



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIO-ONCOLOGIA

SERGIO HENRIQUE RODOLPHO RAMALHO

SOBREVIVENDO AO CÂNCER - SEMINOMA TESTICULAR E SEU TRATAMENTO
DEVEM SER TRATADOS COMO FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR?
Estudo de Caso e Revisão Narrativa da Literatura

RIO DE JANEIRO
2025

SERGIO HENRIQUE RODOLPHO RAMALHO

SOBREVIVENDO AO CÂNCER - SEMINOMA TESTICULAR E SEU TRATAMENTO
DEVEM SER TRATADOS COMO FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR?
Estudo de Caso e Revisão Narrativa da Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
conclusão do Programa de Pós-
graduação em Cardio-oncologia, do
Instituto Nacional de Cardiologia e da
Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Orientador (a): Prof. Dr. Wolney de Andrade Martins

RIO DE JANEIRO

2025

R166s Ramalho, Sergio Henrique Rodolpho.

Sobrevivendo ao câncer - seminoma testicular e seu tratamento devem ser tratados como fatores de risco cardiovascular? : estudo de caso e revisão narrativa da literatura / Sergio Henrique Rodolpho Ramalho – Rio de Janeiro, 2025.

39 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Pós-Graduação lato sensu em Cardio-oncologia).
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Seminoma testicular. 2. Risco cardiovascular. 3. Cardiotoxicidade. I. Título.

RESUMO

Introdução: Nas últimas décadas, avanços no diagnóstico e tratamento precoce do câncer melhoraram significativamente os desfechos clínicos, aumentando a expectativa de vida dos sobreviventes. Com isso, cresce também o risco de desenvolver outras doenças crônicas precocemente, como as cardiovasculares. Adicionalmente, tratamentos específicos como radio ou quimioterapia, ou novas drogas imunobiológicas, podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares tanto durante o tratamento quanto na fase de sobrevivência. Acredita-se que esse aumento da morbidade cardiovascular seja dose-dependente, causado tanto por lesões diretas no cardiomiócito ou endotélio, como por efeitos indiretos em fatores de risco, como aumento da prevalência de hipertensão, “dismetabolismo” ou sedentarismo. Especificamente para seminomas testiculares, essa correlação tem dois agravantes: a idade precoce de acometimento e o tratamento à base de platinas. É a neoplasia mais comum em homens entre 20 e 40 anos e seu tratamento quimioterápico é a base de platinas, combinado com bleomicina e etoposídeo, o que permite a cura da maioria dos pacientes. No entanto, esse tratamento está associado a um maior risco de doença coronariana e fenômenos tromboembólicos. **Objetivos:** Descrever um caso clínico de seminoma testicular, abordando as implicações cardiovasculares do tratamento e da própria doença. Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o risco cardiovascular envolvido com o seminoma testicular, tanto na fase de tratamento e doença aguda quanto em relação aos sobreviventes e o risco em longo prazo. **Método:** Trata-se de um estudo de caso, complementado por uma revisão narrativa da literatura. Os dados do caso clínico foram coletados a partir do prontuário do paciente e de meu acompanhamento, mediante autorização do paciente. A revisão da literatura foi realizada utilizando bases de dados eletrônicas (PubMed, Scielo), com foco em artigos que abordassem a relação entre seminoma testicular, seu tratamento e o risco cardiovascular, tanto na fase aguda quanto em longo prazo. Foram utilizados termos de busca como "seminoma testicular", "risco cardiovascular", "quimioterapia", "cisplatina", "cardiotoxicidade" e "sobreviventes de câncer". **Resultados:** O caso clínico relatado demonstra a ocorrência de eventos cardiovasculares tardios e graves em um paciente com seminoma testicular submetido a tratamento com quimioterapia

à base de platina. A revisão da literatura reforça que a quimioterapia com platina e combinações está associada a disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, hipertensão, dislipidemia e aumento do risco de infarto do miocárdio e eventos tromboembólicos. Tais eventos têm distribuição bimodal: são mais frequentes no primeiro ano após o tratamento e após 10 anos de remissão da doença. Sobreviventes de seminoma testicular apresentam um risco aumentado de mortalidade por doença cardiovascular em comparação com a população geral. Estudos com fármacos com menos efeitos adversos ainda são escassos. **Conclusões:** Pacientes com seminoma testicular, especialmente aqueles submetidos a quimioterapia com platinas, apresentam um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Entretanto essa associação precisa ser estudada em tempos contemporâneos, com esquemas mais modernos e potencialmente menos tóxicos. É fundamental a vigilância cardiológica contínua desses pacientes, tanto durante o tratamento quanto no seguimento em longo prazo, com manejo agressivo dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e consideração de abordagens terapêuticas que minimizem as lesões cardiovasculares clínicas e subclínicas.

Palavras-chave: Seminoma testicular; Risco cardiovascular; Cardiotoxicidade; Disfunção endotelial, Cisplatina; Carboplatina, Sobreviventes de câncer.

ABSTRACT

Introduction: In recent decades, advances in cancer diagnosis and early treatment have significantly improved clinical outcomes, increasing the life expectancy of survivors. Consequently, there is also a growing risk of developing other chronic diseases prematurely, such as cardiovascular diseases. Additionally, specific treatments like radio- or chemotherapy, or new immunobiological drugs, can increase the risk of cardiovascular events both during treatment and in the survival phase. This increase in cardiovascular morbidity is believed to be dose-dependent, caused by both direct damage to cardiomyocytes or the endothelium, as well as by indirect effects on risk factors such as an increased prevalence of hypertension, dysmetabolism, or sedentary lifestyle. Specifically for testicular seminomas, this correlation has two aggravating factors: the early age of onset and platinum-based treatment. As the most common malignancy in men aged 20 to 40, platinum-based chemotherapy, combined with bleomycin and etoposide, allows for the cure of most patients. However, this treatment is associated with a higher risk of coronary artery disease and thromboembolic phenomena. **Objectives:** To describe a clinical case of testicular seminoma, addressing the cardiovascular implications of the treatment and the disease itself. To conduct a narrative review of the medical literature on the cardiovascular risk involved with testicular seminoma, both in the acute treatment and disease phase, and in relation to long-term survivors and long-term risk. **Method:** This is a case study, complemented by a narrative literature review. The clinical case data were collected from the patient's medical record and my follow-up, with patient authorization. The literature review was performed using electronic databases (PubMed, SciELO), focusing on articles that addressed the relationship between testicular seminoma, its treatment, and cardiovascular risk, both in the acute and long-term phases. Search terms used included "testicular seminoma," "cardiovascular risk," "chemotherapy," "cisplatin," "cardiotoxicity," and "cancer survivors." **Results:** The reported clinical case demonstrates the occurrence of late and severe cardiovascular events in a patient with testicular seminoma who underwent platinum-based chemotherapy. The literature review reinforces that platinum-based chemotherapy and combinations are associated with endothelial dysfunction, accelerated atherosclerosis, hypertension, dyslipidemia, and an increased risk of myocardial infarction and thromboembolic events. Such events have a bimodal distribution: they are more

frequent in the first year after treatment and after 10 years of disease remission. Testicular seminoma survivors present an increased risk of cardiovascular disease mortality compared to the general population. However, studies with more modern drugs are still scarce. **Conclusions:** Patients with testicular seminoma, especially those undergoing platinum-based chemotherapy, present an increased risk of cardiovascular events. Nevertheless, this association needs to be studied in contemporary times, with more modern and potentially less toxic regimens. Continuous cardiological surveillance of these patients is fundamental, both during treatment and long-term follow-up, with aggressive management of traditional cardiovascular risk factors and consideration of therapeutic approaches that minimize clinical and subclinical cardiovascular damage.

Keywords: Testicular seminoma; Cardiovascular risk; Cardiotoxicity; Endothelial dysfunction Cisplatin; carboplatin; Cancer survivors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

FIGURA 1 Conclusão do laudo do Ecocardiograma transtorácico de admissão ao hospital.....	15
FIGURA 2 Eletrocardiograma de admissão hospitalar.....	16
FIGURA 3 Laudo da Ressonância Magnética cardíaca.....	17
FIGURA 4 Ressonância Magnética cardíaca - destaque para o realce tardio transmural em 2 incidências.....	18
FIGURA 5 Angiogramia coronária: detalhe das principais lesões nas artérias coronária direita (CD) no painel A e descendente anterior (DA) no painel B.....	18
FIGURA 6 Laudo da Angiogramia coronária.....	19
FIGURA 7 Principais gráficos e parâmetros do Teste cardiopulmonar (Ergoespirometria) realizado 4 meses após a alta.....	20
FIGURA 8 Resumo dos potenciais mecanismos associados com o risco cardiovascular em pacientes sobreviventes de seminoma testicular.....	30

QUADROS

QUADRO 1 Resumo dos principais agentes terapêuticos para o seminoma testicular e seus efeitos.....	22
QUADRO 2 Principais coortes que demonstram o risco cardiovascular em pacientes com Seminoma Testicular.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente vascular encefálico
BEP	Bleomicina, etoposídeo, platina
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DCV	Doença cardiovascular
FC max	Frequência cardíaca máxima
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
PREV	Porcentagem em relação ao
previsto	
QT	Quimioterapia (BEP)
RT	Radioterapia
SIR	<i>Standardized incidence ratio</i> (razão de incidência padronizada)
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i> (razão de mortalidade padronizada)
TVP	Trombose venosa profunda
esforço	VO ₂ - consumo de oxigênio no pico de

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS.....	13
3	RELATO DO CASO	14
4	REVISÃO DA LITERATURA	20
4.1	INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DE TESTÍCULO	21
4.2	GENERALIDADES SOBRE O TRATAMENTO DO SEMINOMA TESTICULAR	21
4.3	ASSOCIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM SEMINOMA TESTICULAR.....	24
4.4	PRINCIPAIS MECANISMOS DO SEMINOMA TESTICULAR E SEU TRATAMENTO QUE JUSTIFICAM O AUMENTO DO DANO CARDIOVASCULAR	30
4.4.1	Implicações clínicas	32
5	DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

Os significativos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer nas últimas décadas têm proporcionado o aumento da sobrevida livre de doença de algumas neoplasias^{1,2}. No entanto, com a crescente expectativa de vida dos sobreviventes, emerge uma nova preocupação: o risco elevado de desenvolver comorbidades não neoplásicas, com destaque para as doenças cardiovasculares, seja por efeitos crônicos da doença, por paraefeitos de seu tratamento ou por acelerar outras doenças até então subclínicas¹⁻³.

A relação entre o câncer e a doença cardiovascular é multifacetada. Desde o compartilhamento de fatores de risco, como tabagismo, obesidade, maus hábitos alimentares, sedentarismo, até a manifestação clínica de doenças subclínicas como a aterosclerose⁴. O próprio câncer pode influenciar o sistema cardiovascular, induzindo um status pro-inflamatório que potencializa a disfunção endotelial como gatilho, ou de forma mais direta, a toxicidade induzida por quimioterapia, radioterapia ou terapias alvo e imunobiológicas. Essa cardiotoxicidade pode manifestar-se por lesões diretas nos cardiomiócitos ou no endotélio vascular, ou por efeitos indiretos que exacerbam fatores de risco cardiovascular tradicionais subjacentes, como hipertensão arterial, dislipidemia, dismetabolismo³⁻⁵. A especificidade e a magnitude desses efeitos dependem de diversos fatores, dos quais destacam-se: o tipo de câncer, a terapêutica utilizada, a idade no diagnóstico, presença de comorbidades e as medidas preventivas adotadas.

Especificamente o seminoma testicular, uma das neoplasias mais comuns em homens jovens, com pico de incidência entre 20 e 40 anos, representa essa questão⁶, onde o cardio-oncologista pode ter papel fundamental de vigilância. Apesar de sua alta taxa de cura, alcançada frequentemente com regimes de quimioterapia à base de platinas combinadas com bleomicina e etoposídeo (referida como esquema BEP)⁷, esse tratamento está potencialmente associado a um aumento no risco de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, fenômenos tromboembólicos e disfunção endotelial⁸⁻⁹.

Nesse contexto, seja no aumento morbimortalidade inicial associado a eventos tromboembólicos ou na maior taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais nos sobreviventes, é relevante para o cardiologista e sobretudo para o cardio-

oncologista, reconhecer o câncer e seu tratamento como um potencial fator de risco cardiovascular a ser identificado, acompanhado e considerado no cuidado destes pacientes¹⁰, particularmente no seminoma testicular pela idade de acometimento e as consequências de seu tratamento.

2 OBJETIVOS

- 1- Descrever um estudo de caso de um paciente com seminoma testicular e suas complicações cardiovasculares.
- 2- Realizar uma revisão narrativa da literatura direcionada para explorar e discutir a magnitude do risco cardiovascular, tanto na fase aguda da doença e tratamento quanto na fase de sobrevivência em longo prazo e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

3 RELATO DO CASO

O caso relatado a seguir foi acompanhado pelo autor em sua última fase e as informações prévias foram fornecidas pelo paciente com seu consentimento, seguindo os pré-requisitos éticos. Este caso foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o registro CAAE 88676425.0.0000.0257.

Homem previamente hígido, nunca havia fumado, praticava atividade física regular desde a adolescência. Como história familiar relevante, sua mãe teve infarto do miocárdio não fatal, aos 70 anos e sua irmã aos 60 anos. Ambas tabagistas.

Ele percebeu dor e edema testicular à esquerda e procurou atendimento. Foi então diagnosticado com seminoma testicular aos 27 anos (2002). Já na abertura do quadro, apresentou metástases no lobo pulmonar inferior direito e no peritônio. Foi tratado com quimioterapia neoadjuvante (etoposídeo, cisplatina, bleomicina) e posteriormente com orquiectomia esquerda com esvaziamento linfático e ressecção das lesões peritoneais. Houve significativa redução da lesão pulmonar e dos nódulos peritoneais, optando-se por manter tratamento conservador inicial. Exames clínicos e de imagem subsequentes mostraram estabilidade da doença. Com boa resposta, manteve acompanhamento regular com oncologista.

Em 2010, aos 35 anos, foi observado crescimento da lesão pulmonar e aparecimento de nova massa no lobo pulmonar inferior direito, cuja biopsia confirmou a metástase tardia. Com a recidiva foi tratado novamente com esquema similar (Etoposídeo, carboplatina, bleomicina) e adicionado paclitaxel. Também optado pela associação com radioterapia direcionada às lesões em lobo pulmonar inferior direito. Novamente teve boa resposta, com resolução desta recidiva e sem outros tumores detectados. Manteve acompanhamento regular. Com esse novo quadro, foi aprovada sua aposentadoria e o paciente manteve-se com adesão ao seguimento, mantendo atividade física regular que consistiu de musculação cinco vezes por semana e aeróbico duas vezes por semana.

Em 2015, aos 40 anos, deu entrada pela emergência do hospital devido ao quadro de hemoptoicos e redução na capacidade funcional. Na investigação foi observada metástase brônquica com obstrução dinâmica do brônquio fonte direito e foi então optado pela pneumectomia direita. Nesta internação, foi observada redução da função renal, até então obscura, com atrofia do rim direito pela tomografia, sem causa diagnosticada. As hipóteses foram lesão vascular ou parenquimatosa,

pósradioterapia ou pós-cirurgia. A cirurgia foi bem-sucedida como terapia única, retornando ao acompanhamento oncológico e com retorno progressivo a sua atividade física regular.

Aos 47 anos, ou seja, doze anos após o último tratamento quimio e radioterápico e sete anos após a última cirurgia, teve episódio de dor torácica infraescapular esquerda, súbita, ventilatório-dependente, com duração prolongada e procurou o pronto-atendimento. Na internação, tinha febre, leucocitose ($12\text{mil}/\text{mm}^3$) e proteína C reativa aumentada ($4\text{mg}/\text{dL}$). Não foi realizado eletrocardiograma. Tomografia mostrou consolidação e vidro fosco em base pulmonar esquerda. Diagnosticada pneumonia, recebeu ceftriaxone por 5 dias e teve alta hospitalar.

Retornou em 48h dispneico, com edema de membros inferiores e 6kg acima do peso habitual. Na reavaliação, a hipótese principal informada foi de tromboembolismo pulmonar (TEP). Pela função renal limítrofe (creatinina $2,2\text{mg}/\text{dL}$), foi feito diagnóstico de TEP pela cintilografia de ventilação/perfusão e foi então iniciada anticoagulação plena com enoxaparina. Solicitada transferência hospitalar pela família.

Chegando ao outro hospital, foi admitido na unidade de terapia intensiva. Estava em síndrome de insuficiência cardíaca aguda, com congestão pulmonar e sistêmica. Havia hipocinesia difusa (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo= $20\%-25\%$) e áreas discinéticas pelo ecocardiograma da admissão (ver Figura 1), BNP= $8.290\text{pg}/\text{mL}$ e troponina de $1.200\text{ng}/\text{mL}$, com aproximadamente 8 dias de evolução.

Cavidades cardíacas:

Aumento do volume do átrio esquerdo.

Índice de VAE= $35\text{ml}/\text{m}^2$

Função cardíaca:

Disfunção sistólica importante do ventrículo esquerdo, fração de ejeção estimada(subjetiva)= entre $20\%-25\%$.

Hipocinesia difusa, acinesia inferior e inferolateral médio e apical, sugere discinesia dos segmentos apicais.

Função sistólica global do ventrículo direito diminuída.

Figura 1: Conclusão do laudo do ecocardiograma transtorácico de admissão ao hospital
Fonte: registro médico.

O eletrocardiograma de admissão mostrava frequência de 90bpm, sobrecarga atrial esquerda, sobrecarga ventricular esquerda, alteração mista de repolarização ventricular em paredes inferior e anterolateral (ver Figura 2). Respondeu aos diuréticos, ventilação não invasiva, betabloqueador e vasodilatadores. Havia a hipótese inicial de miocardite pós-infecciosa, síndrome coronariana subaguda ou complicações da potencial embolia pulmonar (pulmão único).

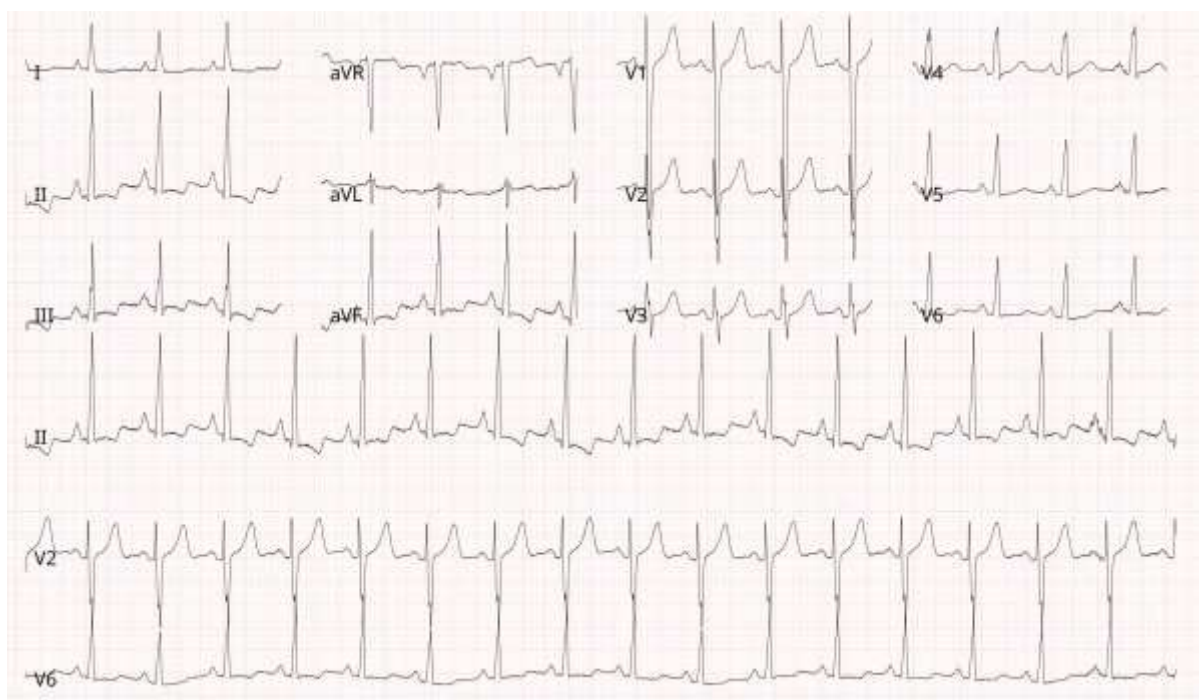


Figura 2: eletrocardiograma de admissão hospitalar
Fonte: registro médico.

Foi solicitada ressonância nuclear magnética (Figuras 3 e 4), que mostrou grave disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção de 21%, e realce tardio de distribuição transmural em paredes lateral, anterior basal, septal e inferior apicais e ápice do ventrículo esquerdo, sugerindo fortemente lesão isquêmica, com baixo potencial de recuperação contrátil.

Medidas e Cálculos

<i>Ventrículo Esquerdo</i>			
Septo:	8	mm	Volume diastólico final indexado: 135mL/m ²
Parede posterior:	3	mm	Volume sistólico final indexado: 107mLm ²
Diâmetro diastólico:	67	mm	Fração de ejeção (Simpson): 21%
Diâmetro sistólico:	61	mm	Índice de massa: 71g/m ²

<i>Ventrículo Direito</i>			
Volume diastólico final indexado:	73	mL/m ²	
Volume sistólico final indexado:	56	mL/m ²	
Fração de ejeção (Simpson):	24	%	

Descrição

Ventrículo Esquerdo

Cavidade com dilatação de grau acentuado.

Afilamento parietal de toda a parede lateral além dos segmentos anterior basal, septal e inferior apicais e ápex.

Disfunção sistólica de grau acentuado, à custa de alterações da contração segmentar:

- Acinesia: de toda a parede lateral além dos segmentos anterior basal, septal e inferior apicais e ápex.

Ausência de sinais de edema miocárdico.

Ventrículo Direito

Cavidade de dimensões normais.

Espessura parietal conservada.

Disfunção sistólica global de grau acentuado, à custa de hipocinesia difusa.

Átrio Esquerdo

Dimensões no limite superior da normalidade.

Átrio Direito

Dimensões normais.

Valvas Cardíacas

Valva mitral com abertura e mobilidade preservadas, exibindo moderado a acentuado jato de insuficiência.

Valva tricúspide com abertura e mobilidade preservadas, exibindo discreto jato de insuficiência.

Valva aórtica com abertura e mobilidade preservadas.

Pericárdio

Ausência de áreas de espessamento ou derrame pericárdico.

Realce Tardio Miocárdico

Áreas de realce tardio miocárdico, compatíveis com infarto (necrose/fibrose), de padrão transmural (acometendo mais de 50% da espessura parietal), de toda a parede lateral e nos segmentos anterior basal, septal e inferior apical e ápex do ventrículo esquerdo, indicando baixo potencial de recuperação contrátil (ausência de viabilidade).

Figura 3: Laudo da Ressonância Magnética cardíaca

Fonte: registro médico.

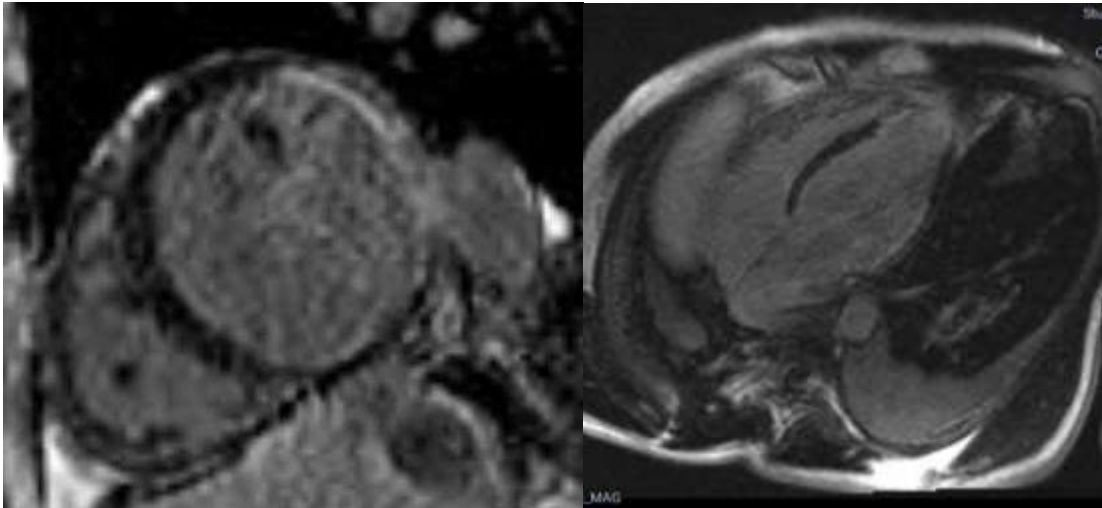


Figura 4: Ressonância Magnética cardíaca - destaque para o realce tardio transmural em 2 incidências. Fonte: registro médico.

Para esclarecimento diagnóstico, submetido posteriormente a angiocoronariografia (Figuras 5 e 6), que mostrou lesão trivascular grave, com extensa circulação colateral.

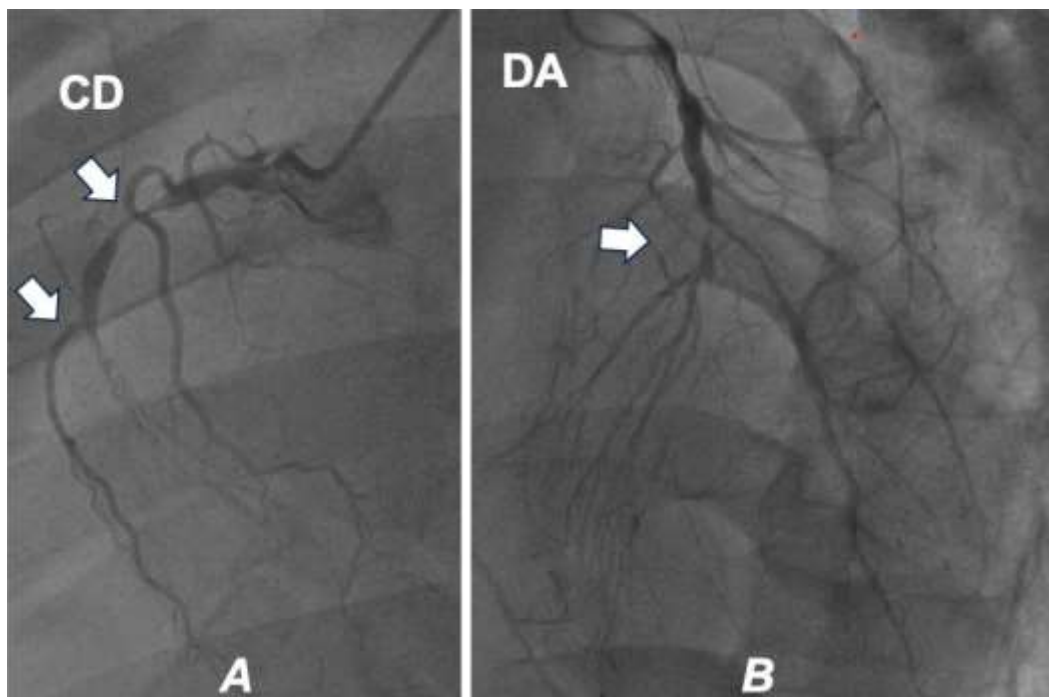


Figura 5: Angiogramas coronários: detalhe das principais lesões nas artérias coronária direita (CD) no painel A e descendente anterior (DA) no painel B. Fonte: registro médico

Tronco da Coronária Esquerda (TCE): Trajeto e calibre normais, com lesão obstrutiva de 30% no terço médio e distal, com fluxo preservado.

Coronária Descendente Anterior (DA): Apresenta lesão obstrutiva de 95% ao nível do segundo Ramo Diagonal, seguida de oclusão, sendo leito distal opacificado por circulação colateral grau II de Rentrop.

Primeiro Ramo Diagonal (Dg1): Trajeto normal, de calibre difusamente fino, com lesão obstrutiva de 40% no terço proximal.

Segundo Ramo Diagonal (Dg2): Trajeto e calibre normais, com lesão obstrutiva de 70% no terço proximal.

Coronária Circunflexa (CX): Apresenta oclusão no segmento proximal e opacifica-se distalmente por circulação colateral intracoronária grau II de Rentrop.

Circulação colateral intercoronária grau III de Rentrop para ramos Descendente Posterior e Ventricular Posterior direitos.

Coronária Direita (CD): Trajeto e calibre normais, apresenta lesão obstrutiva de 90% em terço proximal e lesão sub-oclusiva segmentar (99%) em terço médio para distal, com Ramos Descendente Posterior e Ventricular Posterior, não opacificados adequadamente, havendo competição de fluxo nos leitos distais.

Ventriculografia esquerda: Não realizada.

CONCLUSÃO:

- Doença aterosclerótica coronária importante
- Coronárias Descendente Anterior e Circunflexa ocluídas
- Coronária direita com lesão sub-oclusiva e competição de fluxo distal devido circulação colateral proveniente da Coronária Esquerda.

Figura 6: Laudo da Angiocoronariografia

Fonte: registro médico

Segue sob acompanhamento semestral com oncologista e só posteriormente fora encaminhado, para tratamento com cardiologista. Não havia diagnóstico de hipertensão arterial ou dislipidemia, apesar de informar que seu colesterol total sempre ter sido ao redor de 200mg/dL. Após o evento, permaneceu com alvos terapêuticos atingidos (LDL= 41mg/dL, PA=100x60mmHg, FC= 80bpm, SatO₂=92%), tem creatinina=1,8mg/dL, HbA1c= 5,4%. Ecocardiograma e ECG de acompanhamento sem mudanças evolutivas. Está realizando atividade física regular. Em 2024 foi submetido a teste cardiopulmonar (FIGURA 7), atingindo FC pico de 133bpm (76% da prevista), com VO₂ de pico de 32mL/kg/min (78% do previsto).



Figura 7: Principais gráficos e parâmetros do Teste cardiopulmonar (Ergoespirometria) realizado 4 meses após a alta.

Legenda: FC max - frequência cardíaca máxima; VO2 - consumo de oxigênio no pico de esforço; prev - porcentagem em relação ao previsto.

Fonte: registro médico

Portanto, paciente com seminoma testicular que necessitou de quimio e radioterapia, com duas recidivas, sem identificação de fatores de risco maiores para doença cardiovascular. Doze anos depois do último esquema BEP, tem quadro agudo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, provavelmente isquêmica tratada fora de janela, de modo conservador. Teve diagnóstico e tratamento tardios pela apresentação atípica e pela baixa suspeição da potencial associação da doença oncológica – *per se* e pelo tratamento quimio e radioterápico – com a doença cardiovascular e por confundidores tais como pulmão único, alteração anatômica e sobreposição de síndromes. Este caso ilustra a complexidade da abordagem de pacientes com histórico de seminoma testicular, ressaltando a necessidade de uma vigilância cardiológica proativa devido ao risco aumentado de doença cardiovascular grave e potencialmente fatal.

4 REVISÃO DA LITERATURA

Para subsidiar o estudo de caso, segue uma revisão narrativa da literatura sobre o seminoma testicular, seus tratamentos e sua potencial relação com eventos

cardiovasculares, com foco no interesse do cardiologista ou cardio-oncologista em familiarizar-se e municiar-se de informação para lidar com pacientes nesta condição.

O câncer testicular, e em particular o seminoma, é a neoplasia sólida mais comum em homens jovens, com pico de incidência entre a segunda e a quarta décadas de vida⁶. Apesar de raro, representando aproximadamente 0,7% de todos os cânceres, acomete homens jovens e, portanto, com impactos sociais, econômicos e de saúde pública¹¹. Felizmente, o diagnóstico é feito em estágios iniciais em 70% dos casos e com elevada taxa de sucesso com orquiectomia, quimioterapia e radioterapia¹². Portanto, os sobreviventes ao câncer de testículo, se tornam uma população de interesse especial ao cardio-oncologista, tendo em vista a baixa idade de acometimento e a associação do tratamento não-cirúrgico com doença cardiovascular precoce, como se pretende demonstrar a seguir.

4.1 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DE TESTÍCULO

A incidência global de câncer testicular é de aproximadamente 1,7 casos por 100.000 homens por ano¹³. Há heterogeneidade geográfica, sendo a maior incidência na Europa com 6,4/100.000, seguida pela América do Norte (5,5) e Oceania (5,5), América Latina e Caribe (3,8), com as menores incidências relatadas na África (0,59) e Ásia (0,76)¹³.

Apesar da baixa incidência, a mortalidade global é baixa estimando 0,2/100000 homens¹³. Apesar de a Europa ter as maiores incidências, a mortalidade tende a ser maior nos países em desenvolvimento, como na América Latina e Caribe com mortalidade estimada em 0,55 mortes/100000 homens¹⁴.

No Brasil, houve aumento de 0,36 em 2001 para 0,41 mortes por 100.000 homens em 2015, com manutenção da tendência de aumento até 2030. Assimetrias no acesso aos serviços, desigualdades sociais, determinantes biológicos são potenciais fatores associados ao esperado aumento da mortalidade¹⁴.

4.2 GENERALIDADES SOBRE O TRATAMENTO DO SEMINOMA TESTICULAR

Globalmente, a detecção precoce e os avanços significativos nos esquemas terapêuticos têm impactos positivos sobre as taxas de sobrevivência em 5 anos para o seminoma, atingindo 80% a 90%¹². Além da orquiectomia, a base do tratamento quimioterápico é o regime baseado em platina, como o esquema BEP: cisplatina, etoposídeo e bleomicina.

O racional para o uso deste esquema inicia nas décadas de 1960 e 1970. A cisplatina, por seu efeito alquilante, demonstrou uma atividade contra tumores de células germinativas. Seu mecanismo de ação envolve a formação de ligações cruzadas com o DNA, inibindo a replicação celular e induzindo a apoptose em células tumorais de divisão rápida^{6,15-16}.

Posteriormente, foi demonstrado que a combinação da cisplatina com o etoposídeo (um inibidor da topoisomerase II) e a bleomicina (um antibiótico antitumoral que causa quebras na fita de DNA) ocasionou um sinergismo que aumenta a eficácia citotóxica e minimiza o desenvolvimento de resistência¹⁵.

Embora o tratamento com o esquema BEP tenha contribuído sobremaneira para a redução da mortalidade no câncer de testículo, há efeitos diretos no curto prazo, tanto da doença em si, quanto do tratamento, habitualmente dosedependente. Os efeitos esperados e paraefeitos descritos, podem ser sumarizados no quadro 1.

QUADRO 1: Resumo dos principais agentes terapêuticos para o seminoma testicular e seus efeitos

Agente Terapêutico	Efeitos Esperados no Tratamento	Principais Efeitos Adversos	Efeitos Adversos Cardiovasculares
Cisplatina	Padrão para Seminoma Avançado (Estágios II, III) e/ou Recidivado Induz morte celular por ligação ao DNA.	Curto prazo: náuseas e vômitos (muito emetogênico), nefrotoxicidade (lesão renal tubular), ototoxicidade (tinnitus, perda auditiva), neurotoxicidade periférica (neuropatia), mielossupressão (anemia, neutropenia, trombocitopenia), fadiga, hipomagnesemia	Curto Prazo: Eventos tromboembólicos (arteriais e venosos incluindo IAM e AVC), fenômeno de Raynaud, hipertensão aguda, espasmo coronariano (raro)
Agente Terapêutico	Efeitos Esperados no Tratamento	Principais Efeitos Adversos	Efeitos Adversos Cardiovasculares

		Longo Prazo: Nefrotoxicidade crônica, ototoxicidade permanente, neuropatia persistente, fadiga crônica, infertilidade.	Médio Prazo: Hipertensão arterial (devido a dano renal e disfunção endotelial), disfunção endotelial, aterosclerose precoce, aumento do risco de infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares.
Etoposídeo	Padrão para Seminoma Avançado (Estágios II, III) e/ou Recidivado (parte do esquema PEB): Inibe a topoisomerase II, levando a quebras de DNA e apoptose	Curto Prazo: Mielossupressão (neutropenia é a mais comum e dose- limitante), náuseas e vômitos, alopecia, mucosite, fadiga.	Curto Prazo: Hipotensão (infusional, se infusão rápida), arritmias (raro).
		Longo Prazo: Leucemia mieloide aguda secundária (especialmente se altas doses ou esquemas prolongados), neuropatia periférica leve.	Médio Prazo: Não associado a cardiotoxicidade significativa a longo prazo como a cisplatina, mas em combinação, pode contribuir indiretamente para o perfil de risco geral.
Bleomicina	Parte do esquema PEB para Seminoma Avançado (Estágios II, III) e/ou Recidivado; ocasionalmente em seminoma estágio I para redução de dose (associado à carboplatina) [5]. Causa quebras na fita de DNA, inibindo a síntese de DNA, RNA e proteínas.	Curto Prazo: Reações de hipersensibilidade (febre, calafrios, erupções cutâneas), mucosite, hiperpigmentação da pele, toxicidade pulmonar (pneumonite).	Curto Prazo: Fenômeno de Raynaud (com cisplatina, especialmente).
		Longo Prazo: Fibrose pulmonar (toxicidade pulmonar crônica, potencialmente fatal, dose- dependente), alterações ungueais, flagelados.	Médio Prazo: Não é primariamente cardiotóxica; o fenômeno de Raynaud pode persistir.
Radioterapia	Seminoma Estágio I (alternativa à vigilância ou carboplatina); Seminoma Estágio II (dependendo do volume ganglionar e localização); Irradiação de resíduos tumorais. Dano ao DNA celular	Curto Prazo: Fadiga, reações cutâneas no campo de irradiação, mucosite (se campo inclui orofaringe), náuseas, diarreia (se campo abdominal), mielossupressão (se campo grande).	Curto Prazo: Pericardite aguda, miocardite, arritmias (irradiação mediastinal para metástases).
		Longo Prazo: Fibrose tecidual no campo de	Médio Prazo (irradiação

Agente Terapêutico	Efeitos Esperados no Tratamento	Principais Efeitos Adversos	Efeitos Adversos Cardiovasculares
	que leva à morte celular.	irradiação, toxicidade gastrointestinal, infertilidade, risco aumentado de segundas neoplasias malignas.	torácica/ mediastinal/ abdominal superior): Doença coronariana acelerada (estenose), doença valvar cardíaca (fibrose e calcificação), cardiomiopatia restritiva ou dilatada, pericardite crônica, disfunção autonômica.

Fonte: Autoria própria, baseado nas referências 1, 2, 4, 5, 15, 17-23.

Portanto, a antecipação das possíveis complicações e efeitos deletérios do tratamento quimio ou radioterápico pode aumentar o grau de vigilância e facilitar estratégias para mitigar os riscos ou trata-los precocemente.

4.3 ASSOCIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM SEMINOMA TESTICULAR

Como resumido no quadro anterior, há paraefeitos cardiovasculares que, dada a idade dos pacientes acometidos, podem em longo prazo manifestar como disfunção cardiovascular. Este risco tem sido descrito em estudos observacionais, principalmente em coortes de sobreviventes, tendo como comparadores a população sem câncer ou pacientes que foram tratados apenas com orquiectomia, que sabidamente tem risco igual ao da população geral e isoladamente é o tratamento para doença em estágio I.

Um resumo das principais descrições da associação do risco cardiovascular com seminoma testicular e seu tratamento pode ser encontrado no Quadro 2.

Quadro 2: Principais coortes que demonstram o risco cardiovascular em pacientes com Seminoma Testicular.

Coorte e Período de Tratamento	Número Total de Pacientes	Tratamento (n)	Acompanhamento Mediano	Desfecho	Risco de DCV
Hudart et al ²⁰ Inglaterra 1982-1992	992	Cirurgia (242) Radioterapia (230) Quimioterapia (130) QT+RT (130)	10,2 anos	Doença arterial coronária não fatal e Morte CV (68 eventos)	Comparado a orquiectomia isolada e ajustado por idade: Quimioterapia RR 2,59 (IC95% 1,15-5,84); Radioterapia RR 2,40 (IC95% 1,04-5,45). Quimio+RT? RR 2,78 (IC95% 1,09-7,07) comparado a orquiectomia isolada. Não atribuível a aumento nos fatores de risco tradicionais.
van den Belt-Dusebout ²⁴ Países Baixos 1965-1995	2.512	Cirurgia (362) Radioterapia (1104) Quimioterapia (664) QT+RT (188)	18,4 anos	Doença arterial coronária não fatal	Comparado a população geral. Após RT, Risco aumentado de: - IAM (SIR 1,6; IC 95% 1,1-2,3)/ - DAC crônica (SIR 1,7; IC 95% 1,3-2,2) Após Quimio +/- RT risco aumentado de DAC crônica (SIR 1,6; IC95% 1,1-2,3). Risco global de DCV aumentado após RT (HR 1,7; IC 95% 1,1-2,6) e Quimio +/- RT (HR 2,8; IC95% 1,8-4,4) vs cirurgia isolada.

Haugnes et al. ²⁵ Noruega 1980-1994	990	Cirurgia (206) Radioterapia (386)	19 anos	Doença da artéria coronária	Comparado a orquiectomia isolada: Radioterapia: HR 2,1 (IC95% 0,78-5,4) QT: HR 5.7 (IC95% 1.9-17.1)
--	-----	--	---------	-----------------------------	---

Coorte e Período de Tratamento	Número Total de Pacientes	Tratamento (n)	Acompanhamento Mediano	Desfecho	Risco de DCV
		QT (161) QT+RT (34) Outros (93)			QT+RT: HR 5,3 (IC95% 1,5 -18,3)
Lauritsen et al. ²⁶ Dinamarca 1984-2007	5.185	Cirurgia (3332) Radioterapia (780) Quimioterapia (1819)	15,8 anos	Doença da artéria coronária	Comparado a população geral Cirurgia: HR 1,03 (IC95% 0,86-1,23) Radioterapia: HR 0,96 (IC 95% 0,70-1,31) Quimioterapia: HR 1,37 (IC95% 1,09 -1,71)
Beard et al. ²⁷ SEER (seminoma estágio I) EUA 1973-2001	9.193	Cirurgia (2014) Radioterapia (7179)	Cirurgia: 10,9 Radioterapia: 12,7 anos	Mortalidade por DCV	Cirurgia: SMR 1,02 (IC95% 0,76-1,37) Radioterapia: SMR 0,89 (IC95% 0,76 -1,04)

Terbuch et al ²⁸ Áustria 1994-2013	406	Cirurgia (312) Radioterapia (57) Carboplatina (37)	Cirurgia: 8,7 anos Radioterapia: 9,7 anos Carboplatina: 3,4 anos	Eventos cardiovasculares (total 23): IAM, DAC, AVE, DAOP	Risco de evento cardiovascular em 10 anos de 5,6% (IC95% 3,2-8,8). Diferença de risco em 10 anos de acompanhamento: - Radioterapia vs cirurgia: 9,0%, IC95% 2,3-15,8% - Radioterapia vs carboplatina: 16,0%, IC95% 6-25 %
Lubberts et al ²⁹	4748	Não discriminados	16,1 anos	DAC não fatal, IC, morte CV (272)	Quimioterapia combinada com cisplatina associada a risco aumentado de DCV vs orquiectomia isolada (HR
Coorte e Período de Tratamento	Número Total de Pacientes	Tratamento (n)	Acompanhamento Mediano	Desfecho	Risco de DCV
Países baixos (coorte multicêntrica) 1976-2007					1,9; IC 95% 1,1-3,1). Fatores de risco adicionais para DCV: obesidade/tabagismo (HR 4,6), fenômeno de Raynaud (HR 1,9), dislipidemia (HR 2,8), história familiar positiva (HR 2,9). Alta prevalência de fatores de risco cardiometabólicos (dislipidemia 86%, HAS 50%, Síndrome Metabólica 35%).
Gonzalez-Billalabeitia et al ³⁰ 2004-2014	416 pacientes (multicêntrico)	Todos com QT baseado em platina	49 meses	TVP	38 pacientes (9%) com TVP. No diagnóstico 2,6%, no tratamento 5%, depois do tratamento 1,4%. TVP tem associação com menor tempo livre de doença e com menor taxa de sobrevida.

Legenda: DCV - Doença cardiovascular; REF - referência; QT - quimioterapia (BEP); RT - radioterapia; RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; SIR - standardized incidence ratio (razão de incidência padronizada); DAC - doença arterial coronariana; HR - hazard ratio; SMR - standardized mortality ratio (razão de mortalidade padronizada); IAM - infarto agudo do miocárdio; AVE - acidente vascular encefálico; DAOP - doença arterial obstrutiva periférica; HAS - hipertensão arterial sistêmica; TVP - trombose venosa profunda.

Fonte: Modificado da referência 31.

Neste resumo pode ser observado que pacientes em estágio I da doença tratado somente com orquiectomia não tem risco diferente da população geral se são usados como comparadores²⁷.

A radioterapia isolada tem dados conflitantes. Mesmo contemporâneas, algumas coortes mostram aumento do risco CV com a radioterapia isolada comparada a orquiectomia isolada²⁰ ou com a população geral ²⁴. Mas outras não identificaram associação independente da radioterapia com doença coronariana fatal ou não fatal^{25,27}. A radioterapia direcionada para o testículo isoladamente não tem relação independente inequívoca com risco cardiovascular. Entretanto, já se sabe que a radioterapia per se aumenta o risco de cardiotoxicidade se realizada na região torácica, mediastino ou abdome superior². O QUADRO 2 mostra também que a radioterapia quando combinada à quimioterapia parece contribuir para maior risco de desenvolver doença arterial coronariana.

Quanto a quimioterapia, o esquema BEP está associado ao aumento da incidência de trombose venosa profunda, predominantemente durante o tratamento. Apesar de baixa prevalência (9%), o diagnóstico de TVP tem valor prognóstico independente na sobrevida destes pacientes ³⁰.

O risco de doença cardiovascular associado ao esquema BEP tem sido consistente em diferentes registros (QUADRO 2). A frequência de fatores de risco tradicionais como hipertensão, dislipidemia tende a ser maior entre os sobreviventes quando comparados a população geral, mas mesmo em modelos ajustados para estas variáveis, o risco atribuído à quimioterapia se mantém independente ²⁹.

Como relatado previamente ³¹, o risco de doença arterial coronariana pode ser até 6 vezes maior em pacientes que receberam BEP comparado aos pacientes submetidos a orquiectomia apenas. Além disso, com base em uma coorte dinamarquesa, descreve que essa associação não é linear, sendo o risco de infarto (HR 6,3; IC95% 2,9-13,9), de acidente vascular encefálico (HR 6,0; IC95% 2,6-14,1) e TVP (HR 24,7; IC95% 14,0-43,6) maior no primeiro ano após a QT. Esse risco parece se igualar a população geral depois disso, a partir do 10º ano pós-BEP o risco de infarto (HR 1,4; IC95% 1,0-2,0) e de morte cardiovascular (HR 1,6, IC95% 1,0-2,5) voltam a se elevar ²⁶.

4.4 PRINCIPAIS MECANISMOS DO SEMINOMA TESTICULAR E SEU TRATAMENTO QUE JUSTIFICAM O AUMENTO DO DANO CARDIOVASCULAR

Especula-se que, tanto possíveis efeitos diretos da doença, impondo um status inflamatório subclínico prolongado, quanto lesões crônicas induzidas por metabólitos das drogas, sobretudo as platinas, ao endotélio vascular formam os substratos fisiopatológicos atribuídos ao risco cardiovascular de curto e longo prazos.

Dentre os principais fármacos, algumas particularidades podem ser observadas. Integrantes do esquema PEB, o etoposídeo e a bleomicina são menos tóxicos isoladamente para o sistema cardiovascular, embora raramente possam estar associados a hipotensão, arritmias, pericardite e miocardite. A associação dos quimioterápicos potencializa tanto os efeitos terapêuticos, mas também os efeitos tóxicos das platinas^{2,17}.

As platinas, sobretudo a cisplatina, base do tratamento do câncer testicular, pode induzir uma série de efeitos deletérios no sistema cardiovascular, que se manifestam durante o tratamento e podem persistir ou surgir anos depois. Um dos principais mecanismos é a disfunção endotelial¹⁸; precursor da aterosclerose, contribuindo para a aceleração do processo de formação de placas ateroscleróticas em pacientes jovens.

A ligação da platina com componentes intracelulares pode levar a danos no DNA vascular que por sua vez produz mudanças nas isoformas da proteína kinase C, nos canais transmembrana (TRPC1), no fator nuclear de células B ativadas (NF-kB), que levam a uma hiperpermeabilidade e disfunção endotelial, que retroalimentam a inflamação e o estado pro-trombótico. Além disso, estresse oxidativo mediado por radicais livres de oxigênio produzidos por dano mitocondrial também contribuem para apoptose e morte celular, contribuindo como potencial mediador de danos ao sistema cardiovascular ³².

Estas alterações podem sem manifestar como microalbuminúria, diminuição da fibrinólise e aumento de interleucinas inflamatórias que são descritos como sinais préclínicos ou precoces de aterosclerose em sobreviventes de câncer testicular, indicando um estado pró-trombótico e pró-inflamatório ³³.

A hipertensão arterial é outra comorbidade cardiovascular comum em pacientes submetidos a quimioterapia com cisplatina. O dano renal induzido pela cisplatina (nefrotoxicidade) pode levar à disfunção tubular e glomerular, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento da hipertensão ¹⁹. Além disso, a dislipidemia, também tem sido relatada em pacientes tratados com quimioterapia para seminoma, intensificando o perfil de risco cardiovascular ²⁵.

Portanto, o dano endotelial induzido pelas platinas associado a coexistência e/ou o agravamento dos fatores de risco tradicionais, formam o substrato fisiopatológico para a maior incidência de eventos nos sobreviventes de seminoma, resumido na FIGURA 8.

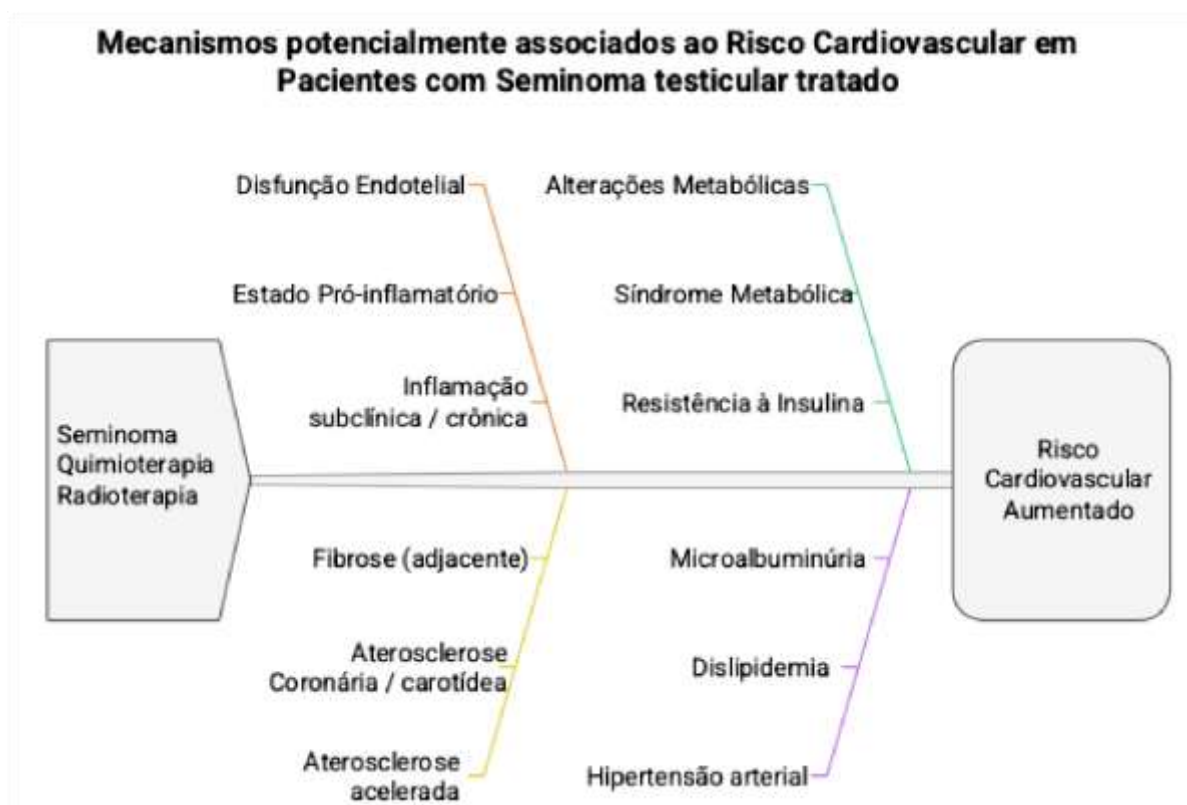


Figura 8: Resumo dos potenciais mecanismos associados com o risco cardiovascular em pacientes sobreviventes de seminoma testicular

Uma crítica importante a se destacar é que os registros que associam risco cardiovascular ao tratamento com platinas foram iniciados ainda nas décadas de 70, 80 e 90 e incluíram basicamente a cisplatina. Alguns envolvem a carboplatina, mas com menor representatividade, e bem menos com a oxaliplatina. Há descrito que a

toxicidade cardiovascular, os efeitos pro-trombóticos e a incidência de hipertensão e insuficiência coronariana são mais raras para estes fármacos ³². Sendo assim, o risco cardiovascular pode estar superestimado com os dados atuais. Novos estudos com esquemas mais modernos são necessários para atualizar a magnitude da associação e o manejo destes pacientes ³¹.

4.4.1 Implicações clínicas

O reconhecimento da exposição precoce ao câncer e ao tratamento deve ser valorizada na história médica. Apesar de a frequência das complicações cardiovasculares não ser elevada, a sua presença implica em pior prognóstico. Para a identificação e a estratificação do risco cardiovascular, devem ser considerados o tipo da platina utilizada, a dose cumulativa, bem como a associação com radioterapia, presença de fatores de risco tradicionais, tanto no curto quanto no longo prazo são cruciais para a implementação de estratégias de acompanhamento e prevenção. Após o primeiro ano de tratamento e após 10 anos, o risco de doença cardiovascular fatal e não fatal são maiores e esta lacuna deve ser uma oportunidade para monitoramento e prevenção.

Apesar da evidência da periodicidade ideal para monitoramento e reavaliações ser limitada, recomenda-se que os sobreviventes de seminoma testicular sejam submetidos a um rastreamento regular para fatores de risco cardiovasculares, incluindo pressão arterial, perfil lipídico, glicemia e avaliação de estilo de vida pelo menos anualmente².

A intervenção precoce com modificações de estilo de vida, como dieta saudável e exercícios físicos, e, se necessário, tratamento farmacológico agressivo da hipertensão, dislipidemia e diabetes, é fundamental para mitigar esse risco^{2,3,17}. A conscientização tanto dos pacientes quanto dos profissionais de saúde sobre essa necessidade de acompanhamento dos sobreviventes é essencial para melhorar a qualidade de vida e a longevidade dos sobreviventes. O cardio-oncologista tem papel central na tangibilização desse risco, que parece oculto nos períodos de remissão, e no acompanhamento ativo desses pacientes.

5 DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado ilustra a complexidade da interação entre o seminoma e as complicações cardiovasculares tardias. Além disso, à luz do estudo do caso com a revisão descrita, há várias oportunidades de aprendizado visando melhorar a qualidade do cuidado dos pacientes com seminoma e risco cardiovascular.

Antes do diagnóstico, paciente com 27 anos, não havia identificado risco cardiovascular. A história familiar ainda era pouco relevante. Era fisicamente ativo, portanto de antemão não foi identificado risco. Não teve complicações agudas.

Em seguida, por oito anos em remissão, sempre manteve estilo de vida ativo, com peso controlado e, depois do diagnóstico, ficou mais atento a sinais e sintomas não habituais. Acompanhou com oncologista apenas. Aqui talvez seja o primeiro ponto de aprendizado. Esse momento seria propício para o acompanhamento com cardiooncologista, pois poderia ser submetido a uma triagem com exame clínico e complementar voltados para o sistema cardiovascular.

Aos 35 anos, com a recidiva, foi exposto a novo esquema, não mais com cisplatina, agora com carboplatina. Possivelmente com um melhor perfil de segurança. Entretanto foi exposto pela segunda vez à platina e a dose cumulativa pode ter implicado em mais toxicidade. Ademais, conforme a revisão apresentada, foi associada a radioterapia torácica, cuja combinação aumenta o risco cardiovascular. Na anamnese, o paciente não se recorda de dosagem de colesterol de sua pressão arterial ou glicemia. Não usava quaisquer medicações. Nesse momento, de forma inquestionável seria o momento mais favorável para o acompanhamento cardiooncológico, tendo em vista o somatório de idade maior que 35 anos, BEP e radioterapia pulmonar.

Aos 40 anos, com complicação mais grave com necessidade de ressecção pulmonar, imputando um distúrbio ventilatório restritivo. Além disso, insuficiência renal adquirida. Foi acompanhado por pneumologista mas não foi indicado para o cardiologista. Já é de amplo conhecimento que a insuficiência renal está associada ao aumento do risco cardiovascular. Somando ao caso, sabe-se também que a disfunção pulmonar aumenta a chance de desenvolver doença coronariana e insuficiência cardíaca^{34,35}. Mais uma oportunidade de prevenção cardiovascular não aproveitada.

Coincidente com a literatura sobre a complicação de longo prazo (>10 anos), com 12 anos do último tratamento com carboplatina, apresentou síndrome coronariana aguda. A anatomia torácica prejudicada, a insuficiência renal, a sobreposição de síndromes, a apresentação atípica, foram confundidores no quadro agudo. Sobretudo a baixa suspeição da associação do BEP+Radioterapia com as alterações cardiovasculares de longo prazo, nesse caso, infarto do miocárdio, atrasaram o diagnóstico no atendimento inicial.

A revisão da literatura confirmou que a quimioterapia com cisplatina induz uma série de mecanismos de dano cardiovascular, incluindo disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, hipertensão e dislipidemia. Esses mecanismos não apenas contribuem para o risco agudo durante o tratamento (como eventos tromboembólicos), mas também para o desenvolvimento de doença cardiovascular em longo prazo, como evidenciado no caso do paciente com doença coronariana grave aos 47 anos de idade.

O desfecho foi surpreendentemente positivo, tendo em vista a limitação terapêutica possível (anatomia desfavorável para tratamento percutâneo), as sequelas tais como pneumectomia, insuficiência renal, elevando risco de revascularização cirúrgica e por fim baixa probabilidade de recuperação contrátil. Os fatores de risco foram então identificados e tratados em prevenção terciária. Não é irrelevante o fato de o paciente praticar atividade física regular antes e depois deste evento grave. Pode-se especular que este poder ter sido um estímulo para formação de vasta rede de artérias colaterais coronarianas e, talvez induzido condicionamento isquêmico miocárdico. A atividade física regular e a reabilitação tiveram potencial efeito protetor e com impacto na qualidade de vida e devem fazer parte do tratamento destes pacientes, particularmente neste caso, com apenas um pulmão. Também como estratégia preventiva, todas as vacinas pertinentes foram aplicadas após a alta. O cardiologista tem papel fundamental no acompanhamento de sobreviventes de câncer, na garantia de metas terapêuticas orientadas pelas diretrizes e na prescrição de atividade física entre o potencial do paciente e a segurança CV

A importância de um acompanhamento multidisciplinar, envolvendo oncologistas e cardiologistas, torna-se evidente. A cardio-oncologia é um campo emergente que visa otimizar o manejo dos pacientes com câncer para minimizar os riscos cardiovasculares. A implementação de protocolos de rastreamento e manejo

de fatores de risco cardiovasculares em sobreviventes de seminoma testicular é fundamental para melhorar seus desfechos em longo prazo.

6 CONCLUSÃO

O tratamento do seminoma testicular em homens jovens é altamente eficaz na cura da doença neoplásica, entretanto impõe um risco cardiovascular significativo aos pacientes, tanto na fase aguda quanto em longo prazo. Apesar de ter baixa frequência, a associação do risco cardiovascular sobretudo com platinas é consistente, mais frequente no 1º ano e após o 10 ano de tratamento, com implicações prognósticas de curto e longo prazos. O caso clínico apresentado ilustra a forma atípica de apresentação de uma síndrome coronariana, com diversos confundidores, e a gravidade com que eventos cardiovasculares podem ocorrer em indivíduos submetidos a terapias combinadas para seminoma testicular.

Um contraponto é que essa evidência advém de coortes iniciadas a partir da década de 70 e não incorporam tratamentos mais modernos e potencialmente menos tóxicos.

É imperativo que os profissionais de saúde reconheçam esse risco aumentado e implementem estratégias de vigilância cardiológica contínua para esses pacientes. Há oportunidades, como no caso apresentado, de integrar a cardio-oncologia no cuidado desses pacientes em vários momentos de sua jornada. O manejo agressivo dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, juntamente com a consideração de abordagens terapêuticas que minimizem a cardiotoxicidade, são cruciais para otimizar a saúde cardiovascular e a qualidade de vida dos sobreviventes de seminoma testicular.

REFERÊNCIAS

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, BerglerKlein J, et al..2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2022 ;43(41):4229-361
3. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3673-80
4. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: Best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-51.
5. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: Best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-65.
6. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3085-92.
7. Stephenson A, Bass EB, Bixler BR, Daneshmand S, Kirkby E, Marianes A, et al. Diagnosis and Treatment of Early-Stage Testicular Cancer: AUA Guideline Amendment 2023. *J Urol*. 2024;211(1):20-5.
8. Clasen SC, Fung C, Sesso HD, Travis LB. Cardiovascular Risks in Testicular Cancer: Assessment, Prevention, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(5):445-54.
9. Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A, et al. Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2022; 4 (1): 85-94.
10. Martins WA; Moço ETM. Cardio-Oncologia: o preço do envelhecimento. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(3):164-6.
11. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am*. 2018;102(2):251-64.

12. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*. 2015;68(6):1054-68.
13. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
14. Soares SCM, Santos KMR, Morais-Fernandes FCG, Barbosa IR, de Souza DLB. Testicular Cancer mortality in Brazil: trends and predictions until 2030. *BMC Urol*. 2019;19:59.
15. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, Climent MA, Daugaard G, Gietema JA, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(4):362-75.
16. Mayer F, Honecker F, Looijenga LH, Bokemeyer C. Towards an understanding of the biological basis of response to cisplatin-based chemotherapy in germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2003;14(6):825-32.
17. Hajjar LA, Costa IBSDSD, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43.
18. Cameron AC, McMahon K, Hall M, Neves KB, Rios FJ, Montezano AC, et al. Comprehensive Characterization of the Vascular Effects of Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Testicular Cancer. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2020;2(3):443-55.
19. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2(11):2490-518.
20. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1513-23.
21. Loehrer PJ Sr. Etoposide therapy for testicular cancer. *Cancer*. 1991;67(1 Suppl):220-4.
22. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
23. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120(2):617-24.

24. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):467-475.
25. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649-57.
26. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skøtt JW, Wagner T, et al. Cardiovascular Risk Factors and Disease After Male Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):584-92.
27. Beard CJ, Travis LB, Chen MH, Arvold ND, Nguyen PL, Martin NE, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer*. 2013;119(15):2771-7.
28. Terbuch A, Posch F, Annerer LM, Bauernhofer T, Pichler M, Szkandera J, et al. Long-term cardiovascular complications in stage I seminoma patients. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(11):1400-8.
29. Lubberts S, Groot HJ, de Wit R, Mulder SF, Witjes JA, Kerst JM, et al. Cardiovascular disease in Testicular Cancer Survivors: Identification of Risk factors and Impact on Quality of Life. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3512-22.
30. Gonzalez-Billalabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, Guma J, Hervas D, Luengo MI, et al. Prognostic Significance of Venous Thromboembolic Events in Disseminated Germ Cell Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(4):djw265.
31. Chovanec M, Lauritsen J, Bandak M, Oing C, Kier GG, Kreiberg M, et al. Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. *Nat Rev Urol*. 2021;18(4):227-45.
32. Rachma B, Savitri M, Sutanto H. Cardiotoxicity in platinum-based chemotherapy: Mechanisms, manifestations, and management. *Cancer Pathog Ther*. 2024;3(2):101-8.
33. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):701-6.
34. Ramalho SHR, Claggett BL, Washko GR Jr, Estepar RSJ, Chang PP, Kitzman DW, et al. Association of Pulmonary Function With Late-Life Cardiac Function and Heart Failure Risk: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(14):e023990
35. Ramalho SHR, Shah AM. Lung function and cardiovascular disease: A link. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(2):93-8.