular biomarkers in the risk stratification, monitoring, and management of patients with cancer. *Cardiol Clin.* 2019;37(4):505-23.
49. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii155-66.

-
50. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):517-22.
 51. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
 52. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2003;82(4):218-22.
 53. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):198-207.
 54. Ferraro MP, Gimeno-Vazquez E, Subirana I, Gomez M, Diaz J, Sanchez-González B, García-Pallarols F, Martínez L, Ble M, Molina L, Belarte LC, Abella E, Elosua R, Comín-Colet J, Salar A. Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT-proBNP and cardiovascular score for risk stratification. *Eur J Haematol.* 2019;102(6):509-15.

-
55. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, Fayad LE, Fisch MJ, Yeh ET. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail.* 2016;22(6):433-8.
56. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assuncao B, Gripp EA, Guimarães Filho FV, Abensur H, Castillo JMD, Miglioranza MH, Vieira MLC, Barros MVL, Nunes MDCP, Otto MEB, Hortegal RA, Barretto RBM, Campos TH, Siqueira VN, Morhy SS. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):135-81.
57. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90.
58. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmud M, Schoondyke J, Albalbissi K. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol.* 2017;9(4):312-9.

59. StGoar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valantine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation*. 1990;82(3):872-8.
60. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.
61. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93.
62. Fuchs E, Muller MF, Oswald H, Thony H, Mohacsi P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):715-22.
63. Opdahl A, Helle-Valle T, Remme EW, Vartdal T, Pettersen E, Lunde K, Edvardsen T, Smiseth OA. Apical rotation by speckle tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(10):1121-8.
64. Kim HK, Sohn DW, Lee SE, Choi SY, Park JS, Kim YJ, Oh BH, Park YB, Choi YS. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(1):45-53.

65. Bansal M, Leano RL, Marwick TH. Clinical assessment of left ventricular systolic torsion: effects of myocardial infarction and ischemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):887-94.
66. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1129-37.
67. Nagel E, Stuber M, Burkhard B, Fischer SE, Scheidegger MB, Boesiger P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2000;21(7):582-9.
68. Wang B, Yu Y, Zhang Y, Hao X, Zhao H, Yang S, Sun Q, Wang Y. Speckle tracking echocardiography in the early detection and prediction of anthracycline cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma treated with (R)-CHOP regimen. *Echocardiography.* 2020;37(3):421-8.
69. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-18.
70. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):392-401.

71. Gandy SJ, Waugh SA, Nicholas RS, Simpson HJ, Milne W, Houston JG. Comparison of the reproducibility of quantitative cardiac left ventricular assessments in healthy volunteers using different MRI scanners: a multicenter simulation. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(2):359-65.
72. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-96.
73. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, Bax JJ, Nagel E. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1770-7.
74. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):875-87.

75. Sara L SG, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC Albuquerque AS; Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo CF, Jasinowodolinski D, Tassi EM, Medeiros FM, Kay FU, Junqueira FP, Azevedo FSA, Monte GU, Pinto IMF, Gottlieb I, Andrade J, Lima JAC, Parga Filho JR, Kelendjian J, Fernandes JL, Iquizli L, Correia LCL, Quaglia LA, Gonçalves LFG, Ávila LF, Zapparoli M, Hadlich M, Nacif MS, Barbosa MM, Minami MH, Bittencourt MS, Siqueira MHA, Silva MC Lopes MMU, Marques MD, Vieira ML-R, Coelho Filho OR, Schwartzman PR, Santos RD, Cury RC, Loureiro R, Cury RC, Sasdelli Neto R, Macedo R, Cerci RJ, Faria Filho RA, Cardoso S, Naves T, Magalhães TA, Senra T, Burgos UMMC, Moreira VM, Ishikawa WY. II Diretriz de Ressonância Magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Supl. 3):1-56.
76. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular magnetic resonance in the oncology patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1150-72.

77. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
78. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876-84.
79. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, Moslehi J, Kwong RY. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2012;110(11):1679-86.

80. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging; Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of Cardiology. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):92.
81. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Heydari B, Francis SA, Moslehi J, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):717-22.
82. Cottin Y, Ribuoat C, Maupoil V, Godin D, Arnould L, Brunotte F, Rochette L. Early incidence of adriamycin treatment on cardiac parameters in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994;72(2):140-5.
83. Reiter G, Reiter C, Krauter C, Fuchsjager M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol*. 2018;109:223-34.
84. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: basic techniques and clinical applications. *ACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81.

85. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(2):353-9.
86. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97.
87. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Neubauer S, Elliott PM, Moon JC. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392-8.
88. Scholz TD, Fleagle SR, Parrish FC, Breon T, Skorton DJ. Effect of tissue fat and water content on nuclear magnetic resonance relaxation times of cardiac and skeletal muscle. *Magn Reson Imaging*. 1990;8(5):605-11.
89. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):63.

90. Fontana M, White SK, Banypersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, Piechnik SK, Neubauer S, Roberts N, Moon J. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):88.
91. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(4):1081-6.
92. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-6.
93. Ong G, Brezden-Masley C, Dhir V, Deva DP, Chan KKW, Chow CM, Thavendiranathan D, Haq R, Barfett JJ, Petrella TM, Connelly KA, Yan AT. Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2018;261:228-33.
94. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Jr., Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8):877-85.

95. Nakano S, Takahashi M, Kimura F, Senoo T, Saeki T, Ueda S, Tanno J, Senbonmatsu T, Kasai T, Nishimura S. Cardiac magnetic resonance imaging-based myocardial strain study for evaluation of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab: A pilot study to evaluate the feasibility of the method. *Cardiol J*. 2016;23(3):270-80.
96. Jolly MP, Jordan JH, Meléndez GC, McNeal GR, D'Agostino RB, Jr., Hundley WG. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):59.
97. Gong IY, Ong G, Brezden-Masley C, Dhir V, Deva DP, Chan KKW, Graham JJ, Chow CM, Thavendiranathan P, Dai D, Ng MY, Barfett JJ, Connelly KA, Yan AT. Early diastolic strain rate measurements by cardiac MRI in breast cancer patients treated with trastuzumab: a longitudinal study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(4):653-62.
98. Pi SH, Kim SM, Choi JO, Kim EK, Chang SA, Choe YH, et al. Prognostic value of myocardial strain and late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with moderate to severely reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):36.

-
99. Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuß G, Thiele H, Schuster A. Cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized prediction of cardiovascular events following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1433-44.
100. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner J, Shah DJ, Jue J, White BE, Shenoy C, Farzaneh-Far A. Association of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging left ventricular global longitudinal strain with all-cause mortality in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2017;135(23):2313-5.
101. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):587-96.
102. Bayés-Genís A, Santaló-Bel M, Zapico-Muñiz E, López L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordóñez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):301-8.

-
103. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56(2):254-61.
104. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
105. Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, Brindeiro Filho D, Horowitz ES, Pena JLB, Weitzel LH, Barbosa MM, Nunes MC, Zielinsky P, Cassar R, Tasca R, Morhy SS, Barberato SH, Moisés VA, Gimenes V, Mathias Jr W. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:e265-e302.
106. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG, American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41.
107. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardio*. 1986;57(6):450-8.

108. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, Brandão SCS, Gallafrio CC, Goldwasser D, Gripp EA, Piveta RB, Silva TO, Santo THCE, Ferreira WP, Salemi VMC, Cauduro SA, Barberato SH, Lopes HMC, Pena JLB, Rached HRS, Miglioranza MH, Pinheiro AC, Vrandecic BALM, Cruz CBBV, Nomura CH, Cerbino FME, Costa IBSDS, Coelho Filho OR, Carneiro ACC, Burgos UMMC, Fernandes JL, Uellendahl M, Calado EB, Senra T, Assunção BL, Freire CMV, Martins CN, Sawamura KSS, Brito MM, Jardim MFS, Bernardes RJM, Diógenes TC, Vieira LO, Mesquita CT, Lopes RW, Segundo Neto EMV, Rigo L, Marin VLS, Santos MJ, Grossman GB, Quagliato PC, Alcantara ML, Teodoro JAR, Albricker ACL, Barros FS, Amaral SID, Porto CLL, Barros MVL, Santos SND, Cantisano AL, Petisco ACGP, Barbosa JEM, Veloso OCG, Spina S, Pignatelli R, Hajjar LA, Kalil Filho R, Lopes MACQ, Vieira MLC, Almeida ALC. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):845-909.
109. Sara L SG, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC. II Diretrizes de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da sociedade brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 supl 3):1-86.

110. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
111. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
112. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
113. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.

114. Xu PP, Fu D, Li JY, Hu JD, Wang X, Zhou JF, Yu H, Zhao X, Huang YH, Jiang L, Liu F, Su LP, Chen ZW, Zeng QS, Chen JP, Fang MY, Ma J, Liu T, Song YP, Yu K, Li Y, Qiu LG, Chen XQ, Gu J, Yan JS, Hou M, Huang HY, Wang L, Cheng S, Shen Y, Xiong H, Chen SJ, Zhao WL. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e328-e37.
115. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell D. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-34.
116. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, Marwick T, Thomas L. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175544.
117. Meléndez GC, Jordan JH, D'Agostino RB, Jr., Vasu S, Hamilton CA, Hundley WG. Progressive 3-Month Increase in LV Myocardial ECV After Anthracycline-Based Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(6):708-9.

118. Altaha MA, Nolan M, Marwick TH, Somerset E, Houbois C, Amir E, Yip P, Connelly KA, Michalowska M, Sussman MS, Wintersperger BJ, Thavendiranathan P. Can Quantitative CMR Tissue Characterization Adequately Identify Cardiotoxicity During Chemotherapy?: Impact of Temporal and Observer Variability. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):951-62.
119. Kazemi-Bajestani SM, Becher H, Fassbender K, Chu Q, Baracos VE. Concurrent evolution of cancer cachexia and heart failure: bilateral effects exist. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(2):95-104.
120. Harries I, Berlot B, Ffrench-Constant N, Williams M, Liang K, De Garate E, Baritussio A, Biglino G, Plana JC, Bucciarelli-Ducci C. Cardiovascular magnetic resonance characterisation of anthracycline cardiotoxicity in adults with normal left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2021;343:180-6.