

Doenças Cardiovasculares em Pacientes Oncológicos Atendidos em um Hospital Terciário da Macrorregião Norte do Rio Grande do Sul

Cardiovascular Diseases in Oncological Patients Treated at a Tertiary Hospital in the Northern Macroregion of Rio Grande do Sul

Gabriel Amaral Lorencini¹  e Renata dos Santos Rabello¹ 

Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Passo Fundo - Curso de Graduação em Medicina, ¹ Passo Fundo, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Os cânceres (CAs) estão relacionados às doenças cardiovasculares (DCVs), sobretudo em razão da cardiotoxicidade das terapias oncológicas (TOs).

Objetivos: Analisar e descrever as DCVs que acometem os pacientes oncológicos (POs) antes e após o diagnóstico do CA.

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado com POs de um Hospital Terciário da Macrorregião Norte do Rio Grande do Sul, no qual se obtiveram dados de prontuários datados entre 2011 e 2020, os quais foram analisados por técnicas estatísticas, principalmente, com o objetivo de determinar a prevalência, a incidência e os fatores associados às DCVs.

Resultados: A amostra contemplou 250 POs distribuídos no intervalo de 10 anos. No tocante às DCVs, a prevalência e a incidência incorporaram, respectivamente, 47,6% e 13,6%. Notou-se o predomínio, nas condições prévias, da hipertensão arterial sistêmica (67,7%) e, nos distúrbios incidentes, da trombose venosa profunda (30,6%). A incidência total se associou ao sexo masculino ($p=0,003$), ao tabagismo ($p=0,023$) e às comorbidades metabólicas ($p=0,025$) e pulmonares ($p=0,047$). A incidência após o início da TO se vinculou à radioterapia ($p=0,015$) e à quimioterapia ($p=0,011$), em particular, ao fluorouracil ($p=0,025$) e à oxaliplatina ($p=0,033$).

Conclusões: Tornou-se nítida a relação entre os CAs e as DCVs, ressaltando-se a importância de fomentar o progresso da cardio-oncologia, especialmente, com o intuito de fornecer melhores perspectivas terapêuticas aos POs.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Lesões por Radiação; Distúrbios Induzidos Quimicamente.

Abstract

Background: Cancers (CAs) are related to cardiovascular diseases (CVDs), mainly due to the cardiotoxicity of oncological therapies (OTs).

Objectives: Analyze and describe the CVDs that affect oncological patients (OPs) before and after the diagnosis of CA.

Methods: This is a retrospective cohort study carried out with OPs from a Tertiary Hospital in the Northern Macroregion of Rio Grande do Sul, in which data was obtained from medical records dated between 2011 and 2020, which were analyzed using statistical techniques, mainly with the objective of determining the prevalence, incidence, and factors associated with CVDs.

Results: The sample included 250 OPs distributed over 10 years. Regarding CVDs, prevalence and incidence were, respectively, 47.6% and 13.6%. It was noted the predominance, in the previous conditions, of systemic arterial hypertension (67.7%) and, in the incident disorders, of deep vein thrombosis (30.6%). The total incidence was associated with male sex ($p=0.003$), smoking ($p=0.023$) and metabolic ($p=0.025$) and pulmonary ($p=0.047$) comorbidities. The incidence after the start of OT was linked to radiotherapy ($p=0.015$) and chemotherapy ($p=0.011$), in particular, fluorouracil ($p=0.025$) and oxaliplatin ($p=0.033$).

Conclusions: The relationship between CAs and CVDs has become clear, highlighting the importance of promoting the progress of cardio-oncology, especially with the aim of providing better therapeutic perspectives for OPs.

Keywords: Cardiotoxicity; Radiation Injuries; Chemically-induced Disorders.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Correspondência: Gabriel Amaral Lorencini •

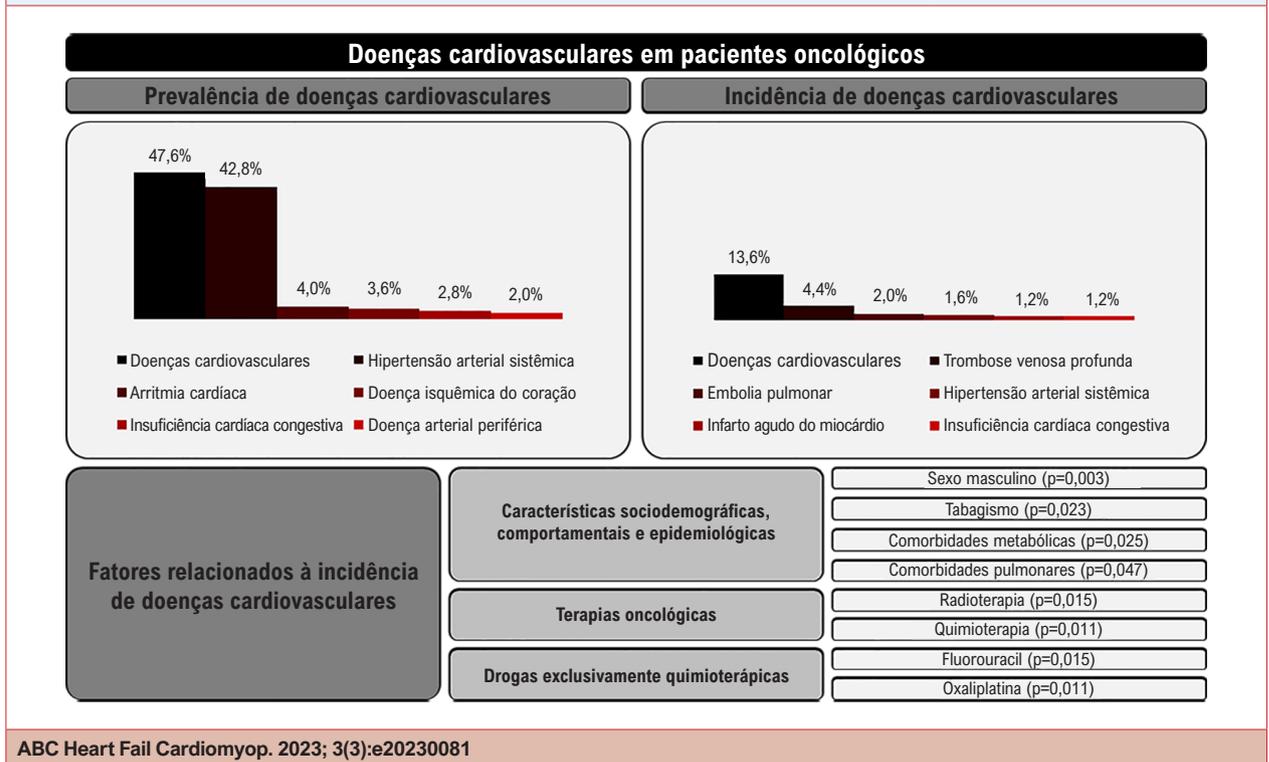
Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Passo Fundo - Curso de Graduação em Medicina - Rua Capitão Araújo, 20. CEP 99010-200, Centro, Passo Fundo, RS – Brasil

E-mail: gbrlorencini@gmail.com

Artigo recebido em 15/09/2023, revisado em 16/11/2023, aceito em 17/11/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230081>

Figura Central: Doenças Cardiovasculares em Pacientes Oncológicos Atendidos em um Hospital Terciário da Macrorregião Norte do Rio Grande do Sul



Doenças cardiovasculares em pacientes oncológicos. Fonte: Própria (2023).

Introdução

Em vários países, se tornou nítido o envelhecimento populacional, sobretudo, devido à diminuição da taxa de fecundidade e ao aumento da expectativa de vida.¹ Tal panorama repercutiu de forma significativa na saúde da população, tendo em vista que os idosos frequentemente retratam uma maior carga global de doenças.² Dessa forma, se pôde notar uma ascensão das doenças cardiovasculares (DCVs) e dos cânceres (CAs), destacando-se no contexto das doenças crônicas não transmissíveis.³

Simultaneamente, se verificou uma evolução nas ciências médicas, o que implicou em um declínio nas taxas de mortalidade das condições supracitadas.^{4,5} Diante disso, foi observado, por exemplo, um aumento na sobrevida dos pacientes oncológicos (POs), os quais passaram a ser acometidos com maior frequência por DCVs.⁶ Nesse cenário, tais distúrbios realçaram a existência de relações fisiopatológicas inexploradas, as quais fundamentaram a elaboração de novos trabalhos científicos.

Logo, foi possível reconhecer que as doenças elucidadas interagem, principalmente, em razão de fatores de risco compartilhados, do impacto da malignidade no sistema cardiovascular e da cardiotoxicidade das terapias oncológicas (TOs).⁷ Nessa realidade, se projetou a cardio-oncologia, isto é, um campo multidisciplinar focado em compreender os mecanismos cardiotoxícos; prevenir, detectar e manejar as

repercussões cardiovasculares; e potencializar as intervenções terapêuticas.⁸

No entanto, se faz importante ressaltar que ainda há uma lacuna significativa de produções científicas na esfera cardio-oncológica em comparação às demais especialidades médicas. Isso decorre, em grande parte, do atraso no desenvolvimento de estudos voltados à temática, o que pode ser exemplificado pela circunstância de que o primeiro relato de DCV associada à TO foi publicado apenas em 1967.⁹

Diante das informações apresentadas, foi estabelecida a pesquisa em explanação, com a finalidade de ampliar e difundir os conhecimentos vinculados ao domínio cardio-oncológico, especificamente, por meio da investigação das DCVs que acometeram os POs de um Hospital Terciário da Macrorregião Norte do Rio Grande do Sul.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, entre agosto de 2022 e julho de 2023, com o objetivo de analisar e descrever as DCVs desenvolvidas antes e após o diagnóstico do CA pelos POs atendidos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2020.

No intervalo em questão, se identificou uma totalidade de 5392 POs. Diante disso, se tornou imperativo determinar o

tamanho amostral adequado para a pesquisa. Desse modo, foi empregado o *software* OpenEpi v3.01 (distribuição livre), considerando uma taxa de DCVs na população de 20%, um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95%, o que resultou em um conjunto de 246 POs, o qual foi ajustado para 250 POs em função da possibilidade de perda de informações.

Paralelamente, se definiu uma amostragem probabilística simples e, por meio do *software* LibreOffice Calc v7.6.0 (distribuição livre), foi aplicado um algoritmo de seleção aleatória no contingente amostral, o que culminou em uma lista ordenada de 500 POs. Logo, se instaurou uma coleta por meio da análise dos prontuários, visando atingir a amostra de 250 POs distribuídos aleatoriamente no intervalo de 10 anos.

Faz-se relevante enfatizar que foram incluídos indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias que receberam o diagnóstico de, pelo menos, um tipo de CA, em conformidade com as Classes C00-C96 do Capítulo II da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças. Nesse contexto, se realça que a exclusão foi direcionada àqueles que exibiam históricos incompletos e/ou diagnósticos incorretos.

Diante dos prontuários, se priorizou a extração das variáveis: sexo (feminino ou masculino); idade (< 60 anos ou ≥ 60 anos); cor de pele (branca ou não branca); macrorregião (norte ou não norte); tabagismo (tabagista ou não tabagista); comorbidades (cardiovasculares, metabólicas e pulmonares); CAs (nomenclatura, estadiamento, seguimento e desfecho); exposição às TOs (modalidade, protocolo e datas de início e término); e incidência de DCVs (descrição e data de diagnóstico).

Sequencialmente, as informações obtidas foram duplamente digitadas e processadas no *software* EpiData v3.1 (distribuição livre) e, após isso, foi conduzida a análise estatística no *software* PSPP v2.0.0 (distribuição livre). Logo, se buscou caracterizar os POs, a partir das frequências absolutas e relativas das variáveis

qualitativas e das medidas de dispersão e de tendência central das variáveis quantitativas; detalhar as DCVs, por meio das taxas de prevalência e de incidência; e identificar os fatores associados às DCVs, através do Teste Qui-Quadrado de Pearson e do Teste Exato de Fischer, abordando um nível de significância de 5%.

Em última instância, vale ressaltar que a produção científica enfatizada constitui um recorte do projeto intitulado de “Prevalência de Neoplasias na População Rural e Fatores Associados”, o qual foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, sendo aprovado pelo Parecer N° 5.180.104, que atende à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Fez-se necessária a análise de 397 prontuários para contemplar a amostra de 250 POs. Nesse panorama, realça-se que 147 POs foram removidos de acordo com os critérios de exclusão. Além disso, cabe frisar que 103 POs foram descartados em função da interrupção da coleta após a obtenção do tamanho amostral. Para uma melhor compreensão, tais informações foram integradas e sequenciadas na Figura 1.

Dentre os POs validados, se notou que 55,6% pertenciam ao sexo masculino, 54,0% tinham idades ≥ 60 anos, 96,8% cor de pele branca e 98,8% procediam da macrorregião norte sul-rio-grandense. No tocante aos CAs, se conferiu que 57,6% foram diagnosticados entre 2011 e 2015, enquanto 42,4% foram descobertos entre 2016 e 2020. Nessa circunstância, se verificou o predomínio dos CAs de mama (14,0%), próstata (10,8%), reto (7,6%), rim (6,8%) e pele não melanoma (6,4%).

Na análise exploratória, foi constatado que 119 POs tinham DCVs preexistentes, o que determinou uma prevalência total de 47,6%. Nesse contexto, se observou uma totalidade de 158 DCVs, com destaque para hipertensão arterial sistêmica (HAS;

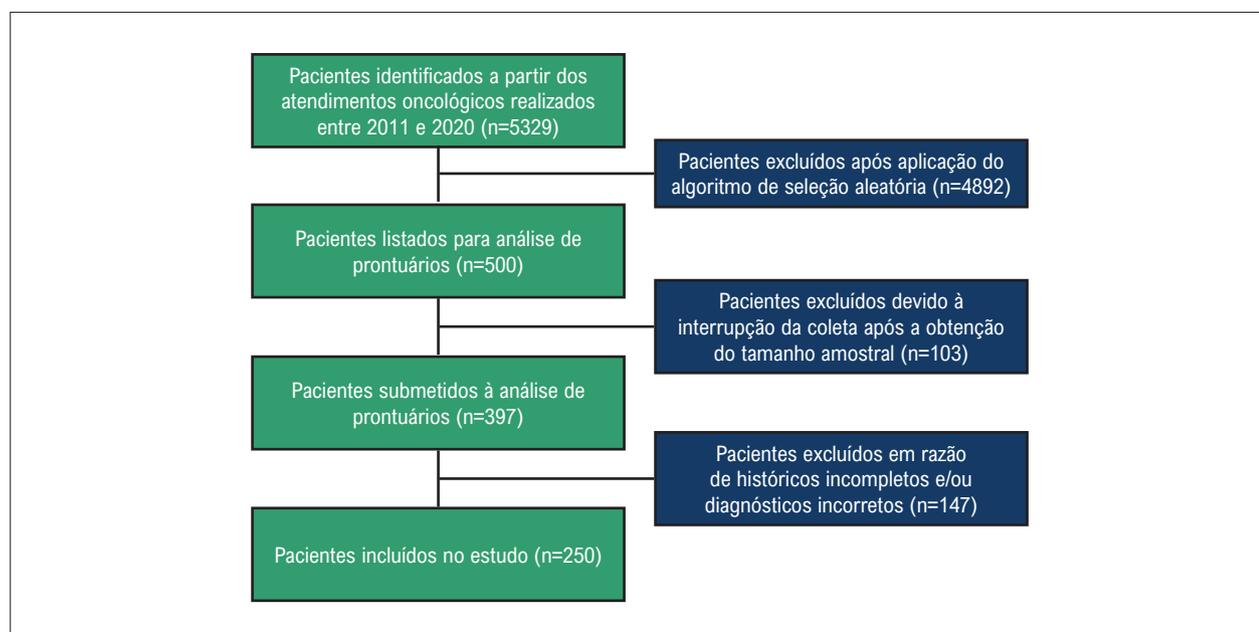


Figura 1 – Fluxograma de seleção amostral. Fonte: Própria (2023).

67,7%), arritmia cardíaca (AC; 6,3%), doença isquêmica do coração (DIC; 5,7%), insuficiência cardíaca congestiva (ICC; 4,4%) e doença arterial periférica (DAP; 3,2%). É válido apontar que essas DCVs incorporaram, respectivamente, prevalências específicas de 42,8%, 4,0%, 3,6%, 2,8% e 2,0%.

De modo geral, as pesquisas consideram a HAS como fator de risco cardiovascular (FRC) em vez de DCV, principalmente, devido à sua natureza crônica. Por conta disso, foi realizada uma análise particular das DCVs excluindo a HAS. Dessa forma, se verificou o acometimento de 42 POs, o que definiu uma prevalência de 16,8%. Convém frisar que se optou pela apresentação das prevalências com e sem HAS, visto que tal distúrbio seria abordado nos diagnósticos posteriores ao CA.

Complementarmente, se pôde verificar que 34 POs desenvolveram DCVs após o CA, definindo uma incidência total de 13,6%. Nesse panorama, se configurou um total de 36 DCVs, das quais se destacaram trombose venosa profunda (TVP; 30,6%), embolia pulmonar (EP; 13,9%), HAS (11,1%), infarto agudo do miocárdio (IAM; 8,3%) e ICC (8,3%). Realça-se que essas DCVs englobaram, de forma respectiva, incidências específicas de 4,4%, 2,0%, 1,6%, 1,2% e 1,2%.

Frente as informações elucidadas, se buscou identificar as características sociodemográficas, comportamentais e epidemiológicas dos POs que se relacionaram à incidência de DCVs. Dessa forma, ficou nítida a existência de diferenças estatisticamente significativas quanto ao sexo masculino, ao tabagismo e às comorbidades metabólicas e pulmonares, conforme indicado na Tabela 1.

De maneira adicional, foi estabelecida uma perspectiva temporal, a partir da diferença entre as datas de início da TO e de diagnóstico da DCV, para os 34 POs com DCVs incidentes. Diante disso, se checkou que 1 PO demonstrou um intervalo de -2,7 meses, o que indicou uma DCV anterior à TO, a qual foi

investigada e revelou, em caráter de exceção, uma patogênese vinculada à metástase pericárdica.

Nesse cenário, concluiu-se que 33 POs desenvolveram DCVs após o início da TO. Logo, se constatou que o tempo até o diagnóstico da DCV foi, em média, de 26,8 meses ($\pm 29,2$; 0,6-95,3). A partir disso, se visou elucidar as TOs relacionadas à incidência de DCVs. Com efeito, se evidenciou significância estatística para a submissão à radioterapia (RT) e à quimioterapia (QT), o que pode ser verificado na Tabela 2.

Tendo em vista que a QT exibiu um valor de $p < 0,05$, se aprofundou a investigação das drogas exclusivamente quimioterápicas (DEQs), com a finalidade de explorar a associação à incidência de DCVs. Nessa óptica, foi possível identificar resultados expressivos quanto ao fluorouracil e à oxaliplatina, assim como é demonstrado na Tabela 3. Cabe realçar que tais substâncias representaram 31,3% das DEQs e 23,8% de todas as drogas antineoplásicas (DAs) administradas nessa subamostra de POs.

Por fim, é apropriado ressaltar que, a fim de elucidar a análise em questão, os resultados mais pertinentes foram reorganizados e apresentados na Figura Central.

Discussão

O estudo em descrição revelou uma prevalência total de DCVs de 47,6% nos POs, o que se mostrou superior às referências científicas. A exemplo disso, Youn et al. e Battisti et al. descreveram, respectivamente, DCVs prévias em 11,3% e 16,2% dos POs.^{10,11} Logo, vale pontuar que a discrepância em relação ao resultado obtido advém da inclusão da HAS na análise atual, a qual foi abordada como FRC nos trabalhos elucidados. Diante disso, se enfatizou o cálculo excluindo a HAS, o qual resultou em uma taxa de

Tabela 1 – Características sociodemográficas, comportamentais e epidemiológicas relacionadas à incidência de doenças cardiovasculares (n=250)

Variáveis	Pacientes com doenças cardiovasculares incidentes (n=34)		Pacientes sem doenças cardiovasculares incidentes (n=216)		p
	n	%	n	%	
Sexo masculino	27	19,4	112	80,6	0,003 [†]
Idade ≥ 60 anos	21	15,6	114	84,4	0,328 [*]
Tabagismo	16	21,1	60	78,9	0,023 [†]
Comorbidades cardiovasculares	18	15,1	101	84,9	0,502 [*]
Comorbidades metabólicas	13	22,4	45	77,6	0,025 [†]
Comorbidades pulmonares	4	36,4	7	63,6	0,047 ^{††}
Exposição prévia à terapia oncológica	2	9,1	20	90,9	0,748 [†]
Exposição atual à terapia oncológica	34	14,3	203	85,7	0,225 [†]

^{*}Teste Qui-Quadrado de Pearson. [†]Teste Exato de Fisher. ^{††}Variável com significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Terapias oncológicas relacionadas à incidência de doenças cardiovasculares (n=250)

Variáveis	Pacientes com doenças cardiovasculares incidentes após o início da terapia oncológica (n=33)		Pacientes sem doenças cardiovasculares incidentes após o início da terapia oncológica (n=217)		p
	n	%	n	%	
Cirurgia	18	11,2	143	88,8	0,204*
Radioterapia	18	20,2	71	79,8	0,015†
Quimioterapia	21	19,4	87	80,6	0,011†
Hormonioterapia	5	10,2	44	89,8	0,526*
Terapia-alvo	6	27,3	16	72,7	0,052†

*Teste Qui-Quadrado de Pearson. †Teste Exato de Fisher. ‡Variável com significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Drogas exclusivamente quimioterápicas relacionadas à incidência de doenças cardiovasculares (n=250)

Variáveis	Pacientes com doenças cardiovasculares incidentes após o início da terapia oncológica (n=33)		Pacientes sem doenças cardiovasculares incidentes após o início da terapia oncológica (n=217)		p*
	n	%	n	%	
Capecitabina	2	20,0	8	80,0	0,626
Carboplatina	1	6,2	15	93,8	0,703
Ciclofosfamida	4	18,2	18	81,8	0,506
Cisplatina	6	19,4	25	80,6	0,266
Dacarbazina	1	33,3	2	66,7	0,347
Docetaxel	3	15,0	17	85,0	0,734
Doxorrubicina	4	18,2	18	81,8	0,506
Etoposido	1	50,0	1	50,0	0,247
Fluorouracil	9	26,5	25	73,5	0,025†
Gemcitabina	2	12,5	14	87,5	1,000
Irinotecano	3	30,0	7	70,0	0,131
Oxaliplatina	6	30,0	14	70,0	0,033†
Paclitaxel	2	9,1	20	90,9	0,748
Vimblastina	1	50,0	1	50,0	0,247
Vincristina	3	42,9	4	57,1	0,051

*Teste Exato de Fisher. †Variável com significância estatística ($p < 0,05$).

16,8%, a qual se aproximou do limite superior do intervalo em questão.

Na investigação em evidência, se notou o predomínio da HAS, com uma prevalência específica de 42,8%. Tal condição foi seguida por AC, DIC, ICC e DAP, as quais manifestaram, respectivamente, taxas de 4,0%, 3,6%, 2,8% e 2,0%.

Em referência à HAS, Paterson et al. descreveram uma prevalência de 31,7% nos POs.¹² Mesmo mostrando um percentual considerável, o valor exibido foi inferior ao obtido na avaliação vigente. Essa diferença pode estar vinculada à predominância de indivíduos com idade ≥ 60 anos na pesquisa atual, visto que tal parâmetro está associado à doença elucidada, especialmente, em função do enrijecimento arterial.¹³

No âmbito da AC, as descrições prévias são limitadas, sendo possível encontrar informações associadas, sobretudo,

à fibrilação atrial (FA). Desse modo, realça-se que Hu et al. evidenciaram a FA como doença basal em 2,4% dos POs.¹⁴ Embora seja inviável generalizar a taxa em foco, se pode estabelecer uma visão comparativa, considerando que a FA constitui a AC mais frequente na população em geral.¹⁵ Logo, se nota que o número alcançado não se distancia de forma substancial da literatura.

No que diz respeito à DIC, à ICC e à DAP, convém recapitular os estudos de Youn et al. e Battisti et al., os quais abordaram respectivamente prevalências específicas de 7,4%, 1,9% e 1,5%; e 10,2%, 3,4% e 3,3%.^{10,11} Nessa circunstância, se verifica que apenas a DIC não foi contemplada no intervalo definido pelas pesquisas mencionadas, distanciando-se por 3,8% do limite inferior. Isso pode estar vinculado tanto às características da população quanto à metodologia do trabalho em explanação.

De modo adicional, se notou uma incidência total de DCVs de 13,6% nos POs, o que demonstrou ser compatível com a literatura. A título de exemplo, Youn et al. relataram que 15,7% dos POs adquiriram DCVs após o CA, enquanto Keegan et al. evidenciaram tal ocorrência em apenas 2,8% dos POs.^{10,16} Contudo, vale frisar que tais pesquisas divergem quanto à faixa etária (20-85 anos vs. 15-39 anos), o que justifica essa variação percentual. Nesse contexto, se realça que o presente estudo incluiu todas as faixas etárias, o que respalda a aproximação à taxa do trabalho de maior abrangência.

Na avaliação em elucidação, se ressaltou o predomínio da TVP, a qual apresentou uma incidência específica de 4,4%. Tal distúrbio foi seguido por EP, HAS, IAM e ICC que incorporaram, sequencialmente, taxas de 2,0%, 1,6%, 1,2% e 1,2%.

Em relação à TVP e à EP, se destaca que há uma descrição conjunta na literatura, referida como tromboembolismo venoso (TEV). Tal condição é relatada com frequência na cardio-oncologia, pois os CAs compõem um fator de risco independente para TEV.¹⁷ Como evidência disso, se realça o estudo conduzido por Sallah et al. que conferiu a presença de TEV em 7,8% dos POs.¹⁸ Nessa perspectiva, se observa que o resultado adquirido na presente análise se mostra coerente com a produção enfatizada.

No que tange à HAS, Fraeman et al. relataram uma incidência de 32,2% nos POs, considerando um distúrbio de início recente de qualquer natureza. Essa taxa diminuiu à medida que a gravidade aumentou, sendo evidenciado na hipertensão grave e na crise hipertensiva, na devida ordem, 12,4% e 2,8%.¹⁹ Diante disso, se nota que o valor encontrado na pesquisa atual está próximo das condições mais severas, o que implica na formulação de uma hipótese de subdiagnóstico dos quadros leves e moderados, a qual não pode ser confirmada devido às limitações da análise de dados secundários.

Na perspectiva do IAM, torna-se válido salientar o estudo conduzido por Patlolla et al. que verificou CAs atuais e progressos, de forma respectiva, em 2,5% e 4,6% dos pacientes internados em função dessa DCV.²⁰ Logo, se nota que a incidência de IAM se mostra superior nos indivíduos com CA progressos, o que pode justificar a inferioridade da taxa obtida na análise vigente, visto que foi realizada em um curto intervalo de tempo, inviabilizando a avaliação das manifestações a longo prazo.

No que se refere à ICC, Youn et al. pontuaram uma incidência de 4,2% nos POs.¹⁰ Com efeito, a pesquisa atual demonstra um resultado consideravelmente inferior, o que pode estar relacionado aos critérios empregados na identificação desse distúrbio nos registros médicos, tendo em vista que as complicações podem ter mascarado o diagnóstico principal, em particular, nos pacientes que seguiram ao óbito.

Perante a compreensão das DCVs incidentes, se buscou investigar os fatores associados à incidência de DCVs nos POs, o que permitiu identificar diferenças significativas em relação ao sexo masculino ($p=0,003$), ao tabagismo ($p=0,023$) e às comorbidades metabólicas ($p=0,025$) e pulmonares ($p=0,047$).

Quanto ao sexo masculino, Keegan et al. também relataram uma propensão às DCVs nos POs, porém, assim como relatado em um trecho anterior, tal análise se limitou aos adolescentes e aos adultos jovens.¹⁶ Dessa forma, a pesquisa atual ampliou

a perspectiva de comparação ao incluir todas as faixas etárias. Nessa circunstância, frisa-se que o resultado elucidado pode estar ligado à tendência de os homens exibirem um maior número de FRCs.²¹ Além disso, há a possibilidade desse fenômeno ocorrer em razão de CAs específicos, como o CA de próstata, no qual se emprega a terapia de privação androgênica que, por sua vez, predispõe o surgimento de DCVs.²²

Com relação ao tabagismo, se verifica na literatura uma forte associação às DCVs. Isso está relacionado tanto às substâncias do tabaco, como a nicotina que implica a ativação do sistema nervoso simpático, quanto aos subprodutos da combustão dos cigarros, como as partículas oxidantes que resultam em inflamação, ativação plaquetária e disfunção endotelial.²³ Nessa perspectiva, o fator em questão dispõe um cenário propício para as DCVs, o qual é acentuado pelas implicações do CA. Tal realidade foi comprovada por Kenfield et al., que analisaram pacientes com CA de próstata e descreveram que os tabagistas exibiam um maior risco de mortalidade por DCVs.²⁴

No tocante às comorbidades metabólicas e pulmonares, se realça que os trabalhos científicos sinalizam um panorama de repercussões compartilhadas, como inflamação de baixo grau, estresse oxidativo e disfunção endotelial, as quais contribuem incisivamente para o desenvolvimento de DCVs.²⁵⁻²⁷ Nessa perspectiva, se torna relevante destacar, por exemplo, a pesquisa conduzida por Oh et al., na qual se observou que os sobreviventes ao CA com diabetes evidenciavam um maior risco de DCVs incidentes, o que reforça os achados da análise em elucidação.²⁸

Na avaliação da exposição atual à TO, não foi observada uma associação expressiva em relação à incidência de DCVs ($p=0,225$). Logo, foi realizada uma nova análise segmentando as modalidades terapêuticas, o que possibilitou conferir significância estatística quanto à RT ($p=0,015$) e à QT ($p=0,011$). Tais resultados são corroborados pelas produções cardio-oncológicas, como a pesquisa dirigida por Mulrooney et al., a qual revelou que a exposição à radiação cardíaca e às antraciclina aumentou, de forma substancial, o risco relativo de DCVs nos sobreviventes ao CA.²⁹

No cenário em questão, se verifica que as TOs favorecem às DCVs, sobretudo em razão da cardiotoxicidade, ou seja, da capacidade de promover efeitos deletérios no sistema cardiovascular.³⁰ Dessa forma, é possível notar distúrbios nos vasos sanguíneos e no coração que, eventualmente, progridem à disfunção ventricular e à insuficiência cardíaca.³¹ Nessa lógica, as DAs são abordadas com maior frequência, devido à variedade de repercussões clínicas, não se limitando apenas às antraciclina.³²

Frente a compreensão da cardiotoxicidade, se buscou avaliar as DAs administradas nos POs com DCVs incidentes. Nessa lógica, se enfatizou a investigação das DEQs, visto que os resultados foram significativos para QT. Desse modo, se observou relevância estatística quanto ao fluorouracil ($p=0,025$) e à oxaliplatina ($p=0,033$).

O fluorouracil é um antimetabólito que exerce ação citotóxica nos CAs, sobretudo por meio da inibição da timidilato sintase, a qual atua na formação da timidina que, por sua vez, é vital na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA).³³ Todavia, há uma

relação direta com as DCVs, a qual foi pontuada, a título de exemplo, no estudo conduzido por Peng et al., que revelou a presença de manifestações cardiotoxícas, como DIC e AC, em 25,0% dos POs que utilizaram a substância em explanação.³⁴

Por outro lado, a oxaliplatina é um agente alquilante cuja atividade está associada, principalmente, à formação de ligações cruzadas nas cadeias de polinucleotídeos, o que resulta na interrupção da replicação de DNA e, por conseguinte, na destruição dos CAs.³⁵ No contexto das drogas à base de platina, a oxaliplatina é ligada de forma predominante à neurotoxicidade, associando-se com menor frequência à toxicidade cardiovascular.³⁶ Entretanto, se destaca que tal substância é comumente combinada ao fluorouracil e ao ácido folínico, em particular, nos pacientes com CA colorretal, o que pode ter induzido um resultado equívoco na análise em evidência.³⁷

Cumprido salientar ainda que as antraciclina, representadas essencialmente pela doxorubicina, não exibiram diferenças substanciais na pesquisa atual ($p=0,506$). Isso pode estar relacionado ao fato de que a investigação da cardiotoxicidade dessas DAs fundamentou o desenvolvimento da cardio-oncologia.⁹ Dessa forma, tais mecanismos cardiotoxícos foram compreendidos precocemente, o que permitiu a formulação e a disseminação de estratégias preventivas, as quais propiciaram um menor impacto cardiovascular, conforme evidenciado nos resultados supracitados.

Com base nas informações registradas, se torna perceptível a complexidade de prevenir, detectar e manejar as DCVs nos POs, uma vez que há uma etiologia de natureza multifatorial que abrange tanto as características individuais quanto as particularidades terapêuticas. Nesse contexto, se faz vital a implementação do monitoramento cardiovascular, principalmente, após a submissão às TOs, visto que a identificação das DCVs em fases reversíveis pode favorecer o prognóstico dos POs.

Por fim, é importante ressaltar que a pesquisa em evidência foi conduzida a partir de prontuários e, portanto, está exposta às limitações inerentes à abordagem de dados secundários. Logo, vale enfatizar a possibilidade de ocorrência de vieses de seleção e de informação, pois tais documentos podem conter registros incompletos e, além disso, incorporar a interpretação subjetiva dos colaboradores encarregados de preenchê-los. Apesar disso,

os dados foram avaliados de forma minuciosa, visando seguir rigorosamente todos os critérios estipulados no delineamento metodológico.

Conclusões

De modo geral, o estudo revelou uma relação significativa entre os CAs e as DCVs, ressaltando uma maior incidência associada, após o diagnóstico do CA, ao sexo masculino, ao tabagismo e às comorbidades metabólicas e pulmonares; e, após a submissão à TO, à RT e à QT, em particular, ao fluorouracil e à oxaliplatina. Dessa forma, se fez nítida a relevância de intensificar a sinergia entre cardiologistas e oncologistas na perspectiva do combate ao CA, especialmente, levando em consideração a possibilidade de mitigar os efeitos deletérios no sistema cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lorencini GA, Rabello RS; Obtenção de dados: Lorencini GA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul sob o número de protocolo 5.180.104. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing Populations: The Challenges Ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196-208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
2. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Robledo LMG, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The Burden of Disease in Older People and Implications for Health Policy and Practice. *Lancet*. 2015;385(9967):549-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61347-7.
3. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, d'Espaignet ET, Mathers CD, Stevens GA, et al. Monitoring and Surveillance of Chronic Non-Communicable Diseases: Progress and Capacity in High-Burden Countries. *Lancet*. 2010;376(9755):1861-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61853-3.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: a Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
6. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Disease Mortality Risk in US Cancer Patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehz766.

7. Okura Y, Takayama T, Ozaki K, Tanaka H, Seki H, Takenouchi T, et al. Burden of Cardiovascular Disease in Japanese Cancer Patients and Survivors: a Single Cancer-Center Study in Niigata City. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(2):196-210. doi: 10.1007/s10147-018-1341-0.
8. Wickramasinghe CD, Nguyen KL, Watson KE, Vorobiof G, Yang EH. Concepts in Cardio-Oncology: Definitions, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Strategies of Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity. *Future Oncol*. 2016;12(6):855-70. doi: 10.2217/fon.15.349.
9. Hajjar LA, Costa IBSDD, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
10. Youn JC, Chung WB, Ezekowitz JA, Hong JH, Nam H, Kyoung DS, et al. Cardiovascular Disease Burden in Adult Patients with Cancer: An 11-Year Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2020;317:167-73. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.080.
11. Battisti NML, Welch CA, Sweeting M, Belder M, Deanfield J, Weston C, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease in Patients with Potentially Curable Malignancies: A National Registry Dataset Analysis. *JACC CardioOncol*. 2022;4(2):238-53. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.004.
12. Paterson DJ, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A, et al. Incident Cardiovascular Disease Among Adults with Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JACC CardioOncol*. 2022;4(1):85-94. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.100.
13. Benetos A, Waerber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of Age, Risk Factors, and Cardiovascular and Renal Disease on Arterial Stiffness: Clinical Applications. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1101-8. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03029-7.
14. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident Thromboembolism and Heart Failure Associated with New-Onset Atrial Fibrillation in Cancer Patients. *Int J Cardiol*. 2013;165(2):355-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.08.036.
15. Camm AJ, Lip GY, Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
16. Keegan THM, Kushi LH, Li Q, Brunson A, Chawla X, Chew HK, et al. Cardiovascular Disease Incidence in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors: A Retrospective Cohort Study. *J Cancer Surviv*. 2018;12(3):388-97. doi: 10.1007/s11764-018-0678-8.
17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: a Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15. doi: 10.1001/archinte.160.6.809.
18. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous Thrombosis in Patients with Solid Tumors: Determination of Frequency and Characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9.
19. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of New-Onset Hypertension in Cancer Patients: a Retrospective Cohort Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252. doi: 10.1155/2013/379252.
20. Patlolla SH, Sundaragiri PR, Gurumurthy G, Cheungpasitporn W, Rab ST, Vallabhajosyula S. Outcomes of Cardiac Arrest Complicating Acute Myocardial Infarction in Patients with Current and Historical Cancer: An 18-Year United States Cohort Study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;38:45-51. doi: 10.1016/j.carrev.2021.08.010.
21. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019;139(8):1025-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550.
22. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: a Science Advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association. Endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010;121(6):833-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695.
23. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US). Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
24. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA*. 2011;305(24):2548-55. doi: 10.1001/jama.2011.879.
25. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its Metabolic Complications: the Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184.
26. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: an Update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789. doi: 10.1155/2013/653789.
27. McNicholas WT. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea: Overlaps in Pathophysiology, Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):692-700. doi: 10.1164/rccm.200903-0347PP.
28. Oh S, Lee J, Hong YS, Kim K. Increased Risk of Cardiovascular Disease Associated with Diabetes Among Adult Cancer Survivors: a Population-Based Matched Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(8):670-9. doi: 10.1093/eurjpc/zwad046.
29. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac Outcomes in a Cohort of Adult Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: Retrospective Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606.
30. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
31. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late Cardiac Effects of Cancer Treatment. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3657-64. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2938.
32. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular Disease After Cancer Therapy. *EJC Suppl*. 2014;12(1):18-28. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.
33. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330-8. doi: 10.1038/nrc1074.
34. Peng J, Dong C, Wang C, Li W, Yu H, Zhang M, et al. Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil and Capecitabine in Chinese Patients: a Prospective Study. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38(1):22. doi: 10.1186/s40880-018-0292-1.
35. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: A Review in the Era of Molecularly Targeted Therapy. *Curr Oncol*. 2011;18(1):18-25. doi: 10.3747/co.v18i1.708.
36. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The Side Effects of Platinum-Based Chemotherapy Drugs: a Review for Chemists. *Dalton Trans*. 2018;47(19):6645-53. doi: 10.1039/c8dt00838h.
37. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-Related Neurotoxicity: How and Why?. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(2):159-68. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.01.001.

